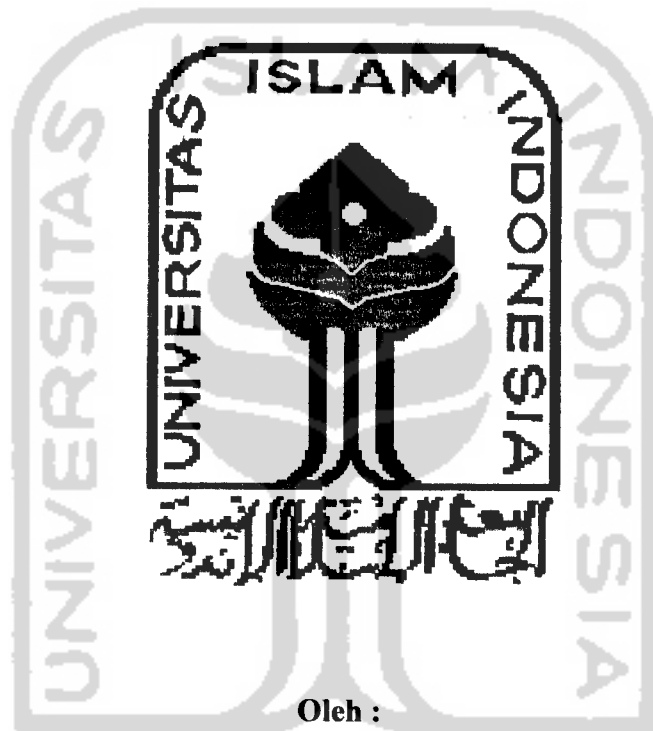


**PELEPASAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS
LAMBAT MENGGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI
MATRIKS INTRAGRANULAR**

SKRIPSI



Oleh :

EMMA TRI PURWANI

02613195

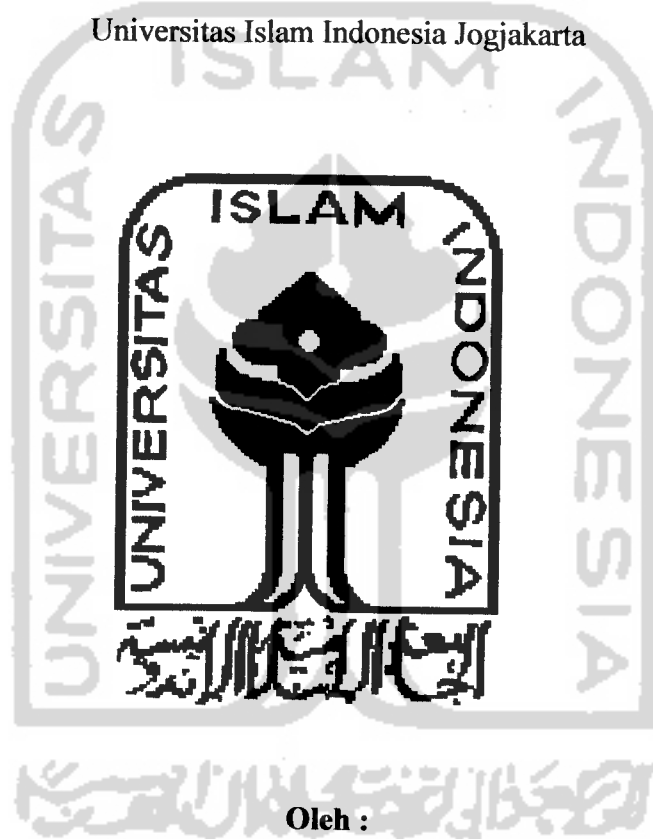
**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JULI 2006**

**PELEPESAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS
LAMBAT MENGGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI
MATRIKS INTRAGRANULAR**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi
(S.Farm)

Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

EMMA TRI PURWANI

02613195

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
JULI 2006**

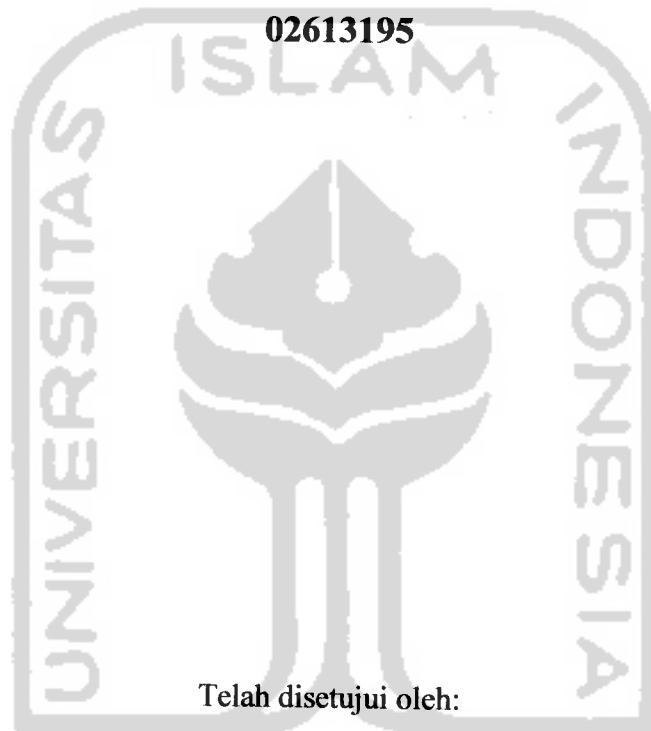
SKRIPSI

**PELEPASAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS
LAMBAT MENGGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI
MATRIKS INTRAGRANULAR**

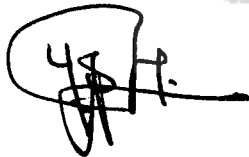
Yang diajukan oleh

EMMA TRI PURWANI

02613195



Pembimbing Utama,



Yandi Syukri. M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,



Siti Zahliyatul M.,S.F., Apt

SKRIPSI

**PELEPASAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS
LAMBAT MENGGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI
MATRIKS INTRAGRANULAR**

Oleh :

EMMA TRI PURWANI

02613195

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

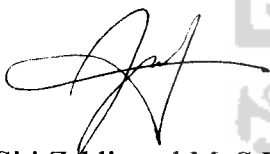
Tanggal: 15 Juli 2006

Ketua Penguji,



Yandi Syukri. M.Si., Apt

Anggota Penguji,



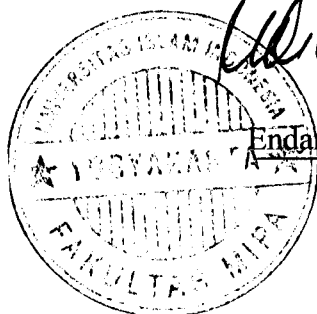
Siti Zahliyatul M., S.F., Apt


Anggota Penguji,



Drs. Mufrod. M.Sc., Apt

Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia




Endang Darmawan. M.Si., Apt

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, Juli 2006

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Emma Tri Purwani', is written over the printed name.

Emma Tri Purwani

MOTTO

لايكلف الله نفساً إلا وسعها

“Allah tidak akan membebani seseorang
kecuali sepadan dengan kemampuannya “
(Q.S Al-Baqarah : 286)

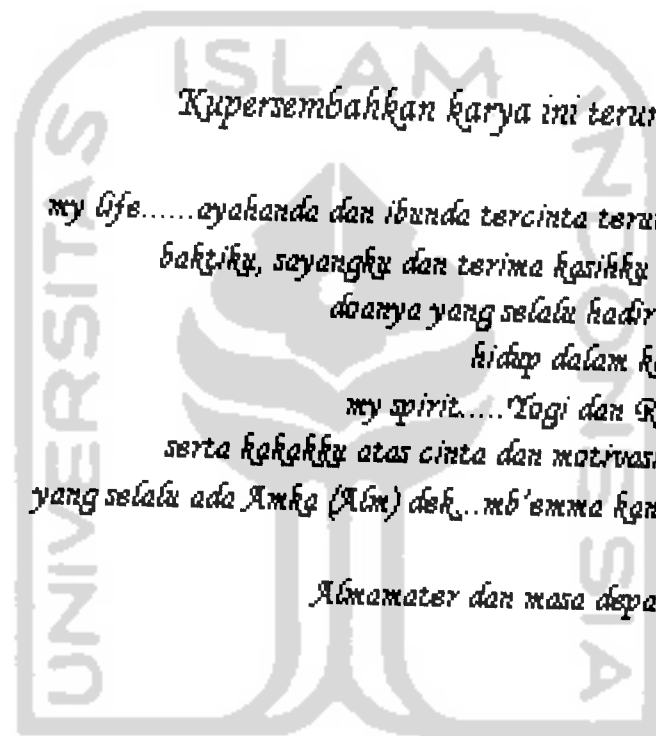
فإن مع العسر يسراً * إن مع العسر يسراً

“Sungguh bersama kesukaran pasti ada kemudahan;
Dan bersama kesukaran pasti ada kemudahan”
(Q.S Asy-Syarah : 5-6)

“.....Sesungguhnya sholatku, ibadahku, hidupku dan matiku hanya
untuk Allah, Rabb semesta alam.....”
(Qs. Al-an'am : 162)

”Sungguh dengan mengingat Allah, hati akan menjadi tenang”
(Ar-Ra'd : 28)

”Tiada sesuatu yang lebih indah dari akal yang dihiasi dengan ilmu, ilmu
yang dihiasi dengan amal, amal yang dihiasi dengan kebaikan dan
kebaikan yang dihiasi dengan taqwa”



*Kupersembahkan karya ini teruntuk
my life.....ayahanda dan ibunda tercinta teruntuk
baktiky, sayangky dan terima kasihky atas
doanya yang selalu hadir dan
hidup dalam kalbu
my spirit.....Yogi dan Rizki
serta kakakky atas cinta dan motivasinya
yang selalu ada Amkg (Am) dek...mb'emma kangen
Almamater dan masa depanky*





Special thanks to.....



Raab...tiada Dzat yang lebih sempurna dari-Mu dalam menuntun hati, pikiran, lisan dan perbuatan yang menjadi ibadah dan ridho-Mu

Keluarga di rumah, atas doa yang selalu mengalir.....

P'lek Bushoiri dan sekeluarga, thanks for everything

Mb' Mukarromah n bang Yo, dukungan yang tiada henti.....

Bonel (maz Adin) yang jauh di sana, tiada kata yang dapat melukiskan airmu yang mengajari dan mendukungku untuk mempersembahkan yang terbaik dalam hidupku

Poppi my best friend, makasih kerjasama dan dorongan semangatnya.

Tanjung, Alex, Agus n Dani sepi ga da kalian.....ayo kumpul dan cerita-cerita lagi (Thanx atas persahabatannya)

K' Yan (anak kost) Anink + Lilik, mb'siwi, Eta + Bambang, dank u weh.....

Rinul the gank, poetri, hani, tina, rini kecil n teman seperjuangan dalam laboratorium, gratia bantuannya ya.....

Herwanto, Hafiz (makasih sarannya), Wawan, Mas Lucky n Mas An (makasih do'anya), Mas Aries (ayo kapan selesai...)



KATA PENGANTAR



Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Pelepasan Propranolol HCl dari Tablet Lepas Lambat Menggunakan Eudragit L 100 sebagai Matriks Intragranular”.

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi kesarjanaan pada program studi Ilmu Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari tidak lepas dari bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Endang Darmawan, Msi., Apt., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
2. Bapak Yandi Syukri, Msi., Apt., dan Ibu Siti Zahliyatul M., S.F., Apt., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah memberikan pengarahan, bimbingan, serta saran selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Drs. Mufrod, M.Sc., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan pengarahan dan saran dalam penyusunan skripsi.
4. Bapak Hartanto sebagai laboran Teknologi Farmasi yang telah membantu dan memberikan pengarahan selama penulis melaksanakan penelitian.
5. PT. Dixa Medica, PT. Kalbe Farma, dan PT. Phapros atas bantuan bahan penelitian propranolol HCl dan Eudragit L 100.
6. Keluarga di rumah, yang selalu hidup dalam hati dan pikiranku, kasih sayang, do'anya yang selalu hadir dan dukungan moril maupun materiil.
7. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasi FMIPA UII dan semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca dan semua pihak yang

bersifat membangun sangat diharapkan demi kemajuan dan kesempurnaan penulis dimasa yang akan datang.

Penulis mohon maaf dengan segala ketulusan hati apabila dalam penulisan ini terdapat kesalahan. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi masyarakat pada umumnya dan perkembangan ilmu pengetahuan kefarmasian pada khususnya.

Yogyakarta, Juli 2006



Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
INTISARI.....	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	2
D. Manfaat Penelitian.....	2
BAB II STUDI PUSTAKA.....	3
A. Tinjauan Pustaka	3
1. Sediaan lepas lambat	3
2. Metode pembuatan sediaan lepas lambat	9
3. Matriks	12
4. Monografi bahan	14
5. Disolusi.....	17
B. Landasan Teori	22
C. Hipotesis.....	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	23
A. Bahan dan Alat	23
1. Bahan.....	23
2. Alat	23
B. Cara Penelitian	24
1. Formula	24
2. Skematika cara penelitian.....	25
3. Pembuatan tablet lepas lambat propranolol HCl secara intragranular dengan metode granulasi basah	26

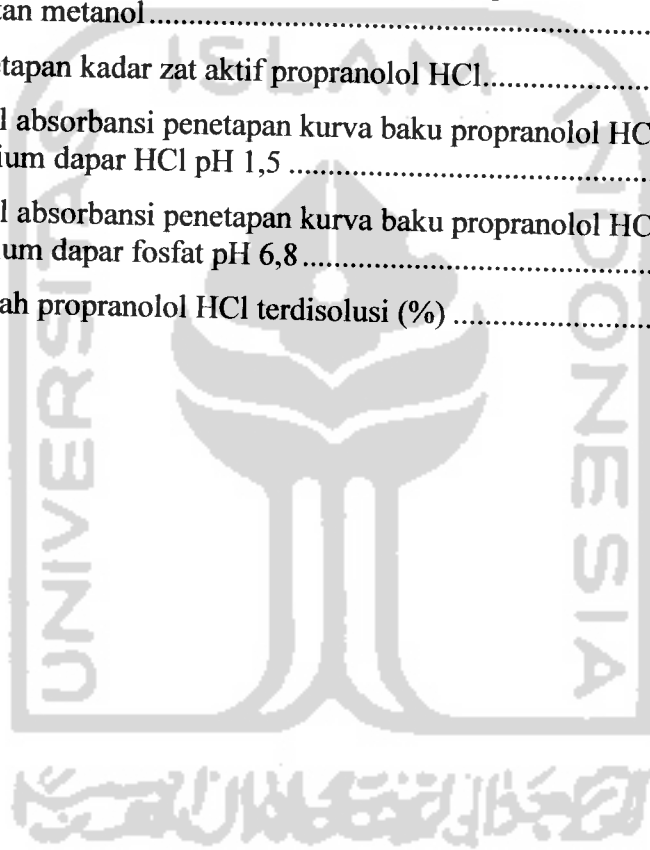
4. Uji sifat fisik granul.....	26
5. Penabletan	27
6. Uji sifat fisik tablet.....	27
7. Uji keseragaman zat aktif.....	27
8. Pembuatan medium dapar	28
9. Uji disolusi obat	29
C Analisis Hasil.....	31
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	32
A. Uji Sifat Fisik Granul	32
1. Kecepatan alir.....	32
2. Sudut diam.....	33
3. Penetapan	34
B. Uji Sifat Fisik Tablet.....	35
1. Keseragaman bobot tablet	35
2. Kekerasan tablet	36
3. Kerapuhan tablet	37
C. Penetapan Kadar Zat Aktif.....	37
1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum	37
2. Pembuatan kurva baku	38
3. Penetapan kadar zat aktif.....	39
D. Disolusi Obat.....	40
1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5	40
2. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5	41
3. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8	42
4. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	42
5. Uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl.....	43
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
A. Kesimpulan.....	50
B. Saran.....	50

DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN.....	54



DAFTAR TABEL

Tabel I	Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai polimer.....	12
Tabel II	Formula tablet lepas lambat propranolol HCl	24
Tabel III	Jumlah prosentase propranolol HCl terdisolusi USP XXIII	31
Tabel IV	Hasil uji sifat fisik granul.....	32
Tabel V	Hasil uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl.....	35
Tabel VI	Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam larutan metanol.....	38
Tabel VII	Penetapan kadar zat aktif propranolol HCl.....	39
Tabel VIII	Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5	41
Tabel IX	Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	43
Tabel X	Jumlah propranolol HCl terdisolusi (%)	44



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kurva hipotesis level obat dalam darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan konvensional dan produk pelepasan terkendali	3
Gambar 2. Kurva kadar obat dalam plasma darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan biasa dan produk <i>repeat action</i>	8
Gambar 3. Struktur propranolol HCl.....	14
Gambar 4. Struktur eudragit L 100	14
Gambar 5. Struktur avicel 101	15
Gambar 6. Struktur polivinilpirolidon.....	16
Gambar 7. Skema pelepasan obat	18
Gambar 8. Skematika cara penelitian.....	25
Gambar 9. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan metanol	38
Gambar 10. Kurva baku propranolol HCl dalam larutan metanol	39
Gambar 11. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5.....	40
Gambar 12. Kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5	41
Gambar 13. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8	42
Gambar 14. Kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8	43
Gambar 15. Kurva prosentase jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu	44
Gambar 16. Kurva prosentase jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi akar waktu	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Uji sifat fisik granul.....	54
Lampiran 2	Uji sifat fisik tablet.....	56
Lampiran 3	Penetapan kadar zat aktif.....	60
Lampiran 4	Disolusi obat.....	61
Lampiran 5	Sertifikat analisis propranolol HCl.....	67
Lampiran 6	Sertifikat analisis Eudragit L 100.....	68



PELEPASAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS LAMBAT MENGGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR

INTISARI

Propranolol HCl merupakan obat kardiovaskular yang memiliki waktu paruh pendek yaitu 3-5 jam, sehingga kadarnya dalam darah harus dipertahankan dalam jangka waktu yang lama. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pelepasan propranolol HCl dari sediaan tablet lepas lambat dengan menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks intragranular dengan berbagai konsentrasi yaitu 2,5%; 5%; 7,5%; dan 10%. Pembuatan tablet lepas lambat propranolol HCl dilakukan dengan metode granulasi basah dengan berat total 250 mg. Granul diuji sifat fisiknya yaitu sifat alir dan pengetapan. Evaluasi sifat fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot, kekerasan dan kerapuhan serta evaluasi sifat kimianya yaitu penetapan kadar zat aktif. Uji disolusi dilakukan dengan metode *paddle* menggunakan medium dapar HCl pH 1,5 selama 2 jam pertama dan medium dapar fosfat pH 6,8 untuk 6 jam berikutnya, pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan 50 rpm. Pelepasan obat ditentukan secara spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum 289 nm. Semua formula tablet memenuhi persyaratan dalam uji sifat fisik granul dan tablet. Hasil uji disolusi yang diperoleh tidak memenuhi persyaratan kadar terdisolusi pada USP XXII yaitu pada menit ke 90 adalah <30%, menit ke 240 antara 35-60% dan menit ke 480 antara 55-80%. Kadar terdisolusi yang dihasilkan dari formula I menit ke 90, 240 dan 480 yaitu 108,439%; 116,669% dan 112,856%; pada formula II yaitu 54,195%; 114,622% dan 116,208%; pada formula III yaitu 73,040%; 101,777% dan 109,678%; sedangkan pada formula IV yaitu 37,786%; 96,045% dan 105,287%. Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet terjadi melalui mekanisme difusi.

Kata kunci : propranolol HCl, Eudragit L 100, intragranular dan disolusi.

RELEASING OF PROPRANOLOL HCL FROM SUSTAINED RELEASE TABLETS WITH EUDRAGIT L 100 AS MATRIX INTRAGRANULAR

ABSTRACT

Propranolol HCl is a cardiovascular agent that has a short half life of 3-5 hours, so its concentration in the blood has to be kept for certain term of time. This study was aimed to find out the releasing of propranolol HCl sustained release tablets with Eudragit L 100 addition as matrix intragranular with various concentration were 2,5%; 5%; 7,5%; and 10%. Tablets were made by wet granulation method and weight is 250 mg. The granules physical test were flow characteristic and compressibility index. Physical tests were tested on tablet includes uniformity of weight, hardness and friability and chemical characteristics including the concentration of active substance. Dissolution test was done with the paddle method using pH 1,5 HCl buffer medium for the first 2 hours and a pH 6,8 phosphate buffer medium for the next 6 hours of the study, with the temperature using at $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ and stirring rate was 50 rpm. The amount of drug released was determined by UV spectroscopy at 289 nm. The entire of tablet formulas fulfilled the physical characteristics of granules and tablets. The result of dissolution test was not fulfil requirement concentration dissolution in USP XXII in 90 minutes was less than 30%, 240 minutes between 35-60% and 480 minutes between 55-80%. The result of dissolution test formula I for 90, 240 and 480 minute were 108,439%; 116,669% and 112,856%, formula II were 54,195%; 114,622% and 116,208%, formula III were 73,040%; 101,777% and 109,678%, formula IV were 37,786%; 96,045% and 105,287%. Propranolol HCl was released by diffusion mechanism.

Key words: propranolol HCl, Eudragit L 100, intragranular and dissolution.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Dalam tahun-tahun terakhir ini berbagai modifikasi produk obat telah dikembangkan untuk melepaskan obat aktif pada suatu laju yang terkendali. Berbagai produk obat pelepasan terkendali telah dirancang dengan tujuan terapeutik tertentu yang didasarkan atas sifat fisikokimia, farmakologik dan farmakokinetika obat (Shargel dan Yu, 1988). Sehingga dalam dunia obat, dewasa ini telah dikembangkan sediaan lepas lambat yang lebih menguntungkan dibanding sediaan konvensional. Sediaan lepas lambat mampu menjaga kestabilan jumlah obat yang dilepaskan dalam jangka waktu tertentu sehingga kadar obat di dalam darah tetap terjaga dalam daerah terapeutik. Pembuatan sediaan tablet lepas lambat dilakukan dengan penambahan matriks ke dalam campuran tablet baik secara intragranular maupun secara ekstragranular. Matriks tersebut akan mengontrol pelepasan obat dari sediaan tablet menjadi lebih lambat dan memberikan durasi efek yang lebih lama daripada sediaan konvensional.

Penelitian ini digunakan propranolol HCl sebagai bahan obat yang merupakan salah satu obat kardiovaskular yang merupakan penyakit kronis dengan waktu paruh eliminasi yang pendek yakni 3-5 jam pada sediaan konvensional. Dengan waktu paruh eliminasi cepat, diperlukan pemberian obat secara berulang untuk mempertahankan kadar terapi dalam plasma. Untuk menunjang keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis, diperlukan kadar terapi efektif yang konstan sepanjang waktu serta kepatuhan pasien. Penelitian ini mencoba melakukan pengembangan modifikasi laju pelepasan propranolol HCl dengan menggunakan matriks Eudragit L 100 secara intragranular. Pemilihan Eudragit L 100 sebagai matriks karena sifatnya yang hidrofob sehingga berperan sebagai penghalang lepasnya obat yang dapat mengendalikan pelepasan propranolol HCl dari tablet. Formulasi tablet lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan matriks Eudragit L 100 belum pernah dilaporkan.

Sutriyo, dkk (2004) pernah melakukan studi tentang mikroenkapsulasi propranolol HCl dengan penyalut etil selulosa menggunakan metoda penguapan

pelarut dengan hasil uji disolusi *in vitro* menunjukkan perlambatan pelepasan propranolol HCl dibandingkan serbuk propranolol HCl, baik pada medium asam maupun basa. Seyed Alireza Mortazavi dan Reza Aboofazeli (2003) juga pernah melakukan studi tentang propranolol HCl dengan menggunakan carbopol sebagai matriksnya dengan hasil carbopol sangat bagus digunakan sebagai matriks pada tablet propranolol HCl. Penelitian yang dilakukan oleh Ibrić *et al* (2003) mendapatkan konsentrasi optimal matriks Eudragit L 100 sebesar 5% dengan kekerasan 60 N pada tablet *Extended release* Aspirin.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks intragranular ?
2. Apakah formula tablet lepas lambat propranolol HCl yang menggunakan matriks Eudragit L 100 secara intragranular memenuhi persyaratan disolusi tablet lepas lambat?

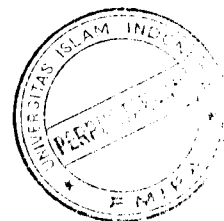
C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks intragranular.
2. Untuk mengetahui formula tablet lepas lambat propranolol HCl yang menggunakan matriks Eudragit L 100 secara intragranular yang memenuhi persyaratan disolusi tablet lepas lambat.

D. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan yang dapat menambah wawasan mengenai teknik formulasi tablet lepas lambat.
2. Memberikan manfaat bagi praktisi kesehatan dalam memberikan terapi yang tepat sehingga tujuan terapi dapat tercapai.
3. Dapat menjadi alternatif bagi industri farmasi dalam metode pembuatan sediaan tablet lepas lambat yang dapat memberikan keuntungan yang lebih besar.

BAB II STUDI PUSTAKA

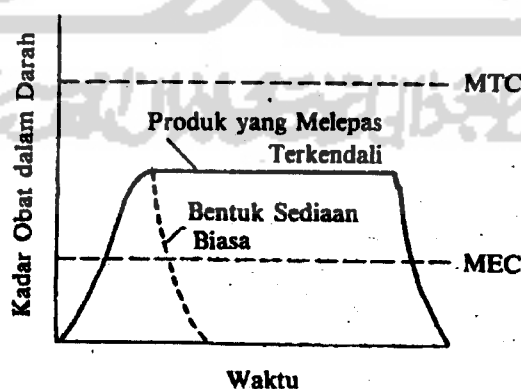


A. Tinjauan Pustaka

1. Sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel *et al.*, 1999). Pada sediaan obat diperlambat, pelepasan bahan obat dikendalikan dan dikontrol melalui upaya teknologi farmasetik sehingga kadar darahnya dapat dipertahankan dalam jangka waktu panjang (Voight, 1984). Sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol merupakan solusi bagi masalah pelepasan obat langsung ke organ target dan pengendalian laju pelepasan obat di tempat aksi. Sistem penghantaran obat tipe matriks merupakan salah satu alternatif untuk mengembangkan sistem pelepasan terkontrol (Khan, 2001).

Tujuan utama dari sediaan lepas terkontrol adalah untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma (Shargel and Yu, 1988). Keunggulan tipe bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis (Ansel *et al.*, 1999).



Gambar 1. Kurva hipotesis level obat dalam darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan konvensional dan produk pelepasan terkontrol (Ansel *et al.*, 1999).

Obat yang diberikan secara oral diharapkan dapat memberikan efek sistemik setelah terjadi absorpsi sepanjang saluran pencernaan. Secara ideal konsentrasi obat dalam darah pasien dijaga agar berada pada konsentrasi antara *minimum effective*

concentration (MEC) dan *minimum toxic concentration* (MTC) untuk jangka waktu tertentu sehingga obat dapat berefek (Ansel *et al.*, 1999).

Sistem pelepasan terkontrol memberikan pelepasan obat dalam jumlah yang cukup untuk menjaga kadar terapi obat dalam waktu yang diperlama, dengan profil pelepasan yang dikendalikan secara dominan oleh teknologi khusus atau desain sistem yang dibuat. Pelepasan senyawa aktif ini tidak dipengaruhi oleh faktor eksternal. Meskipun pelepasan zat aktif sediaan *sustained release* (SR) lebih lambat dari formulasi konvensional namun masih dipengaruhi oleh lingkungan luar. Bentuk sediaan *extended release* (ER) dibuat menggunakan teknologi khusus sehingga penghantaran dosis tunggal dapat menjaga kadar obat selama 8-12 jam. Sedangkan obat *Long* atau *Prolong release* adalah bentuk sediaan yang mengandung zat-zat yang dimodifikasi secara kimiawi untuk mencapai waktu paruh biologis yang diperlama (Lee and Robinson, 1987 *cit* Khan, 2001).

Istilah *prolonged-release* dirancang untuk melepaskan obat secara lambat dan membentuk suatu cadangan obat secara terus-menerus selama waktu yang panjang, mencegah absorpsi yang sangat cepat (Shargel and Yu, 1988). *Controlled-release* telah disepakati secara luas diartikan sebagai pelepasan bahan aktif secara terkendali ke organ atau sel target dengan kecepatan pelepasan yang tetap selama waktu tertentu sehingga konsentrasi bahan aktif di organ atau sel target terkendali untuk mencapai efek terapi maksimal dan efek samping minimal. *Long-acting* menyatakan durasi kerja obat yang relatif lama tanpa menjelaskan durasi pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaan (Simon, 2001).

a. Keuntungan dan kerugian sediaan lepas lambat

Keuntungan penting penggunaan bentuk sediaan farmasi lepas lambat dibanding lepas segera adalah:

- 1) Mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan penggunaan obat.
- 2) Menurunkan efek samping karena pengurangan dosis total atau penurunan konsentrasi tinggi sesaat setelah pemberian obat.
- 3) Mengurangi fluktuasi kadar bahan aktif di dalam darah sehingga efek farmakologis lebih stabil (Simon, 2001).

Kerugian yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan bentuk sediaan farmasi lepas lambat dibanding lepas segera adalah:

- 1) Kemungkinan terjadinya kegagalan sistem lepas lambat sehingga kandungan bahan aktif yang relatif tinggi dilepas sekaligus (dose dumping).
 - 2) Lebih sulit penanganan penderita apabila terjadi kasus keracunan atau alergi obat, karena kandungan bahan aktif yang relatif tinggi.
 - 3) Harga obat biasanya lebih mahal karena biaya pengembangan dan problem yang relatif tinggi (Simon, 2001).
- b. Beberapa sifat fisika dan kimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad and Robinson, 1987).

1) Dosis

Produk yang digunakan peroral dengan dosis lebih besar dari 500 mg sangat sulit untuk dijadikan sediaan lepas lambat karena pada dosis yang besar akan dihasilkan volume sediaan yang terlalu besar yang tidak dapat diterima sebagai produk oral (Conrad and Robinson, 1987). Kandungan bahan aktif dari bentuk sediaan lepas lambat biasanya dua kali atau lebih dari sediaan lepas segera. Selain itu, bahan non-aktif yang digunakan dalam sediaan lepas lambat biasanya jauh lebih besar jumlahnya dari pada yang digunakan untuk bentuk sediaan lepas segera (Simon, 2001).

2) Kelarutan

Obat dengan kelarutan dalam air yang terlalu rendah atau terlalu tinggi tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah kelarutan pada sediaan lepas lambat adalah 0,1 mg/mL. Obat yang kelarutannya tergantung pada pH fisiologis akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH pada saluran cerna dapat mempengaruhi kecepatan disolusinya.

3) Koefisien partisi

Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya, untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak sehingga obat tidak mencapai sasaran. Kedua kasus diatas tidak diinginkan dalam sediaan lepas lambat (Conrad and Robinson, 1987).

4) Stabilitas obat

Bahan aktif yang tidak stabil terhadap lingkungan yang bervariasi disepanjang saluran cerna (enzim, variasi pH, flora usus) tidak dapat diformulasi menjadi sediaan lepas lambat (Simon, 2001).

5) Ukuran partikel

Molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit dibuat sediaan lepas lambat.

c. Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad and Robinson, 1987).

1) Absorpsi

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat. Batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsi untuk sediaan oral adalah sekitar 0,25/jam dengan asumsi waktu transit 10-12 jam.

2) Volume distribusi

Obat dengan volume distribusi yang benar-benar tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak cocok untuk dibuat sediaan lepas lambat.

3) Durasi

Obat dengan waktu paruh yang pendek dan dosis yang besar tidak cocok untuk dijadikan sediaan lepas lambat sedang obat dengan waktu paruh yang panjang dengan sendirinya akan mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat (Conrad and Robinson, 1987). Bahan aktif berparuh biologis relatif pendek, misalnya 1 jam, mungkin sulit diformulasi menjadi sediaan lepas lambat karena ukurannya juga terlalu besar (Simon, 2001).

4) Indeks terapetik

Obat dengan indeks terapetik yang kecil memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah karena itu sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya (Conrad and Robinson, 1987).

d. Adapun faktor biofarmasetik

Selain faktor kimia dan biologi diatas terdapat pula faktor biofarmasetika yang mempengaruhi desain sediaan lepas lambat dan dikaitkan dengan sifat fisika, kimia dan biologis obat yang bersangkutan.

1) Lambung

Disolusi obat di lambung dipengaruhi ada tidaknya makanan dalam lambung. Harga pH normal lambung saat istirahat adalah 1, dan bila ada makanan pH akan naik menjadi 3,5. suatu obat yang diuji secara *in vitro* pada larutan HCl pH 1,2 misalnya melepaskan obatnya mengikuti orde nol. Apabila dilakukan uji secara *in vivo*, pelepasan obat mungkin tidak mengikuti orde nol karena kenaikan pH oleh makanan.

2) Usus halus

Panjang usus halus manusia sekitar 3,5-5 meter. Usus halus mempunyai daerah absorpsi yang sangat luas karena adanya jonjot disepanjang dinding usus. Waktu transit dalam usus halus untuk sediaan padat sekitar 3-4 jam. Jarak ini diperkirakan terlalu pendek untuk produk lepas lambat yang aksinya dapat mencapai 8-2 jam.

3) Usus besar

Panjang usus besar sekitar 4-5 kaki, yang terdiri atas *cecum*, kolon *ascending* dan kolon *descending* yang berakhir dengan rektum. Dalam kolon ada sedikit cairan dan transit obat lambat. Absorpsi obat dalam daerah ini tidak banyak diketahui, meskipun obat tak terabsorpsi yang mencapai daerah ini dapat dimetabolisme oleh bakteri (Shargel and Yu, 1988).

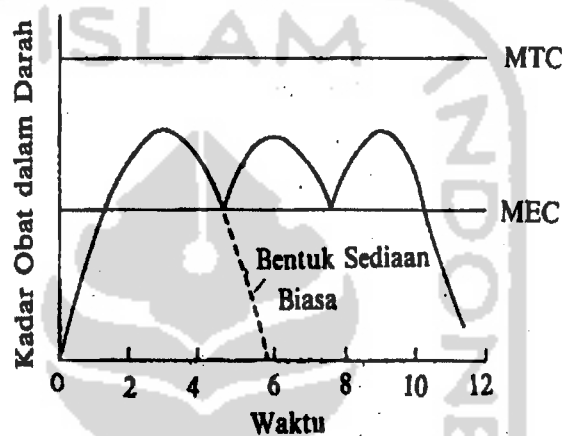
e. Secara umum, bentuk sediaan lepas lambat yang dipakai secara oral dapat dibagi menjadi 3 group besar (Notary, 1980).

1) *Repeat-action tablets*

Suatu tablet lepas lambat yang terdiri atas dua bagian, bagian pertama akan melepaskan obatnya dengan segera dan bagian kedua merupakan bagian yang obatnya akan dilepaskan setelah beberapa waktu kemudian. Pelepasan obat secara beraturan ini diatur oleh suatu *time barrier* atau suatu *enteric coating*. Pada dasarnya produk ini akan mengurangi pemakaian obat satu atau dua kali lebih sedikit sehingga akan memberikan kenyamanan karena tidak

harus terbangun pada saat tidur dimalam hari untuk minum obat. Akan tetapi, produk ini tidak dimaksudkan untuk memberikan obat secara konstan. Sediaan ini tetap menghasilkan kadar obat dalam darah yang naik turun sebagai pola "peak and valley". Kegunaan utama adalah penambahan dosis yang diperoleh tanpa memberikan obat lagi. Kadar obat dalam darah yang dihasilkan sama dengan pemakaian obat biasa (Ansel *et al.*, 1999).

Kurva konsentrasi obat dari sediaan *repeat action* bila dibandingkan dari sediaan biasa dapat dilihat dari gambar 2.



Gambar 2. Kurva kadar obat dalam plasma darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan biasa dan produk *repeat action* (Ansel *et al.*, 1999).

Gambar 2 menunjukkan bahwa konsentrasi obat dalam darah mempunyai puncak dan lembah. Hal inilah yang membedakan sediaan *repeat action* dan *sustained release* (Ansel *et al.*, 1999).

2) *Sustained-release dosage forms*

Seperti *repeat action tablets*, terdiri dari dua bagian dosis. Bagian pertama disebut *initial therapeutic dosage* yang merupakan bagian pertama *repeat action tablets* dan bagian kedua yang mempunyai karakteristik pelepasan secara lambat. Tujuannya adalah untuk mendapatkan konsentrasi obat dalam darah pada rentang terapeutik seperti pada dosis pertama dan selanjutnya dipertahankan oleh dosis kedua dalam jangka waktu tertentu. *Sustained release* melepaskan bahan aktif dalam waktu relative panjang (8 jam atau lebih) (Simon, 2001).

3) *Prolong-action preparation*

Sediaan ini mirip dengan *sustained release dosage forms*, hanya tidak mempunyai *loading dose* untuk mendapatkan kadar terapi awal pemakaian obat. Pelepasan obat pada sediaan ini berlangsung secara lambat dan memberikan cadangan obat terus-meneris dalam waktu tertentu. Perbedaan sediaan *prolong action* dan *sustained release* adalah tidak adanya *initial dose* atau dosis awal pada *prolong action*.

Sediaan lepas lambat juga mempunyai keterbatasan yaitu tidak semua bahan aktif dapat diformulasikan menjadi tablet atau kapsul lepas lambat. Kandungan bahan aktif dari bentuk sediaan lepas lambat biasanya 2 kali atau lebih dari sediaan lepas segera. Selain itu, bahan non aktif yang digunakan dalam sediaan lepas lambat biasanya jauh lebih besar jumlahnya dari pada yang digunakan untuk bentuk sediaan lepas segera.

2. Metode pembuatan sediaan lepas lambat

Kebanyakan produk-produk penglepasan berkesinambungan peroral telah diformulasi sebagai kapsul atau tablet. Formulasi-formulasi berdasarkan modifikasi sifat-sifat fisika-kimia dari bentuk-bentuk sediaan ini dapat digolongkan menjadi tiga tipe produk: batang-batang dienkapsulasi yang melepas perlahan (atau granul-granul), granul yang melepas perlahan atau dicampur dan dibuat tablet, dan tablet-tablet (inti) yang melepas perlahan-lahan (Lachman dkk, 1986).

a. Butir atau granul salut atau obat yang dikapsulasi mikro (Mikroenkapsulasi)

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas pun dapat dijadikan kapsul (*encapsulated*) dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel, *et al.*, 1999).

Proses pembuatan *encapsulated* yang khas biasanya dimulai dengan melarutkan bahan yang akan dijadikan dinding (*wall*), contohnya gelatin dalam air. Bahan yang akan dikapsulasi ditambahkan dan diaduk merata dengan campuran dua fase. Dengan pecahnya bahan-bahan yang akan dikapsulasi menjadi partikel-partikel dengan ukuran yang diinginkan, larutan bahan yang kedua ditambahkan, biasanya akasia. Bahan tambahan ini dipilih yang

mempunyai kemampuan mengimpulkan gelatin (polimer) menjadi tetesan-tetesan cairan yang halus. Tetesan-tetesan tadi membentuk suatu film atau lapisan disekitar partikel bahan yang akan dikapsulasi sebagai akibat tegangan antarpermukaan yang sangat rendah dari endapan air atau pelarut pada dinding bahan, sehingga penyalutan film yang ketat atau berkelanjutan tetap melekat pada partikel (Ansel *et al.*, 1999).

b. Pengisian obat ke matriks yang terkikis perlahan-lahan

Dengan proses ini bagian obat yang akan dibuat kerjanya diperlambat, digabungkan dengan bahan lemak atau bahan selulosa diproses menjadi granul yang dapat dimasukkan ke dalam kapsul atau dijadikan tablet. Apabila granul ini digabungkan dengan granul obat yang diolah tanpa pengisi lemak dan selulosa khusus, maka bagian granul yang tidak diolah memberikan efek obat yang diperlambat (Ansel, *et al.*, 1999).

c. Obat dimasukkan dalam bahan plastik yang inert

Obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan plastik yang *inert* yaitu semacam polietilen, polivinilasetat atau polimetakrilat dan granul-granul ini dikompresi menjadi tablet. Obatnya dilepaskan perlahan-lahan dari bahan plastik yang *inert* tadi, dilelehkan oleh cairan tubuh. Tablet kompresi ini membentuk matriks atau bentuk plastik yang menahan bentuk tablet selama obat dilelehkan dalam rangka eliminasi dari saluran cerna. Obat yang dilepaskan pertama berada pada permukaan tablet atau hanya dimasukkan didaerah permukaan (Ansel, *et al.*, 1999).

d. Pembentukan kompleks

Bahan obat tertentu jika dikombinasi secara kimia dengan zat kimia tertentu lainnya membentuk senyawa kompleks kimiawi, yang mungkin hanya larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh, hal ini tergantung pada pH sekitarnya. Laju larut yang lambat ini berguna untuk pengadaan obat lepas lambat (Ansel, *et al.*, 1999).

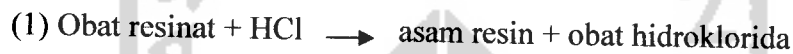
Hal ini harus diingat bahwa bahan obat tertentu hanya dapat larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh tanpa pembentukan kompleks yang khusus atau pengolahan lain, merupakan sifat yang bekerja lama (Ansel, *et al.*, 1999).

e. Damar (resin) penukar ion

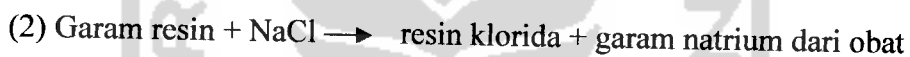
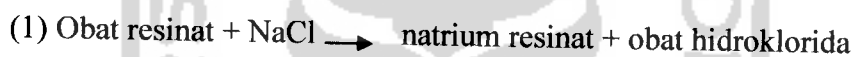
Larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion, dimana akan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hidrogen. Kemudian kompleks obat dan damar dicuci dan dapat dibuat tablet, dibuat kapsul, atau suspensi dalam pembawa berair. Pengelepasan obat tergantung pada pH dan konsentrasi elektrolit pada saluran cerna. Umumnya penglepasan lebih besar dalam lambung yang sama-sama asam dari pada usus kecil yang keasamannya kurang (Ansel, *et al.*, 1999).

Mekanisme kerja penglepasan obat dari damar penukar ion dapat dilukiskan sebagai berikut:

Dalam lambung:



Dalam usus:



f. Sistem hidrokolid

Hydrodynamically Balanced Drug Delivery System (HBS) terdiri dari suatu matriks yang dirancang sedemikian rupa sehingga begitu kontak dengan cairan cerna sediaan menunjukkan kelompok dengan bobot jenis kurang dari satu dan tetap ringan serta mengembang (Ansel, *et al.*, 1999).

g. Pompa osmotik

Pompa osmotik menyatakan suatu konsep baru dalam sediaan penglepasan terkendali. Pengelepasan obat dikendalikan secara tepat dengan menggunakan suatu alat yang dikontrol secara osmotik yang memompa sejumlah air yang konstan melalui sistem, melarutkan dan melepaskan jumlah obat yang konstan persatuan waktu (Shargel and Yu, 1988).

Sistem Oros, dikembangkan oleh Alza, merupakan suatu pompa osmotik melalui mulut, yang terdiri dari inti tablet dan salutan yang semipermeabel dengan lubang berdiameter 0,4 mm untuk keluarnya obat. Lubang ini dibuat dengan sinar laser dan produknya bekerja berdasarkan prinsip tekanan osmotik. Selaput semipermeabel memungkinkan air masuk dari lambung pasien ke dalam

inti tablet melarutkan obat. Tekanan yang dibuat mendorong atau memompa larutan obat keluar dari lubang saluran (Ansel, *et al.*, 1999).

3. Matriks

a. Tinjauan matriks

Matriks obat dapat didefinisikan sebagai dispersi seragam obat dalam padatan yang kurang larut dalam cairan depot dibanding obatnya atau sebagai bahan pembawa pada inert dari obat yang tercampur secara merata didalamnya. Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan obat dengan bahan matriks bersama-sama (Shargel and Yu, 1988), dan dapat pula menggabungkan bahan obat dengan matriks kemudian dibuat dengan metode granulasi yang dapat dimasukkan ke dalam kapsul atau dibuat tablet (Ansel *et al.*, 1999). Umumnya obat dalam persen yang lebih kecil agar matriks memberi perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat berdifusi secara lambat. Formulasi matriks dapat dikembangkan untuk mengontrol secara efektif kecepatan ketersediaan (Lachman dkk, 1986).

Tiga golongan bahan penahan yang digunakan untuk memformulasi tablet matriks, masing-masing golongan menunjukkan pendekatan yang berbeda terhadap konsep matriks (Lordi, 1976).

Salah satu pendekatan yang tidak begitu rumit untuk pembuatan bentuk sediaan penglepasan berkesinambungan meliputi kompresi langsung dari campuran obat, bahan penahan dan bahan penambah untuk membentuk tablet dimana obat dimasukkan dalam suatu inti matriks penahan. Campuran obat dan penahan dapat digranulasi sebelum dikompresi (Lachman dkk, 1986).

Tabel I. Bahan-bahan yang digunakan sebagai polimer (Lachman dkk, 1986)

Karakteristik Matriks	Bahan
Hidrofob, inert	polietilen, polivinilklorida, kopolimer metil akrilat-metilakrilat, etilselulosa.
Hidrofob, dapat terkikis	malam karnauba, stearil alkohol, asam stearat, polietilen glikol, malam jarak, polietilenglikol monostearat, trigliserida.
Hidrofilik	metilselulosa, hidroksi etil selulosa, hidroksipropil metil selulosa, natrium karboksi metil selulosa, karboksipolimetilen, galakto mannosida, natrium alginat.

Pada tabel I terdapat contoh tiga golongan bahan penahan yang digunakan untuk memformulasi tablet matriks, masing-masing golongan menunjukkan pendekatan yang berbeda kekonsep matriks. Golongan pertama terdiri dari penahan yang membentuk matriks hidrofob. Golongan kedua memperlihatkan bahan-bahan yang hidrofob dan dapat terkikis. Sedangkan golongan ketiga terdiri dari polimer yang membentuk matriks hidrofilik (Lachman dkk, 1986).

Proses yang digunakan untuk membuat formulasi untuk kompresi tergantung pada perbandingan polimer dan obat. Jika perbandingan antara obat dan polimer tinggi dibutuhkan suatu proses granulasi basah. Formulasi dengan bahan aktif yang rendah dapat dikompresi atau digranulasi secara langsung dengan menggunakan alkohol, jika polimer yang digunakan dapat digunakan untuk kompresi langsung (Lachman dkk, 1986).

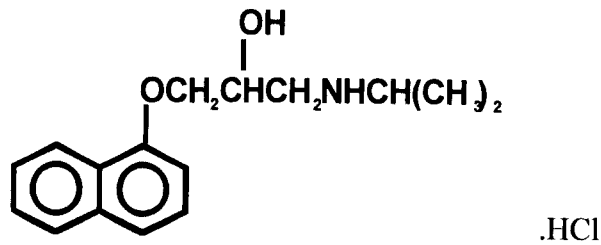
b. Pelepasan obat dari matriks

Polimer hidrofilik selulosa biasanya digunakan sebagai bahan pengisi berdasarkan sistem matriks yang ditabled. Efektivitas dari sistem matriks hidrofilik ini didasarkan pada proses hidrasi dari polimer selulosa, pembentukan gel pada permukaan polimer, erosi tablet dan pelepasan obat yang berkesinambungan. Hidroksipropil metil selulosa (HPMC), biasanya digunakan sebagai metode hidrofilik. Tablet disiapkan dengan menambahkan HPMC dalam formulasi, dibuat menjadi granul dengan metode granulasi basah atau "*roller compaction*" dan dikompresikan menjadi tablet (Ansel *et al.*, 1999).

Setelah masuk ke saluran pencernaan, tablet dibasahi oleh cairan lambung dan polimer berubah menjadi hidrat. Gel membentuk lapisan disekitar permukaan tablet kemudian obat dilepaskan. Ketika air masuk ke dalam tablet ketebalan lapisan gel ditingkatkan dan obat dapat larut melalui lapisan gel tersebut. Sebab lapisan luar sudah menjadi hidrat yang kemudian mengikis inti tablet. Jika obat yang tidak dapat larut, dilepaskan seperti halnya dengan pengikisan lapisan gel. Dengan demikian, tingkat pelepasan obat dikendalikan oleh proses difusi dan erosi tablet (Ansel *et al.*, 1999).

4. Monografi bahan

a. Propranolol HCl

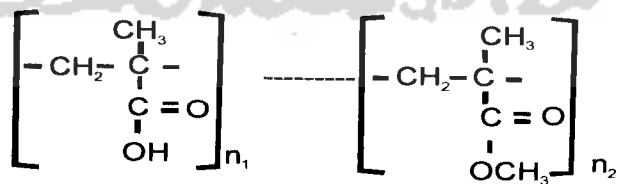


Gambar 3. Struktur propranolol HCl (Anonim, 1995a).

Propranolol merupakan antagonis reseptor *B-adrenergik* (B_1 dan B_2) yang digunakan untuk mengontrol hipertensi, angina pectoris, pencegahan migraine, mengontrol tremor esensial dan aritmia jantung juga digunakan untuk profilaksis jangka panjang sesudah serangan jantung akut (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Propranolol memiliki rumus molekul $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$, bobot molekulnya 295,81 dan memiliki nama kimia 1-(Isopropilamino)-3-(1-naftiloksi)-2-propanol hidroklorida. Propranolol berbentuk serbuk hablur putih atau hampir putih, tidak berbau, rasa pahit, melebur pada suhu antara 162 dan 165°C. Propranolol HCl larut dalam air dan dalam etanol, sukar larut dalam kloroform dan praktis tidak larut dalam eter (Anonim, 1995a). Fungsi propranolol HCl dalam formula adalah sebagai zat aktif. Koefisien partisi log P (oktanol/pH 7,4) = 1,2. Kelarutannya adalah 1 : 20 dalam air dan 1 : 20 etanol (Lund, 1994). Stabilitas propranolol HCl yaitu paling stabil pada pH 3,0 dan mengalami perubahan dalam kondisi basa.

b. Eudragit L 100



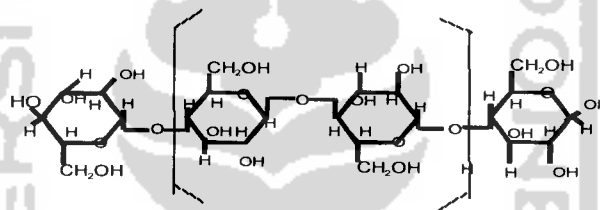
Gambar 4. Struktur Eudragit L 100 (Mathiowitz, 1999).

Eudragit merupakan kopolimer dari asam metakrilat. Eudragit berupa serbuk putih dan memiliki rasa yang karakteristik. Eudragit tidak larut dalam air, larutan asam, cairan lambung buatan dan larutan buffer pH > 5, larut pada larutan basa, cairan usus buatan dan larutan buffer pH ≥ 7 (Anonim, 1995b). Ada

beberapa jenis Eudragit yaitu Eudragit E, L dan S, RL dan RS, E30D, NE30D, L30D, L30D-55 dan L100. Eudragit RL, RS dan NE merupakan polimer yang tidak tergantung pH dengan pelepasan tertunda dari sediaan oral. Sedangkan bentuk anion Eudragit L dan S merupakan sistem polimer yang tergantung pH untuk mencapai profil pelepasan yang linier. Penyimpanan serbuk kering stabil pada suhu kamar. Fungsi Eudragit L 100 dalam formula sebagai bahan matriks intragranular. Inkompatibilitas terhadap magnesium stearat.

Permeabilitas Eudragit dapat ditingkatkan dengan menambahkan zat yang larut air, seperti gula atau polimer larut air seperti PVP, PVA dan PEG. Penambahan eter selulosa yang larut air seperti HPMC tidak disarankan karena dapat terjadi flokulasi (Mathiowitz, 1999).

c. Avicel pH 101

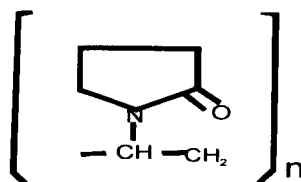


Gambar 5. Struktur avicel 101 (Boylan *et al*, 1986).

Avicel merupakan campuran dari aglomerat dan serbuk kristal putih dengan rasa dan bau lemah. Avicel memiliki BM 3600, stabil higroskopis. Tidak larut dalam air, asam encer dan sebagian besar pelarut organik, sedikit larut dalam larutan NaOH (Boylan *et al*, 1986). Ada dua kualitas avicel yaitu pH 101 dan 102. avicel pH 101 merupakan produk asli yang berbentuk serbuk, sedangkan avicel pH 102 memiliki distribusi ukuran yang lebih besar dan sedikit lebih baik sifat alirnya karena bentuknya berupa granul (Voigt, 1984). Avicel 101 berupa partikel granul kristal putih dan berpori, tidak berbau dan tidak berasa. Nama generik Avicel 101 adalah Mikrokrystalin selulose 101. Sinonim Avicel 101 adalah selulose gel 101 dan selulose kristalin 101. Kondisi penyimpanan dalam wadah tertutup rapat. Konsentrasi sebagai bahan pengisi tablet dengan

metode granulasi basah 5 – 20% (Boylan *et al*, 1986). Fungsi avicel dalam formula sebagai bahan pengisi (*filler*).

d. Polivinilpirolidon



Gambar 6. Struktur PVP (Anonim, 1979).

Polivinilpirolidon (PVP) merupakan polimer sintetik dari 1-vinil-2-pirolidon dengan rumus molekul $((C_6H_9NO)_n$. Bobot molekul PVP antara 10.000 – 700.000 (Anonim, 1995a). Polivinilpirolidon merupakan serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau atau berbau lemah, tidak berasa dan higroskopis. PVP mudah larut dalam air dan beberapa pelarut organik seperti metanol, etanol, dan kloroform. Nama lain dari PVP yaitu povidone, kollidon, dan plasdone (Anonim, 1979). Fungsi PVP dalam formula sebagai bahan pengikat (*binder*).

e. Aerosil

Aerosil (SiO_2) berupa serbuk putih, amorf, ringan, berbentuk fines dengan ukuran partikel 12 -16 nm. Sinonim dari aerosil adalah Silica, Colloidal Anhydrous (Ph.Eur.), Colloidal Silicon Dioxide (USP/NF), Hochdisperses Siliciumdioxid (DAB), Colloidal Anhydrous Silica(BP), Light Anhydrous Silicic Acid (JP), fumed silica, Cab-O-Sil, dan Syloid. Aerosil dapat berfungsi sebagai glidan, *disintegran*, zat *anti caking*, *suspending agent*, meningkatkan keseragaman bobot dan meningkatkan kekerasan tablet. Luas permukaan spesifik $200 \text{ m}^2/\text{g}$. Sifat alir mudah mengalir. Konsentrasi sebagai bahan glidan 0,2 – 1,0 %. Penyimpanan di dalam wadah tertutup rapat karena sifatnya higroskopis. Fungsi dalam formula sebagai bahan glidan (Boylan *et al*, 1986).

f. Talk

Talk memiliki bentuk serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran. Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat (Anonim, 1995a). Dalam formula fungsi talk sebagai lubrikan.

5. Disolusi

a. Tinjauan umum disolusi

Disolusi adalah suatu proses terlarutnya suatu zat kimia atau obat ke dalam suatu pelarut. Dalam sistem biologi, disolusi obat dalam médium air merupakan suatu kondisi utama yang penting pada absorpsi sistemik (Lachman dkk, 1986). Disolusi didefinisikan sebagai proses masuknya suatu zat padat ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan (Syukri, 2002).

Kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatas kecepatan sebelum obat berada dalam darah. Apabila suatu sediaan padat berada dalam saluran cerna, ada dua kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan. Bahan berkhasiat dari sediaan padat tersebut pertama-tama harus terlarut, setelah itu barulah obat yang berada dalam larutan melewati membran saluran cerna (Syukri, 2002).

Obat yang mudah larut dalam air akan melarut cepat dan obat akan berdifusi secara pasif atau transpor aktif sehingga kelarutan obat merupakan pembatas kecepatan absorpsi melalui membran saluran cerna. Sebaliknya, kecepatan obat yang kelarutannya kecil akan dibatasi, karena kecepatan disolusi dari obat tidak larut atau disintegrasi sediaan relatif kecil pengaruhnya terhadap disolusi zat aktif (Syukri, 2002).

b. Faktor yang mempengaruhi laju disolusi

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari bentuk sediaan biasanya diklasifikasikan atas tiga kategori (Syukri, 2002) :

1) Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat

Sifat-sifat fisikokimia dari obat yang mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi

serta ukuran partikel. Sifat-sifat fisikokimia lain seperti kekentalan serta keterbasahan berperan pada permasalahan yang umum dalam disolusi dalam hal terbentuknya flokulasi, flotasi dan aglomerasi.

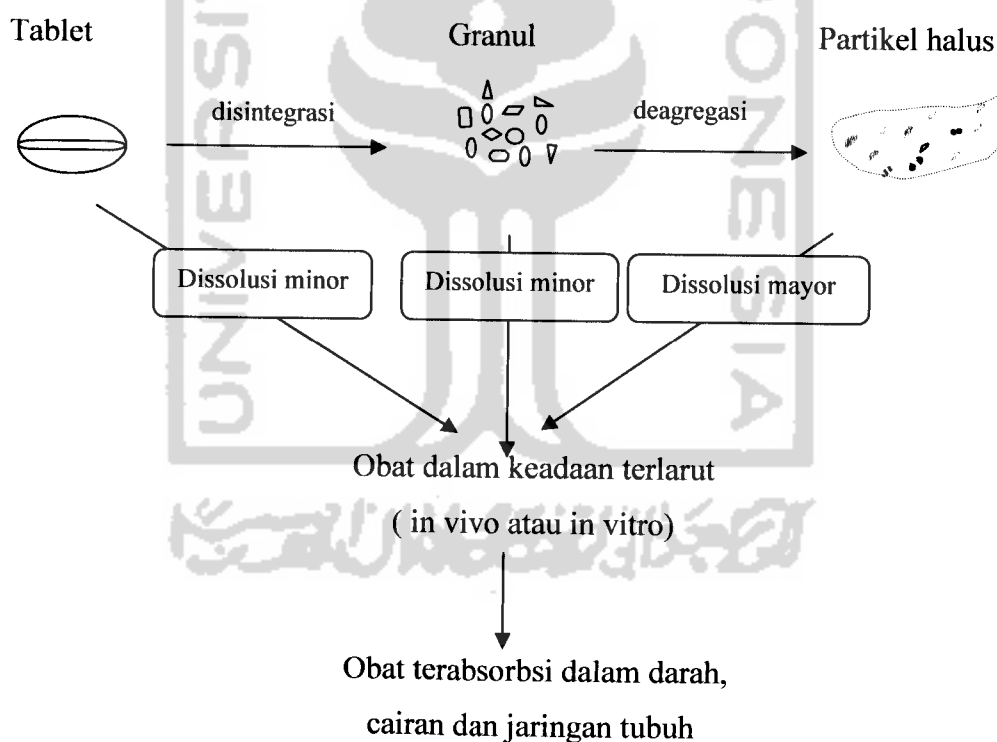
2) Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan

Faktor formulasi yang dapat mempengaruhi laju disolusi diantaranya kecepatan disintegrasi, interaksi obat dengan eksipien, kekerasan dan porositas.

3) Faktor yang berkaitan dengan alat uji disolusi dan parameter uji

Faktor ini sangat dipengaruhi oleh lingkungan selama percobaan yang meliputi kecepatan pengadukan suhu medium, pH medium dan metode uji yang dipakai.

Mekanisme pelepasan obat dari sediaan tablet digambarkan oleh Wagner (1971) dalam skema berikut ini :



Gambar 7. Skema pelepasan obat (Wagner, 1971).

Pada umumnya produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses (gambar 7). Proses tersebut meliputi disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat, pelarutan obat dalam media “aqueous” dan absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik (Shargel dan Yu, 1988).

Dari gambar 7, dapat disimpulkan bahwa ada dua kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan. Bahan berkhasiat dari sediaan padat tersebut pertama-tama harus melarut, sesudah itu barulah obat yang berada dalam larutan melewati membran saluran cerna. Obat yang larut baik dalam air akan melarut cepat, obat akan berdifusi secara pasif atau transport aktif, kelarutan obat merupakan pembatas kecepatan absorpsi melalui membran saluran cerna (Banakar, 1992).

c. Persamaan disolusi

Laju disolusi merupakan kecepatan melarutnya obat dari bentuk sediaan yang ditunjukkan dengan laju pelepasan obat dari bentuk sediaan setelah berkontak dengan médium tertentu sebagai fungsi waktu (Abdou, 1989). Noyes dan Whitney menyatakan laju pelarutan merupakan jumlah zat yang terlarut dari bentuk sediaan padat dalam médium tertentu sebagai fungsi waktu, dengan persamaan sebagai berikut (Martin *et al*, 1983) :

$$\frac{dC}{dt} = K S (C_s - C_1) \dots \dots \dots (1)$$

dengan dC/dt = jumlah zat padat yang terlarut tiap satuan waktu, K = tetapan kecepatan pelarutan, S = luas permukaan efektif, C_s = kadar zat pada keadaan jenuh, dan C_1 = kadar zat dalam médium pada saat t .

Kondisi *sink* merupakan salah satu parameter yang perlu diperhatikan selama uji disolusi, atau dengan kata lain $C_s \gg C_1$. Kondisi *sink* adalah kondisi dimana konsentrasi larutan jenuh atau volumenya di dalam médium berlebih sehingga menyebabkan zat padat melarut terus-menerus (Shargel dan Yu, 1988). Pada uji disolusi, apabila terjadi kondisi *sink* maka persamaan disolusi dapat disederhanakan menjadi:

$$\frac{dC}{dt} = K S C_s \dots \dots \dots (2)$$

dimana: S = luas permukaan padatan, K = karakteristik zat pada temperatur konstan dalam pelarut tertentu, C_s = konsentrasi larutan jenuh.

d. Karakteristik pelepasan sediaan lepas lambat

1) Evaluasi karakteristik pelepasan

Pelepasan bahan aktif dari sediaan di dalam saluran cerna dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologi yaitu kekuatan mekanis dari organ pencernaan, volume, komposisi, pH, tegangan permukaan dan viskositas cairan cerna. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian terhadap sifat-sifat pelepasan *in vitro* dalam kondisi yang sedapat mungkin sama dengan pelepasan *in vivo*. Untuk mencapai konsentrasi stabil dalam darah perlu dibuat sediaan *prolonged release* yang laju pelepasannya tergantung pH. Oleh karena itu, pelepasan bahan aktif obat harus dievaluasi pada berbagai tingkatan pH, misalnya 1,2; 4,0; dan 6,8, yang dapat mewakili variasi pH di dalam saluran cerna. Untuk mengantisipasi variasi kecepatan motilitas saluran cerna, diperlukan juga variasi kecepatan putaran alat disolusi (lebih dari 2 tingkatan variasi misal 50, 100 dan 200 rpm dengan alat dayung) pada pH yang tepat. Diperlukan juga penelitian untuk mengantisipasi pengaruh proses pembasahan, kekuatan ion dan komposisi medium uji. Juga diperlukan uji disolusi dengan menggunakan alat disolusi yang berbeda (Anonim, 1988).

2) Spesifikasi uji disolusi

Spesifikasi untuk uji disolusi harus dibuat untuk mengendalikan kualitas sediaan *prolonged release*. Pada dasarnya, diperlukan uji disolusi yang dapat memprediksi profil kadar obat dalam darah setepat mungkin. Untuk itu perlu dibuat spesifikasi yang meliputi waktu sampling dan jumlah obat yang dilepaskan agar didapatkan profil pelepasan yang setepat mungkin. Rentang perubahan jumlah pelepasan obat yang dapat diterima tergantung pada efek laju pelepasan pada fase absorpsi atau sifat farmakodinamik (rentang terapi, toksisitas atau efek samping). Oleh karena itu, berdasarkan hubungan antara laju pelepasan dan konsentrasi darah atau efek farmakologi maka rentang yang dapat diterima harus dibuat dalam batasan yang tidak menimbulkan perubahan besar pada konsentrasi plasma atau pada efikasi klinis. Batasan toleransi yang sempit dimaksudkan untuk mengurangi variasi dalam pelepasan obat yang memberikan efek klinis yang stabil. Jika hubungan antara laju pelepasan dan konsentrasi darah tidak jelas, atau data yang

tersedia tidak memadai untuk membuktikan hubungan ini maka akan terjadi kesulitan dalam membuat spesifikasi yang rasional (Anonim, 1988).

e. Uji kontrol

1) *In-proses* (jika perlu)

Spesifikasi disolusi yang dapat dilakukan pada produk setengah jadi mungkin sama atau berbeda dengan yang dilakukan pada produk akhir. Jika berbeda, maka harus ada penjelasan untuk batasan yang dipilih.

2) Produk akhir

Spesifikasi produk akhir meliputi uji disolusi. Pentingnya spesifikasi disolusi bukan hanya untuk meyakinkan konsistennya pelepasan obat dari tiap *batch* saat pembuatan tapi juga untuk membuat batasan yang dapat diterima untuk disolusi produk. Spesifikasi ini harus menyatakan jumlah unit dosis yang harus diuji dan batasannya. Di dalam spesifikasi ini harus mencakup minimum 3 poin yaitu poin waktu awal untuk mengeluarkan *dose dumping*, poin kedua untuk meyakinkan kepatuhan terhadap bentuk profil disolusi dan yang terakhir untuk meyakinkan jumlah obat yang harus dilepaskan. Perbedaan batas atas dan batas bawah ini tidak boleh lebih dari 20% dari isi zat aktif yang tertera dalam label (Anonim, 1992).

Ketentuan USP untuk Kapsul lepas lambat propranolol HCl harus memenuhi persyaratan (Anonim, 1995b) :

1) Tes 1 :

Tidak lebih dari 30% dalam 1,5 jam pada larutan dapar (pH 1,5 untuk lingkungan asam), dan 35-60% dalam 4 jam, 55-80% dalam 8 jam, 70-95% dalam 14 jam dan 81-110% dalam 24 jam pada larutan dapar (pH 6,8 dalam lingkungan basa) menggunakan alat 1 pada 100 rpm.

2) Tes 2 :

Tidak lebih dari 20% dalam 1 jam pada larutan dapar (pH 1,2 untuk lingkungan asam), dan 20-45% dalam 3 jam, 45-80% dalam 6 jam, dan tidak kurang dari 80% dalam 12 jam pada larutan dapar (pH 7,5 dalam lingkungan basa) menggunakan alat 1 pada 50 rpm.

B. Landasan Teori

Propranolol hidroklorida merupakan obat kardiovaskular golongan β -bloker yang bekerja terhadap reseptor non selektif, dengan menghambat respon stimulasi adrenergik. Propranolol hidroklorida diabsorpsi dengan baik (> 90%) dari saluran cerna, tetapi bioavailabilitasnya rendah (tidak lebih dari 50%) serta mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni berkisar antara 3-5 jam. Metabolit aktif dari propranolol adalah 4-hidroksiproporanolol, yang mempunyai aktifitas sebagai bloker. Dengan waktu paruh eliminasi yang cepat, maka diperlukan pemberian secara berulang. Untuk menunjang keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis seperti hipertensi, diperlukan kadar terapi efektif yang konstan sepanjang waktu serta kepatuhan pasien.

Maka dilakukan usaha untuk menunjang keberhasilan pengobatan dengan melakukan pengembangan sediaan lepas lambat. Pada sediaan lepas lambat ini digunakan matriks atau polimer Eudragit L 100 dengan berbagai variasi kadar yang berperan sebagai penghalang fisik lepasnya obat secara cepat sehingga dapat mengendalikan pelepasan propranolol HCl dari tablet.

C. Hipotesis

Eudragit L 100 dapat digunakan sebagai matriks secara intragranular dalam pelepasan propranolol HCl dari sediaan tablet lepas lambat dan semakin besar konsentrasi Eudragit L 100 yang ditambahkan pada sediaan maka akan semakin memenuhi persyaratan sediaan lepas lambat pada USP XXII.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

1. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah propranolol HCl (Transo Pharm, derajat farmasetis) diperoleh dari Dexa Medica, Eudragit L 100 (Röhm Pharm GmbH, derajat farmasetis) diperoleh dari Kalbe Farma, avicel PH 101 (derajat farmasetis), polivinilpirolidon (derajat farmasetis), aerosil (derajat farmasetis), talk (derajat farmasetis), KCl (derajat farmasetis), HCl (derajat farmasetis), KH_2PO_4 (derajat farmasetis), NaOH (derajat farmasetis), aquadest (teknis), dan metanol (teknis).

2. Alat

Alat-alat yang digunakan adalah seperangkat alat gelas, timbangan analitik (Metler Toledo Dragon 204), ayakan granul nomor 14, 16 dan 40 mesh, eksikator, *stop watch*, *vacuum cleaner*, pH meter (WTW), mortir dan stamper, corong uji sifat alir, *motorized tapping device*, *hardness tester* (YD-2 Vanguard), *abrasive tester* (Erweka TA 200), *dissolution tester* tipe dayung (Erweka DT 700), spektrofotometri UV (Hitachi U-2810), dan mesin tablet *single punch* (Korsch EK-0).

B. Cara Penelitian

1. Formula

Tabel II. Formula tablet lepas lambat propranolol HCl

Bahan	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Propranolol HCl (mg)	80	80	80	80
Eudragit L 100 (mg)	6,25	12,5	18,75	25
Avicel pH 101 (mg)	146,25	140	133,75	127,5
PVP 5 % (ml)	0,2	0,2	0,2	0,2
Aerosil (mg)	2,5	2,5	2,5	2,5
Talk (mg)	7,5	7,5	7,5	7,5

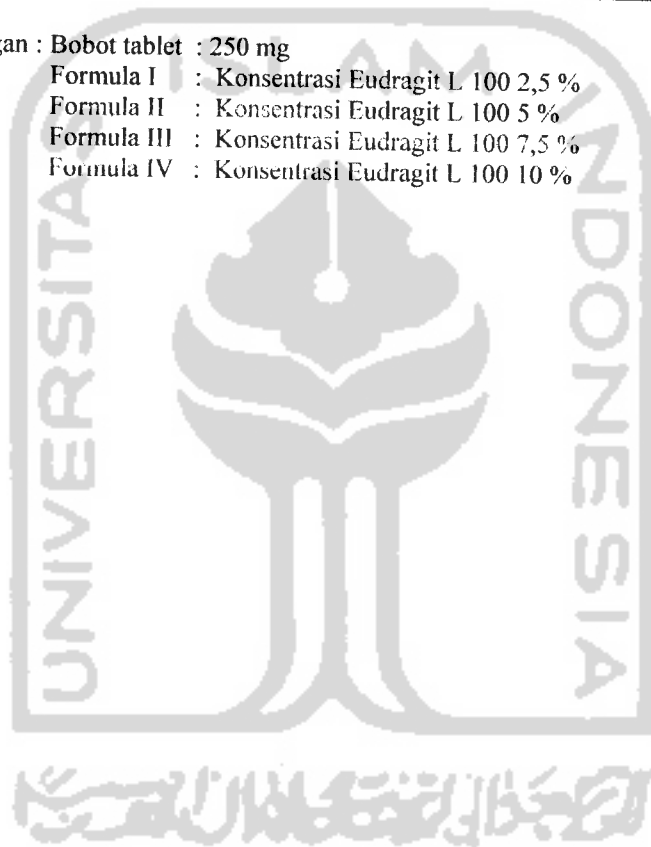
Keterangan : Bobot tablet : 250 mg

Formula I : Konsentrasi Eudragit L 100 2,5 %

Formula II : Konsentrasi Eudragit L 100 5 %

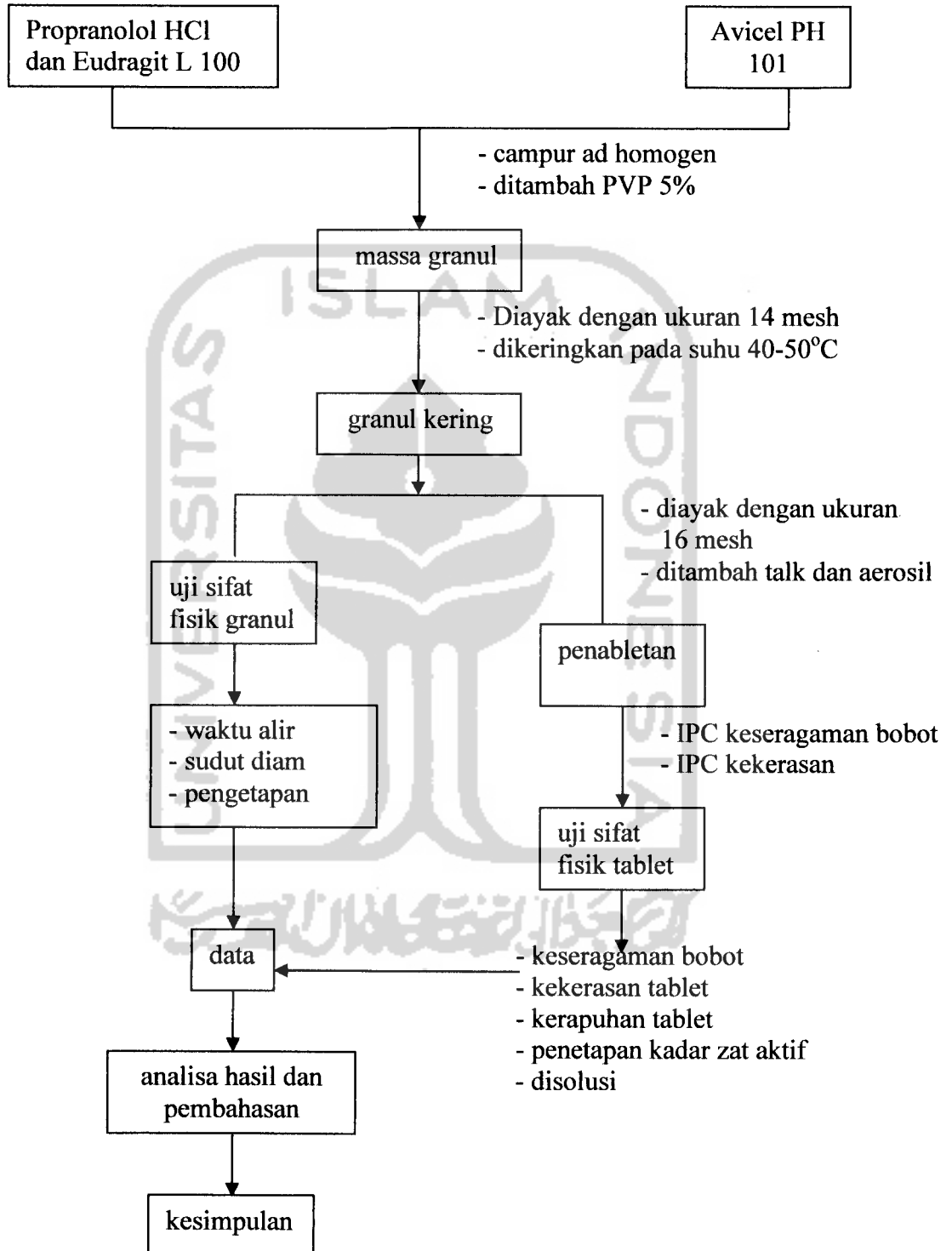
Formula III : Konsentrasi Eudragit L 100 7,5 %

Formula IV : Konsentrasi Eudragit L 100 10 %



2. Skematika cara penelitian

Skema jalannya penelitian pembuatan tablet lepas lambat propranolol HCl secara intragranular dapat dilihat pada gambar 8 di bawah ini:



Gambar 8. Skematika cara penelitian.

3. Pembuatan tablet lepas lambat propranolol HCl secara intragranular dengan metode granulasi basah.

Pembuatan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan matriks Eudragit L 100 dilakukan dengan metode granulasi basah secara intragranular dengan konsentrasi 2,5%; 5%; 7,5%; 10%. Sebelum pembuatan tablet, semua bahan diayak melewati ayakan 40 mesh untuk mendapatkan partikel yang seragam. Propranolol HCl dicampur homogen dengan Eudragit L 100 dengan berbagai konsentrasi dan avicel PH 101 sebagai fase internal, kemudian ditambah larutan pengikat PVP 5% sampai terbentuk masa granul yang elastis, lalu diayak dengan pengayak 14 mesh dan dikeringkan pada suhu kamar selama 24 jam, selanjutnya diayak kembali dengan pengayak 16 mesh. Terakhir dicampurkan fase eksternal yaitu talk dan aerosil kemudian dilakukan uji sifat alir granulnya, ditablet dan dilakukan uji sifat fisik tablet serta uji disolusinya.

4. Uji sifat fisik granul

a. Kecepatan alir

Sebanyak 75 gram granul ditimbang dan dimasukkan secara perlahan-lahan kedalam corong yang ditutup pada ujungnya, lalu dibuka dan dibiarkan granul mengalir. Waktu alir dihitung mulai tutup dibuka sampai seluruh granul mengalir, catat waktunya dengan menggunakan *stopwatch*. Granul yang mengalir ditampung pada suatu penyangga untuk diukur sudut diamnya.

Sudut diamnya dihitung dengan rumus:

$$\operatorname{tg} \alpha = h/r \quad h = \text{tinggi kerucut, } r = \text{diameter penyangga.}$$

b. Penetapan

Sejumlah granul dituang perlahan-lahan ke dalam gelas ukur 100 ml sampai tanda. Pasang gelas ukur pada alat (ditap dengan *motorized tapping device*) lalu hidupkan alat tersebut. Perubahan volume setelah penetapan dicatat sampai volume konstan.

Penetapan dihitung dengan rumus:

$$\text{Penetapan} = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \times 100\%$$

Dimana, V_0 = volume awal

V_t = volume konstan

5. Penabletan

Granul yang telah dilakukan pengujian waktu alir dan pengetapan, ditablet dengan menggunakan mesin tablet *single punch* dengan bobot tablet 250 mg, dengan kekerasan 7 kg. Tablet yang dihasilkan kemudian diuji sifat fisiknya yang dilanjutkan dengan uji disolusi.

6. Uji sifat fisik tablet

a. Keseragaman bobot

Duapuluh tablet ditimbang satu persatu dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu persatu, maka bobot tablet tidak boleh melebihi dari yang tertera pada Farmakope Indonesia kemudian dihitung harga purata, standar deviasi dan koefisien variasi.

b. Kekerasan

Sebuah tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dengan posisi horizontal. Alat *hardness tester* dinyalakan dan diset, sehingga 10 tablet tertekan satu persatu. Kekerasan tablet dibaca pada hasil print yang tersedia.

c. Kerapuhan

Dua puluh tablet dibebasdebukan dengan *aspirator* lalu ditimbang dan dimasukkan ke dalam alat *abrasive tester*. Pengujian dilakukan selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet dikeluarkan dari alat, dibebasdebukan dan ditimbang. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam selisih antara berat tablet sebelum dan sesudah pengujian dibagi berat mula-mula dikalikan 100% (Fonner *et al*, 1981).

$$\text{Kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \quad \text{Dimana } W_1 = \text{berat tablet awal}$$

$W_2 = \text{berat tablet sesudah}$

7. Uji keseragaman zat aktif

a. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam metanol

Dibuat larutan stok propranolol HCl dengan kadar 1 mg/ml dalam medium metanol dengan cara ditimbang secara seksama kurang lebih 25 mg propranolol HCl dan dilarutkan dalam metanol sampai 25 ml dengan labu takar 25 ml, dari

larutan tersebut diambil 1 ml, diencerkan lagi dengan metanol sampai 25 ml dalam labu takar 25 ml hingga diperoleh kadar 40 µg/ml. Larutan stok tersebut dibaca absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum yang ditetapkan menggunakan spektrofotometri UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm.

b. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam metanol

Dari larutan stok dibuat seri kadar 12, 16, 20,24, 28, 32 dan 36 µg/ml dengan mengambil 1,5 ml; 2,0 ml; 2,5 ml; 3,0 ml; 3,5 ml; 4,25 ml dan 4,75 ml . Seri kadar diencerkan dengan metanol dalam labu takar 5 ml sampai tanda. kemudian dibaca serapannya menggunakan panjang gelombang serapan maksimum yang didapat yaitu 290 nm. Hubungan antara kadar dan serapan dibuat kurva dan persamaan dengan garis regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl dalam tablet.

c. Penetapan kadar zat aktif propranolol HCl

Duapuluh tablet propranolol HCl digerus homogen dan ditimbang saksama setara dengan 20 mg propranolol HCl (62,5 mg serbuk), dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml lalu dilarutkan dengan metanol hingga 10,0 ml. Larutan sebanyak 0,1 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan diencerkan dengan metanol hingga 10,0 ml. Larutan baku pembanding propranolol HCl dibuat dengan menimbang saksama 20 mg serbuk propranolol HCl, dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml kemudian dilarutkan dengan metanol hingga 10,0 ml. Larutan sebanyak 0,1 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml lalu diencerkan dengan metanol hingga 10,0 ml. Kemudian dibaca serapannya menggunakan panjang gelombang yang didapat yaitu 290 nm. Kadar memenuhi persyaratan bila kadar yang ditetapkan memberikan hasil dalam batas 92,5% sampai 107,5% (Anonim, 1979).

8. Pembuatan medium dapar

a. Pembuatan dapar HCl pH 1,5

Dicampur 250,0 ml KCl 0,2 M dengan 207 ml HCl 0,2 N dan diencerkan dengan aquadest sampai 1000 ml dalam labu takar 1L, diaduk dan dicek pH-nya.

Jika pH lebih dari 1,5 ditambah larutan HCl bertetes-tetes hingga pH 1,5. Jika pH kurang dari 1,5 maka ditambah aquadest sampai pH 1,5.

1) Pembuatan KCl 0,2 M

Dilarutkan 14,911 g KCl dalam air bebas CO₂ dan diencerkan sampai 1000,0 ml dalam labu takar 1 L.

2) Pembuatan HCl 0,2 N

Larutkan 7,293 g HCl dalam air sampai 1000,0 ml dalam labu takar 1L

b. Pembuatan dapar fosfat pH 6,8

Dicampur 250,0 ml KH₂PO₄ 0,2 M dengan 112 ml NaOH dan diencerkan dengan aquadest sampai 1000 ml dalam labu takar 1L, diaduk dan dicek pH-nya. Jika pH kurang dari 6,8 ditambah larutan NaOH 0,2 N bertetes-tetes hingga pH 6,8. Jika pH lebih dari 6,8 maka larutan dibuat kembali.

1) Pembuatan KH₂PO₄ 0,2 M

Larutkan 27,218 g KH₂PO₄ dalam air bebas CO₂ p encerkan sampai 1000,0 ml dalam labu takar 1 L.

2) Pembuatan NaOH 0,2 N

Larutkan 8,001 g NaOH dalam air sampai 1000,0 ml dalam labu takar 1L

9. Uji disolusi tablet

a. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5

Dibuat suatu larutan stok, ditimbang 100 mg serbuk propranolol HCl larutkan dengan HCl pH 1,5 sampai 100 ml dengan menggunakan labu takar 100 ml. Dari larutan tersebut diambil 1 ml dan dimasukkan ke dalam labu takar 25 ml, diencerkan dengan dapar HCl pH 1,5 sampai tanda. Sehingga dari larutan stok tersebut diperoleh kadar 40 µg/ml. Kemudian absorbansinya dibaca pada panjang gelombang serapan maksimum yang ditetapkan menggunakan spektrofotometri UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm.

b. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5

Dari larutan stok diambil 0,5 ml; 0,6 ml; 0,7 ml; 0,8 ml; 0,9 ml dan 1,0 ml sehingga didapat seri kadar 16, 20, 24, 28, 32, 36 dan 40 µg/ml. Seri kadar diencerkan dengan dapar HCl pH 1,5 dalam labu takar 25 ml sampai tanda.

Kemudian larutan tersebut dibaca serapannya menggunakan panjang gelombang serapan maksimum yang didapat yaitu 289 nm. Hubungan antara kadar dan serapan dibuat kurva dan persamaan regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl hasil disolusi.

c. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Dibuat suatu larutan stok, ditimbang 100 mg serbuk propranolol HCl. Larutkan dengan dapar fosfat pH 6,8 sampai 100 ml dengan menggunakan labu takar 100 ml. Diambil 1 ml dari larutan tersebut dan dimasukkan ke dalam labu takar 25 ml, ditambah dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda, hingga diperoleh kadar larutan stok 40 µg/ml. Kemudian larutan stok dibaca absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum yang ditetapkan menggunakan spektrofotometri UV pada kisaran panjang gelombang 200-300 nm.

d. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Dari larutan stok diambil sebanyak 0,6 ml; 0,7 ml; 0,8 ml; 0,9 ml; 1,0 ml dan 1,1 ml sehingga didapatkan seri kadarnya yaitu 20, 24, 28, 32, 36, 40 dan 44 µg/ml. Seri kadar diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,8 dalam labu takar 25 ml sampai tanda, kemudian dibaca serapannya menggunakan panjang gelombang serapan maksimum yang didapat yaitu 289 nm. Hubungan antara kadar dan serapan dibuat kurva dan persamaan regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl hasil disolusi.

e. Uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl

Disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl mengacu pada monografi "*Propranolol Hidroklorida Extended Release Capsule*", yang tercantum dalam USP XXII. Kecepatan disolusi propranolol HCl ditetapkan dengan menggunakan metode dayung dengan kecepatan 50 rpm.

Medium disolusi diisi ke dalam tabung disolusi sebanyak 900 ml, pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, pada masing-masing tabung disolusi dimasukkan satu tablet, kemudian alat uji disolusi tipe 2 dijalankan dengan kecepatan 50 rpm. Uji disolusi dilakukan selama 8 jam. Pertama, uji disolusi dilakukan selama 2 jam pada medium disolusi dapar HCl pH 1,5 dengan pengambilan sampel setelah 0,25 jam, 0,5 jam, 1,5 jam dan 2 jam dengan volume 5,0 mL dan setiap kali

pengambilan sampel 5 ml pada menit-menit tersebut diganti dengan media disolusi dapar HCl pH 1,5 dengan volume 5 ml dan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Setelah 2 jam, medium disolusi diganti dengan 900 ml larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan volume dan suhu yang sama. Pengambilan sampel dilakukan kembali sebanyak 5 ml pada medium ini selama 6 jam dengan pengambilan sampel setelah 4 jam, 6 jam dan 8 jam. Setiap kali pengambilan sampel 5 ml pada menit-menit tersebut diganti dengan media disolusi dapar fosfat pH 6,8 dengan volume 5 ml dan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Masing-masing sampel (cuplikan) yang diperoleh ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimal dari propranolol HCl. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku sehingga harga kadar propranolol HCl diperoleh. Kadar masing-masing cuplikan dikoreksi karena terjadinya pengenceran pada waktu pencuplikan (Anonim, 1990).

C. Analisis Hasil

Pada uji sifat fisik granul dan tablet, hasilnya dibandingkan dengan Farmakope Indonesia atau literatur lain yang akurat. Dimana sifat alir granul yang baik bila mengalir kurang dari 10 detik untuk 100 gram granul dan sudut diamnya antara $25-45^{\circ}$ serta pengurangan volume setelah pengetapan tidak lebih dari 20 % dan untuk keseragaman bobot dari 20 tablet yang ditimbang tidak lebih dari dua tablet menyimpang lebih dari 7,5 % dan tidak satu tablet menyimpang lebih dari 15 %. Kerapuhan tidak boleh lebih dari 0,8%. Keseragaman kadar zat aktif untuk propranolol HCl tidak kurang dari 92,5% dan tidak lebih dari 107,5% dari jumlah yang tertera pada tabel. Pada uji disolusi *in vitro*, data yang didapat dibandingkan dengan persyaratan laju disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl selama 8 jam sesuai dengan ketentuan dalam USP XXII (Anonim, 1990).

Tabel III. Jumlah persentase propranolol HCl terdisolusi (Anonim, 1990)

Jam	Persen terdisolusi
1,5	<30%
4	35%-60%
8	55%-80%
14	70%-95%
24	81%-110%

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Uji Sifat Fisik Granul

Dari penelitian ini diperoleh data sifat fisik granul dari formulasi sediaan lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks intragranular dengan berbagai konsentrasi yaitu 2,5 %; 5 %; 7,5 % dan 10 %. Data uji sifat fisik granul terdapat pada tabel IV berikut ini :

Tabel IV. Hasil uji sifat fisik granul propranolol HCl

Sifat fisik granul	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1. Sifat alir				
a. kecepatan alir (gram/detik)	15,79 ± 0,06	13,39 ± 0,28	13,04 ± 0,13	11,44 ± 0,33
b. Sudut Diam (°)	27,47 ± 0,55	28,89 ± 1,09	28,37 ± 0,31	32,43 ± 1,69
2. Pengetapan (%)	9,31 ± 0,49	9,65 ± 0,38	9,67 ± 0,52	10,27 ± 0,42

Keterangan :

Formula I : Konsentrasi Eudragit L 100 2,5 %

Formula II : Konsentrasi Eudragit L 100 5 %

Formula III : Konsentrasi Eudragit L 100 7,5 %

Formula IV : Konsentrasi Eudragit L 100 10 %

- Uji dilakukan dengan 5 x replikasi

1. Kecepatan alir

Menurut Guyot, serbuk atau granul dengan waktu alir lebih dari 10 detik untuk 100 gram granul atau serbuk akan mengalami kesulitan dalam proses fabrikasi (Fudholi, 1983). Sehingga waktu alir yang baik untuk serbuk adalah kurang dari 10 detik untuk 100 gram serbuk. Dari penelitian diperoleh kecepatan alir formula I, II, III dan IV adalah 15,79 g/detik, 13,39 g/detik, 13,04 g/detik dan 11,44 g/detik. Dilihat dari data hasil uji sifat alir pada tabel III diatas menunjukkan bahwa waktu alir yang diperoleh kurang dari 5 detik untuk 75 gram granul sehingga dapat dikatakan bahwa granul propranolol HCl memiliki waktu alir yang baik. Dengan waktu alir yang baik akan memudahkan aliran granul dari *hopper* ke dalam *die* yang akan mempermudah penabletan sehingga dapat menghasilkan bobot yang seragam. Hasil uji kecepatan alir pada table IV menunjukkan adanya penurunan jumlah granul yang mengalir tiap detiknya dari formula I sampai formula IV, hal ini disebabkan

semakin banyaknya Eudragit L 100 yang ditambahkan sebagai matriks. Dimana ukuran serbuk Eudragit L 100 yang kecil menyebabkan kontak antar partikel lebih luas dan gaya elektrostatis menjadi lebih besar sehingga serbuk menjadi sukar menarik.

Kecepatan alir yang baik dari granul propranolol HCl disebabkan dalam formulasi menggunakan bahan pelicin aerosil yang berperan sebagai glidan. Aerosil dapat menurunkan gaya adhesi dan kohesi sehingga meningkatkan kecepatan alir granul yang memiliki sifat bebas mengalir dan setelah dicampur dengan granul akan mengadsorpsi sebagian atau keseluruhan kelembaban yang ada pada permukaan partikel dan membentuk suatu perintang tipis yang dapat mencegah terjadinya antaraksi partikel.

2. Sudut diam

Sudut diam adalah sudut maksimum yang bisa didapat antara permukaan tegak bebas dari tumpukan serbuk dan dasar horizontal (Lachman *et al*, 1989). Makin tinggi timbunan serbuk, makin besar gaya adhesi dan kohesi yang dimilikinya serta sudut diam semakin besar pula. Data hasil pengukuran sudut diam granul pada tabel IV, sudut diam keempat formula yaitu formula I 27,47°, formula II 28,89°, formula III 28,37° dan formula IV 32,43°, data tersebut masuk ke dalam rentang derajat sudut diam yang baik yaitu antara 25-45° sehingga akan membantu dalam proses penabletannya. Hasil uji sudut diam dengan menggunakan 100 gram granul menunjukkan sudut diam yang semakin meningkat dari formulasi I sampai formula IV karena semakin banyaknya jumlah Eudragit L 100 yang ditambahkan, tetapi sudut diam menurun pada formula III. Hal ini mungkin disebabkan karena granul formula II lebih lembab dibandingkan granul formula III. Namun, dapat disimpulkan bahwa sudut diam granul pada formula I sampai formula IV memenuhi persyaratan untuk dilakukan penabletan.

Pada uji pengukuran sudut diam, faktor yang berpengaruh adalah gaya tarik dan gaya gesek antar partikel. Jika gaya tarik dan gaya geseknya kecil maka sudut diamnya juga kecil dan demikian juga sebaliknya. Sudut diam juga dipengaruhi faktor bentuk dan ukuran partikel serta kelembaban. Semakin kecil ukuran partikel

granul menyebabkan sudut diam semakin besar serta jika granul semakin lembab maka sudut diamnya akan menjadi lebih besar.

3. Pengetapan

Pengetapan granul menggambarkan situasi dimana bahan-bahan dihadapkan pada suatu tingkat dari gaya mekanik. Besar kecilnya harga indeks pengetapan sangat ditentukan oleh bagaimana campuran granul atau serbuk dalam mengisi ruang antar partikel dan memampat secara lebih rapat saat terjadinya getaran volumenometer. Menurut Fassihi dan Kanfer (1986), campuran serbuk atau granul yang indeks pengetapannya kurang dari 20% digolongkan mempunyai sifat alir yang baik. Dari hasil indeks pengetapan terlihat pada table IV bahwa keempat formula mempunyai indeks pengetapan kurang dari 20% sehingga memenuhi persyaratan untuk dilakukan penabletan yaitu, untuk formula I, II, III dan IV adalah 9,31%, 9,65%, 9,67% dan 10,27%. Dari table IV pada indeks pengetapan menunjukkan bahwa semakin banyak eudragit L 100 ditambahkan semakin besar pula indeks pengetapannya sehingga kecepatan alirnya menjadi kurang baik tetapi hasil tersebut masih memenuhi syarat, karena semakin banyaknya jumlah Eudragit L 100 yang ditambahkan sehingga semakin banyak jumlah partikel kecil atau *finer*.

Campuran granul yang memiliki indeks pengetapan rendah mempunyai keteraturan yang baik dan menata diri selama mengalir, sehingga campuran granul dapat mengalir lebih mudah dan lebih cepat. Faktor-faktor yang dapat berpengaruh terhadap indeks pengetapan adalah bentuk partikel, kerapatan, dan ukurannya.

B. Uji Sifat Fisik Tablet

Hasil uji sifat fisik tablet dari formulasi sediaan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks intragranular dalam berbagai konsentrasi dapat dilihat pada tabel V berikut :

Tabel V. Hasil uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl 250 mg

No	Jenis uji	Hasil			
		Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
1.	Keseragaman Bobot				
	a. Bobot rata-rata (mg)	254,6 ± 3,27	251,6 ± 1,27	251,2 ± 1,29	252,15 ± 2,70
	b. CV	0,01	5,05 x 10 ⁻³	5,13 x 10 ⁻³	0,01
	c. % penyimpangan (M)	2,01	0,70	0,60	1,10
2.	Kekerasan tablet (kg)	6,99 ± 0,69	6,95 ± 0,38	7,82 ± 0,90	8,00 ± 0,79
3.	Kerapuhan (%)	0,11 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,17 ± 0,07	0,06 ± 0,02

Keterangan :

Formula I : Konsentrasi Eudragit L 100 2,5 %

Formula II : Konsentrasi Eudragit L 100 5 %

Formula III : Konsentrasi Eudragit L100 7,5 %

Formula IV : Konsentrasi Eudragit L 100 10 %

- Uji keseragaman bobot dan kerapuhan dilakukan dengan 5 x replikasi
- Uji kekerasan tablet dilakukan dengan 10 x replikasi

1. Keseragaman bobot tablet

Keseragaman bobot tablet perlu diuji karena merupakan suatu faktor yang akan menentukan keseragaman kadar zat aktif tiap tabletnya sehingga dapat menentukan keamanan pemakaiannya. Keseragaman bobot ini dapat diperoleh karena sifat alir granul yang digunakan cukup baik dan karena adanya pengontrolan bobot tablet selama proses pencetakan tablet.

Hasil penyimpangan bobot tablet untuk masing-masing formula adalah formula I 2,01%, formula II 0,70% formula III 0,60% dan formula IV 1,10%. Dari data (lampiran 2) dan hasil tersebut terlihat bahwa keempat formula memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet karena dari 20 tablet yang ditimbang satu persatu tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 7,5% dihitung terhadap bobot rata-rata dan tidak satu tablet pun mempunyai penyimpangan bobot lebih dari 15% untuk tablet dengan bobot 151 mg sampai dengan 300 mg sebagaimana yang telah tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi III (Anonim, 1979). Dari hasil penelitian dapat dilihat pada tabel V bahwa keseragaman bobot tablet mengalami kenaikan pada formula IV, kemungkinan

dipengaruhi oleh sifat alir granul dan konsentrasi Eudragit L 100 yang ditambahkan. Granul dengan sifat alir yang baik akan mudah mengalir pada saat penabletan sehingga diperoleh bobot tablet yang seragam. Eudragit L 100 memiliki partikel yang kecil dan tidak *sferis* sehingga semakin banyak konsentrasinya dalam formula maka akan dapat mengisi ruang antar granul sehingga massa tablet menjadi bertambah.

Variasi bobot dapat disebabkan adanya pencampuran yang kurang baik. Kadang-kadang bahan pelicin tidak terbagi dengan rata, akibatnya aliran partikel tidak baik sehingga granul tidak mengalir secara baik dan efisien. Dalam penelitian ini dilakukan *in-process control* terhadap bobot tablet meskipun bobot tablet yang dihasilkan bervariasi namun semuanya masuk dalam *range* persyaratan yang ditentukan.

2. Kekerasan tablet

Pada penelitian ini kekerasan tablet dikontrol agar semua formula memenuhi range sekitar 7 kg tapi hasil uji kekerasan tablet berbeda-beda, hal ini disebabkan karena kurangnya pengontrolan yang seharusnya bisa dikontrol, ada faktor kemungkinan yang menyebabkan tidak samanya kekerasan tablet pada keempat formula adalah pengaruh dari kondisi mesin pencetak tablet yang tidak stabil. Juga bisa karena tekanan pengempaan tablet dimana jika tekanannya kuat maka tablet akan semakin keras. Kekerasan tablet yang ideal adalah konstan. Hal ini dapat dicapai dengan proses pengaturan pada *punch* dan *die* sebelum proses penabletan. Hasil uji kekerasan tablet pada tabel diperoleh untuk formula I, II, III dan IV adalah 6,99 kg, 6,95 kg, 7,82 kg dan 8,00 kg.

Dari hasil penelitian dapat dilihat pada tabel V bahwa kekerasan tablet mengalami penurunan pada formula II dan kenaikan pada formula IV. Hal ini masih terjadi meskipun telah dilakukan pengontrolan kekerasan setiap pencetakan 20 tablet. Hal ini mungkin disebabkan oleh partikel Eudragit L 100 yang tidak terdistribusi merata dalam granul yang menyebabkan tablet kurang keras pada formula II sedangkan pada formula IV kemungkinan zat pengikat PVP 5% yang ditambahkan terlalu banyak sehingga tablet menjadi lebih keras.

3. Kerapuhan tablet

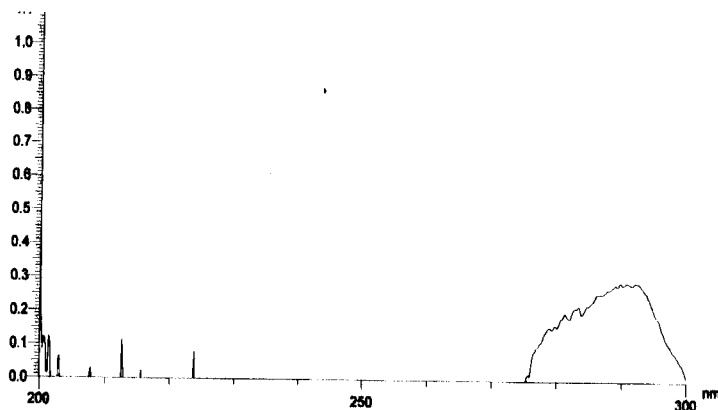
Menurut Lachman *et al.*, (1986), tablet yang baik mempunyai susut bobot setelah uji kerapuhan kurang dari 0,8 % dihitung terhadap bobot tablet mula-mula. Dari hasil penelitian didapat persentase kerapuhan masing-masing formula yaitu formula I 0,107%, formula II 0,087%, formula III 0,167% dan formula IV 0,064%. Dari keempat formula tidak ada persentase kerapuhannya yang melebihi 0,8% dari bobot mula-mula sehingga dapat dikatakan bahwa semua formula memenuhi syarat kerapuhan tablet yang baik. Dari hasil penelitian dapat dilihat pada tabel V bahwa kerapuhan tablet mengalami kenaikan pada formula III. Hal ini dapat disebabkan oleh konsentrasi Eudragit L 100 yang digunakan. Eudragit L 100 yang berupa partikel *finer* menyebabkan adanya rongga-rongga dalam tablet sehingga mengurangi ikatan yang kompak pada tablet setelah pengempaan. Hal ini menyebabkan tablet menjadi rapuh jika ada guncangan.

Selain kekerasan, kerapuhan juga merupakan parameter yang menggambarkan sifat ketahanan (kekuatan fisik) tablet terhadap pengikisan dan guncangan. Tablet yang memiliki kekerasan tinggi mempunyai kerapuhan yang rendah sebab tablet yang keras permukaan luarnya sangat kuat sehingga tahan terhadap guncangan mekanik. Hal ini sangat diperlukan untuk menjaga agar tablet tidak mengalami *abrasi* karena gesekan maupun tekanan.

C. Penetapan Kadar Zat Aktif

1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Panjang gelombang serapan maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorbansi yang maksimum. Tujuan mengukur pada panjang gelombang maksimum adalah agar diperoleh kepekaan analisis yang maksimal. Pengukuran panjang gelombang propranolol HCl dilakukan dengan spektrofotometer pada kisaran 200-350 nm.



Gambar 9. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan metanol.

Pada penelitian ini diperoleh panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan metanol yaitu 290 nm seperti yang terlihat pada gambar 9 diatas.

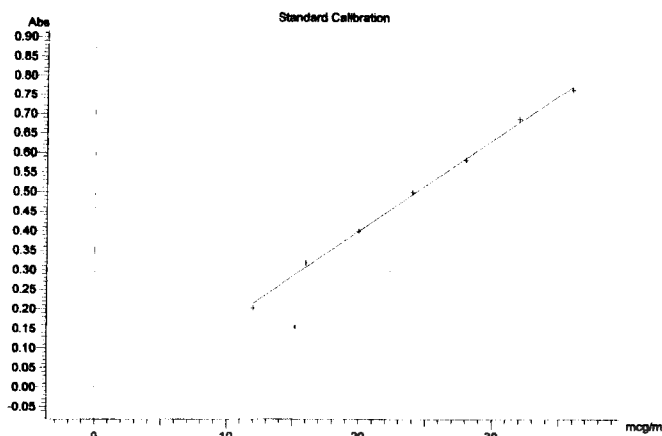
2. Pembuatan kurva baku

Kurva baku dibuat dengan mengukur serapan suatu seri kadar propranolol HCl dalam larutan metanol pada panjang gelombang 290 nm. Kemudian dibuat kurva hubungan antara kadar propranolol HCl dengan serapannya. Absorbansi yang diperoleh dapat dilihat pada tabel VI.

Tabel VI. Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam larutan metanol

Seri kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi (290)
12	0,202
16	0,319
20	0,400
24	0,501
28	0,583
32	0,690
36	0,766

Dari hasil tabel VI diatas kemudian dibuat kurva konsentrasi versus absorbansi seperti yang terlihat pada gambar 10 dibawah ini.



Gambar 10. Kurva baku propranolol HCl dalam larutan metanol.

Dari hasil analisis regresi kurva baku propranolol HCl dalam larutan metanol diperoleh persamaan $y = 0,0234 x - 0,0668$ ($r = 0,999$). Y adalah serapan larutan baku propranolol HCl dalam larutan metanol pada panjang gelombang 290 nm, sedangkan x adalah kadar larutan baku propranolol HCl (mg/1000 ml) dalam larutan metanol dan r adalah koefisien korelasi.

3. Penetapan kadar zat aktif

Uji penetapan kadar ini dilakukan dengan tujuan untuk memastikan apakah dari keempat formula tablet yang dibuat dalam penelitian ini benar-benar mengandung zat aktif dengan kadar yang kita inginkan yaitu 80 mg dalam tiap tabletnya dan untuk menjamin homogenitas campuran bahan aktif dan bahan tambahan yang bertanggung jawab terhadap keseragaman dosis dan keamanan pemakaian sediaan tablet. Hasil uji penetapan kadar zat aktif propranolol HCl dapat dilihat pada tabel VII dibawah ini :

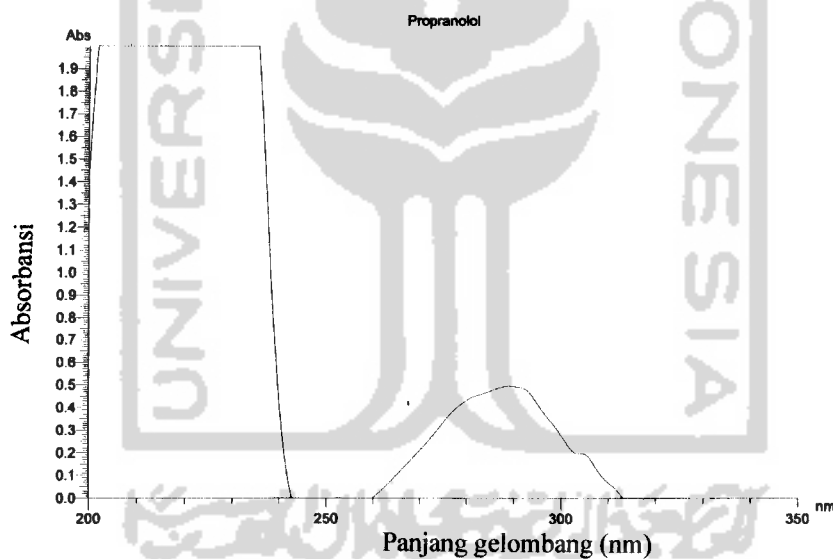
Tabel VII. Penetapan kadar zat aktif propranolol HCl

Formula	Kadar propranolol HCl (%)
I	98,497 ± 0,282
II	98,445 ± 1,255
III	98,446 ± 0,972
IV	98,150 ± 0,045

Dari uji penetapan kadar yang dilakukan, didapat kadar untuk tablet formula I yaitu 98,497%, formula II : 98,445 %, formula III : 98,446 % dan formula IV % : 98,150. Persyaratan kadar tablet propranolol HCl yaitu mengandung propranolol HCl tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 1995). Dari hasil yang didapatkan penetapan kadar semakin menurun dengan semakin banyaknya jumlah eudragit L 100 yang ditambahkan, hal ini mungkin disebabkan semakin banyaknya partikel kecil yang menyebabkan terjadinya variasi zat aktif dalam tablet. Tetapi hasil uji penetapan kadar untuk semua formula memenuhi persyaratan kadar tablet.

D. Disolusi Obat

1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5



Gambar 11. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5.

Penetapan panjang gelombang serapan maksimal dilakukan karena perubahan serapan untuk setiap satuan kadar adalah paling besar pada panjang gelombang serapan maksimal, sehingga absorbansi yang diperoleh dengan panjang gelombang ini diharapkan memperoleh kepekaan analisis yang maksimal pula dan pada pengulangan dimungkinkan terjadi kesalahan yang relatif paling kecil.

Panjang gelombang serapan maksimal diperoleh dengan mengukur serbuk propranolol HCl dengan kadar $40 \mu\text{g/ml}$ dengan menggunakan spektrofotometer UV. Larutan dibuat dengan melarutkan serbuk propranolol HCl didalam media disolusi dapar HCl pH 1,5. Pengukuran panjang gelombang propranolol HCl dilakukan dengan spektrofotometer pada kisaran 200-350 nm sehingga panjang gelombang serapan maksimal yang diperoleh adalah 289 nm seperti terlihat pada gambar 11.

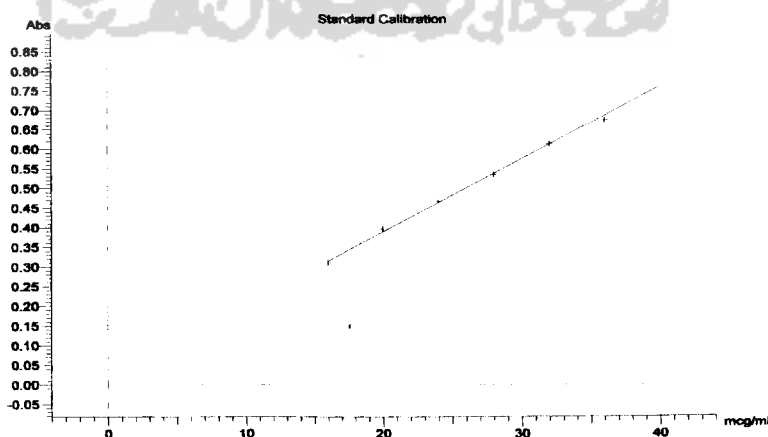
2. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5

Kurva baku diperoleh melalui penentuan absorbansi seri kadar larutan propranolol HCl. Seri kadar dan absorbansi yang diperoleh dapat dilihat pada tabel VIII dibawah ini.

Tabel VIII. Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam médium dapar HCl pH 1,5

No	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi (289)
1	16	0,311
2	20	0,397
3	24	0,467
4	28	0,537
5	32	0,615
6	36	0,676
7	40	0,770

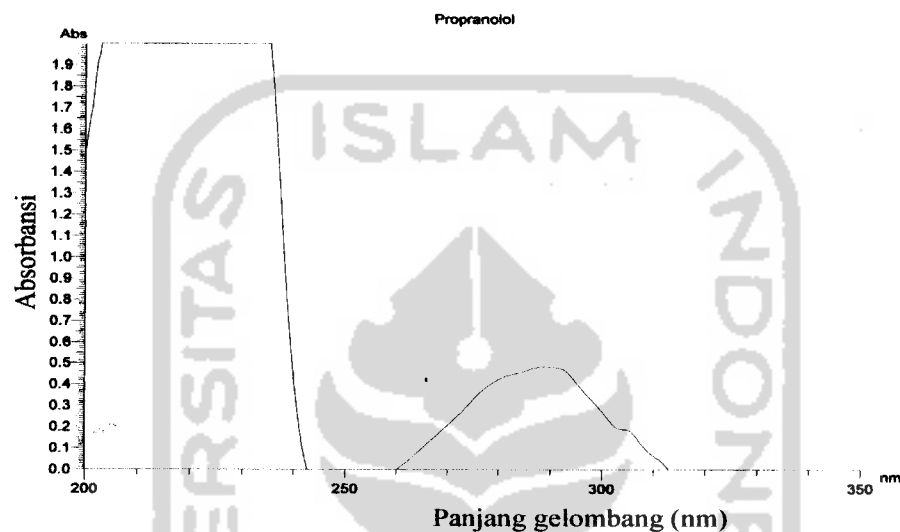
Dari hasil tabel VIII diatas kemudian dibuat kurva konsentrasi versus absorbansi seperti yang terlihat pada gambar 12 dibawah ini.



Gambar 12. Kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5.

Dari kadar dan absorbansi di atas didapatkan persamaan kurva baku $Y = 0,019X + 0,018$ dengan nilai $r = 0,9991$. Persamaan yang didapat, selanjutnya akan digunakan untuk menghitung hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan eudragit L 100 sebagai matriks secara intragranular.

3. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8



Gambar 13. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

Panjang gelombang serapan maksimal diperoleh dengan mengukur serbuk propranolol HCl dengan kadar $40 \mu\text{g/ml}$ dengan menggunakan spektrofotometer UV. Larutan dibuat dengan melarutkan serbuk propranolol HCl dalam media disolusi dapar fosfat pH 6,8 Pengukuran panjang gelombang propranolol HCl dilakukan dengan spektrofotometer pada kisaran 200-350 nm sehingga panjang gelombang serapan maksimal yang diperoleh adalah 289 nm seperti terlihat pada gambar 13.

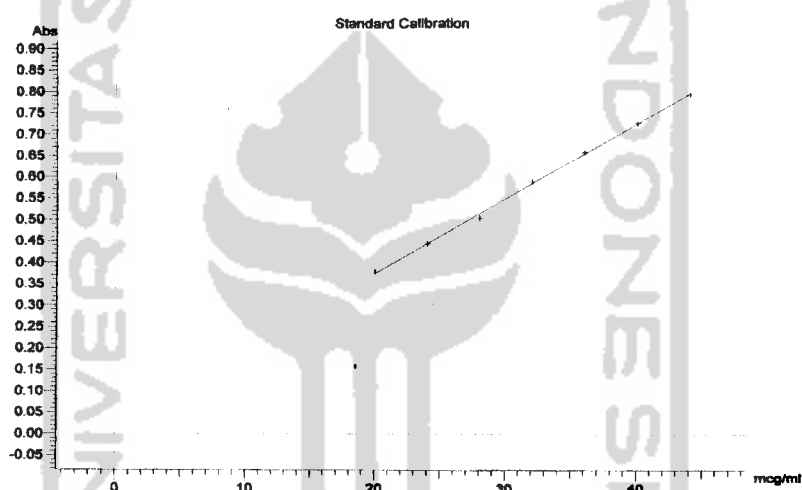
4. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Kurva baku diperoleh melalui penentuan absorbansi seri kadar larutan propranolol HCl. Seri kadar dan absorbansi yang diperoleh dapat dilihat pada tabel IX dibawah ini.

Tabel IX. Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam médium dapar fosfat pH 6,8

No	Kadar (μ g/ml)	Absorbansi (289)
1	20	0,378
2	24	0,444
3	28	0,503
4	32	0,588
5	36	0,658
6	40	0,724
7	44	0,792

Dari hasil tabel IX diatas kemudian dibuat kurva konsentrasi versus absorbansi seperti yang terlihat pada gambar 14 dibawah ini.



Gambar 14. Kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

Dari kadar dan absorbansi di atas akan didapatkan persamaan kurva baku $Y = 0,0175 x + 0,024$ dengan nilai $r = 0,999$. Persamaan yang didapat, selanjutnya akan digunakan untuk menghitung hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan eudragit L 100 sebagai matriks secara intragranular.

5. Uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl

Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dengan matriks Eudragit L 100 secara intragranular. Profil pelepasan propranolol HCl dari masing-masing formula dianalisis dengan membuat kurva hubungan antara jumlah prosentase propranolol HCl terdisolusi dari masing-masing formula dengan waktu dan jumlah prosentase propranolol HCl terdisolusi

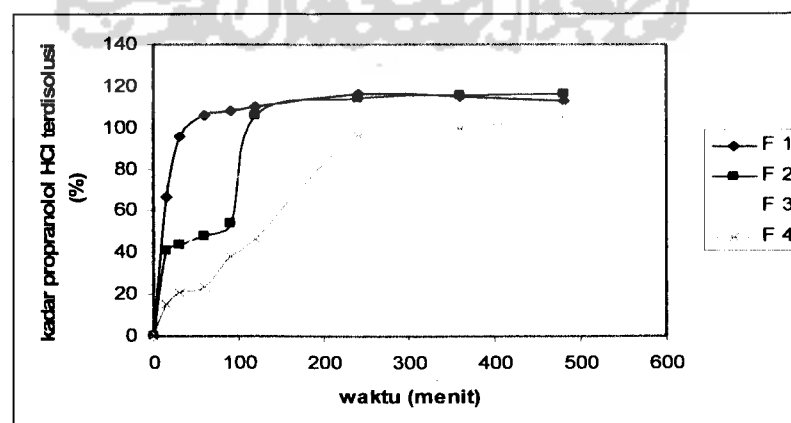
dari masing-masing formula dengan akar waktu, kemudian dilakukan analisis regresi linear terhadap masing-masing kurva.

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan dissolution tester dengan pengaduk dayung dalam media dapar HCl pH 1,5 selama 2 jam (menit ke 15, 30, 60, 90 dan 120) yang menggambarkan pH lambung dan dalam media dapar fosfat pH 6,8 selama 6 jam (menit ke 240, 360 dan 480) yang menggambarkan pH usus dengan kecepatan 50 rpm pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. yang menggambarkan kemampuan lambung dan usus dalam mengaduk cairan, dengan medium disolusi 900 ml. Uji disolusi ini sesuai dengan USP XXII (Anonim, 1990).

Hasil uji disolusi propranolol HCl dari tablet lepas lambat menggunakan matriks Eudragit L 100 secara intragranular dapat dilihat pada tabel X. Data tersebut kemudian disajikan sebagai kurva hubungan antara jumlah prosentase propranolol HCl terdisolusi dengan waktu dan akar waktu. Kurva tersebut dapat dilihat pada gambar 15 dan 16.

Tabel X. Jumlah propranolol HCl terdisolusi (%)

Waktu (menit)	Propranolol HCl terdisolusi (%)				Syarat
	F I	F II	F III	F IV	
15	66,449	41,041	24,029	15,540	
30	95,769	44,006	39,672	20,496	
60	106,297	47,809	53,004	23,891	
90	108,439	54,195	73,040	37,786	<30
120	110,026	106,219	81,601	46,162	
240	116,669	114,622	101,777	96,045	35-60
360	115,201	115,559	105,097	100,076	
480	112,856	116,208	109,678	105,287	55-80



Gambar 15. Kurva prosentase jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu.

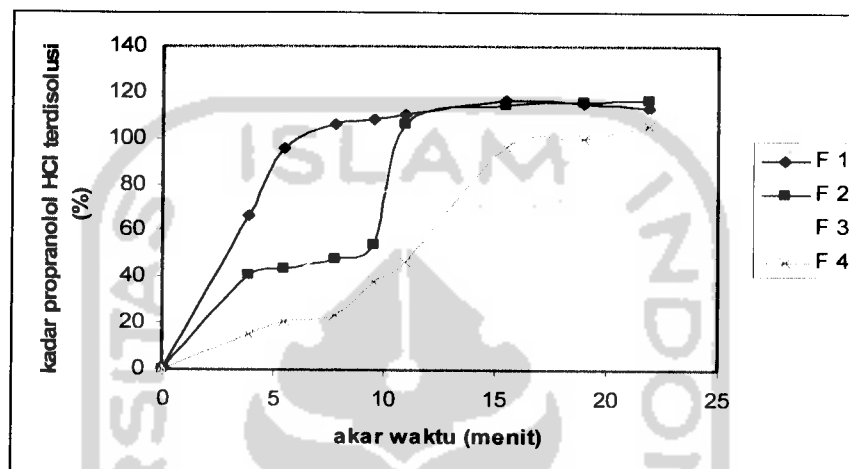
Dari kurva di atas akan didapatkan persamaan regresi linear sebagai berikut:

$$\text{Formula I : } Y = 0,059 x + 93,733 \quad r = 0,604$$

$$\text{Formula II : } Y = 0,177 x + 49,007 \quad r = 0,841$$

$$\text{Formula III : } Y = 0,166 x + 44,517 \quad r = 0,880$$

$$\text{Formula IV : } Y = 0,214 x + 18,296 \quad r = 0,946$$



Gambar 16. Kurva prosentase jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi akar waktu.

Dari kurva di atas akan didapatkan persamaan regresi linear sebagai berikut:

$$\text{Formula I : } Y = 1,851 x + 82,229 \quad r = 0,726$$

$$\text{Formula II : } Y = 4,967 x + 21,645 \quad r = 0,897$$

$$\text{Formula III : } Y = 4,717 x + 18,112 \quad r = 0,952$$

$$\text{Formula IV : } Y = 5,769 x - 12,065 \quad r = 0,971$$

Dari tabel X menunjukkan hasil yang diperoleh tidak memenuhi persyaratan USP XXII, hal ini dapat disebabkan karena kurangnya kadar Eudragit L 100 sebagai matriks dalam tablet lepas lambat propranolol HCl sehingga belum mampu menghambat pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat dan selisih matriks Eudragit L 100 yang digunakan antara formula satu ke formula yang lain juga kecil. Dapat juga disebabkan oleh penggunaan larutan PVP 5% sebagai pengikat tablet dimana PVP yang digunakan bersifat hidrofil dan mempunyai kemampuan untuk mempercepat kelarutan suatu zat aktif menyebabkan PVP mudah terdispersi dalam air dan menyebabkan tablet cepat terdisolusi sehingga efek matriks tidak maksimal

serta adanya penggunaan avicel PH 101 sebagai pengisi, karena avicel bersifat larut dalam air sehingga pengikatan antar partikel berkurang dan mengakibatkan pelepasan zat aktif lebih cepat dan selain sebagai pengisi avicel juga dapat digunakan sebagai *disintegrant* sehingga pelepasan propranolol HCl dalam sediaan dapat dipercepat dengan adanya penggunaan avicel PH 101. Adanya metode matriks kemungkinan yang digunakan dalam penelitian ini tidak dapat digunakan untuk Eudragit L 100 dalam menghambat laju disolusi propranolol HCl dari tablet. Tetapi jumlah propranolol HCl yang terdisolusi dari formula I sampai formula IV menunjukkan penurunan sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan adanya penambahan konsentrasi Eudragit L 100 mempengaruhi jumlah propranolol HCl terdisolusi.

Dari hasil uji disolusi yang dilakukan, tablet dengan konsentrasi Eudragit L 100 sebanyak 10% pada formula IV melepaskan obat lebih lambat dibanding ketiga formula lainnya. Hal ini dapat dilihat pada tabel X yaitu jumlah prosentase obat yang dilepaskan selama 2 jam (120 menit) pada formula IV sebesar 46,162%, diikuti formula III sebesar 81,601%, formula II sebesar 106,219% dan formula I sebesar 110,026% kemudian setelah disolusi 8 jam (480 menit) jumlah prosentase obat yang dilepaskan pada formula IV sebesar 105,287% diikuti formula III sebesar 109,678%, formula I sebesar 112,856% dan formula II sebesar 116,208%. Hal ini menunjukkan bahwa formula IV memiliki pelepasan yang lebih lambat dibanding ketiga formula lainnya, diikuti oleh formula III, formula II dan formula I. Tablet pada formula II dengan konsentrasi matriks Eudragit L 100 sebesar 5% melepaskan obat dalam jumlah yang besar pada menit ke 480 yang seharusnya lebih kecil dari formula I. Hal ini mungkin disebabkan oleh tidak seragamnya kekerasan tablet serta kekerasan pada formula II memiliki kekerasan paling rendah dibandingkan dengan formula IV, III dan I. Jumlah prosentase yang dihasilkan pada medium dapar fosfat lebih tinggi daripada jumlah prosentase yang dihasilkan pada medium dapar HCl karena kemungkinan adanya akumulasi pada medium dapar fosfat dimana pengambilan sampelnya dilakukan pada menit yang lebih lama yaitu pada menit ke 240, 360 dan 480.

Eudragit telah terbukti efektif menghambat pelepasan obat baik sebagai salut tablet enterik atau non enterik, tergantung jenis Eudragit dan gugus ammonium

kuarterner yang dimilikinya. Bila ketebalan salut ditingkatkan, maka kemampuan polimer untuk mempengaruhi sediaan obat akan semakin besar pula. Jumlah gugus amonium kuarterner yang terdapat dalam Eudragit akan mempengaruhi daya mengembang dan permeabilitas polimer dalam air, garam yang terdisolusi dan obat yang terlarut. Mekanisme pelepasan obat dengan metode salut yaitu dengan polimer membentuk sel difusi. Konsentrasi zat aktif yang tinggi di dalam tablet inti sering menyebabkan pembentukan larutan jenuh di sel itu. Pelepasan obat pada awalnya terjadi secara linear dengan kinetika orde nol, yaitu jumlah konstan zat aktif dilepaskan per waktu. Karena inti tablet melepaskan zat aktif secara bertahap, garis lurus diubah ke dalam bentuk kurva yang mendekati nilai akhir pelepasan yang lengkap. Jika zat aktif dilepaskan dalam bentuk terlarut, biasanya hal ini dipengaruhi oleh difusi melalui struktur polimer. Pada sediaan yang mengalami disintegrasi, pelepasan zat aktif dipercepat oleh luas permukaan yang besar. Pada zat aktif yang sukar larut, laju pelepasan lebih ditentukan oleh pola disintegrasi dari sediaan. Jika sediaan disalut dengan sedikit pori, dengan membran yang sedikit permeabel maka pelepasannya yang tertunda dikontrol secara efektif. Faktor yang menentukan difusi obat bukan hanya tingkat permeabilitas membran salut tapi juga ditentukan oleh kelarutan obat dalam larutan buffer, berat molekul atau volume molar dalam bentuk solvat. Jika zat aktif berupa garam, kelarutannya dipengaruhi oleh pH dan sifatnya sebagai molekul netral atau ion.

Jika digunakan teknik penyalutan yang tepat, polimer bebas pori diperoleh pada ketebalan 10-30 μm . Difusi obat terjadi melalui *swelling*, matriks polimer membentuk bagian hidrofil dengan gugus ammonium kuarterner. Meskipun *swelling* dan permeabilitas tidak dipengaruhi oleh elektrolit, namun profil pelepasan yang diamati pada air murni sering tidak dapat dianalogikan pada larutan *buffer* karena kekuatan ion yang dimiliki kedua larutan ini berbeda.

Kurva prosentase jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu dan sebagai fungsi akar waktu dapat dilihat pada gambar 15 dan 16. Kurva yang didapatkan memperlihatkan bahwa kurva prosentase jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi akar waktu relatif lebih linear daripada kurva prosentase jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu. Hal ini dapat dilihat dari harga koefisien korelasi (r) antara prosentase kumulatif propranolol HCl terdisolusi

sebagai fungsi akar waktu relatif lebih besar daripada prosentase kumulatif propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi waktu. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pola pelepasan propranolol HCl dari matriks mengikuti kinetika pelepasan model Higuchi.

Pelepasan propranolol HCl dari matriks dikontrol oleh proses difusi obat melalui matriks. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Lapidus dan Lordi (1968) bahwa hubungan antara banyaknya obat yang dilepaskan dari matriks dan waktu adalah linier apabila pelepasan obat itu dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan jika hubungan antara banyaknya obat lepas dari matriks dan akar waktu adalah linier bila pelepasan obat itu dikontrol oleh difusi melewati matriks. Pada penelitian ini, pelepasan propranolol HCl dari matriks dikontrol oleh proses difusi obat melalui matriks, hal ini dapat dilihat dari hubungan antara banyaknya obat yang dilepaskan dari matriks terhadap akar waktu adalah linear.

Mekanisme difusi obat melewati matriks dapat digambarkan dengan persamaan Stokes-Einstein sebagai berikut :

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \dots\dots\dots (3)$$

Dimana D adalah koefisien difusi, R = konstanta gas, T = suhu mutlak, η = viskositas, r = jari-jari partikel dan N = bilangan Avogadro. Semakin banyak matriks yang ditambahkan, akan memperbesar kekentalan media dan akan menyebabkan harga koefisien difusi menjadi semakin kecil.

Pelepasan propranolol HCl dari matriks dimulai ketika matriks berkontak dengan medium disolusi, terjadi penetrasi cairan ke dalam matriks dan menyebabkan matriks mengembang dan membentuk gel. Lapisan gel berfungsi sebagai penghalang di sekeliling matriks yang mengontrol pelepasan obat dari matriks. Semakin besar konsentrasi Eudragit L 100 maka semakin tebal lapisan gel yang harus dilewati propranolol HCl, sehingga semakin besar barrier yang harus dilewati propranolol HCl dalam berdifusi keluar matriks (Colombo, 2000 *cit* Sutriyo, 2004).

Obat yang berada pada lapisan yang paling dekat dengan permukaan matriks adalah yang pertama kali berdifusi, setelah lapisan ini kosong maka obat yang berada pada lapisan berikutnya baru akan mengalami difusi. Karena batas antara matriks obat dengan matriks yang tidak mengandung obat makin mundur dengan

bertambahnya waktu, tebal dari lapisan kosong dimana obat berdifusi juga meningkat dengan bertambahnya waktu (Sutriyo, 2004).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Pola pelepasan propranolol HCl dari sediaan tablet lepas lambat dengan menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks intragranular yaitu melalui mekanisme difusi.
2. Hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks intragranular dengan konsentrasi 2,5%; 5%; 7,5% dan 10% tidak ada yang memenuhi persyaratan kadar terdisolusi sesuai USP XXII yaitu pada menit ke 90 adalah <30%, menit ke 240 antara 35-60% dan menit ke 480 antara 55-80%. Kadar terdisolusi yang dihasilkan dari formula I menit ke 90, 240 dan 480 yaitu 108,439%; 116,669% dan 112,856%; pada formula II yaitu 54,195%; 114,622% dan 116,208%; pada formula III yaitu 73,040%; 101,777% dan 109,678%; sedangkan pada formula IV yaitu 37,786%; 96,045% dan 105,287%.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk formulasi sediaan tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks Eudragit L 100 dengan konsentrasi yang lebih besar.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut formulasi sediaan lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan matriks Eudragit L 100 dengan bahan pengisi yang lain atau dengan bahan pengikat yang bersifat hidrofobik.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk formulasi sediaan tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks Eudragit L 100 dengan metode penyalutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1989, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Pennsylvania, 37.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 7, 744, 748, 753, 755.
- Anonim, 1988, *Guidelines for The Design and Evaluation of Oral Prolonged Release Dosage Forms by Ministry of Health and Welfare, Japan*, [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/CR-new.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/CR-new.pdf), (diakses 23 Oktober 2005).
- Anonim, 1990, *The United States Pharmacopeia USP 22*. The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD, 1175 – 1177.
- Anonim, 1992, *Quality of Prolonged Release Oral Solid Dosage Forms*, 167-174, <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3aq19aen.pdf> (diakses 23 Oktober 2005).
- Anonim, 1995a, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 710.
- Anonim, 1995b, *USP DI, Chemistry and Compendial Requirements*, Vol III, Fifteenth Edition, Rand McNally, Massachusetts, 284, 398.
- Anonim, 1997, *FDA Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*, CDER, Rockville, MD, available at <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm> (diakses 23 Oktober 2005).
- Ansel, H.C., Allen, L.V., and Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Edition, Lippincott Williams & Wilkins, USA, 229-243.
- Banakar, Umesh V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcell Dekker, Inc., New York, 1-3.
- Boylan, C. J., Cooper, J., Chowhan, Z. T., Lund, W., Wade, A., Weir, R. F., Yates, B. J., 1986, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, The Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, USA and England, 53-55, 173-175, 234-239, 321-323.
- Conrad and Robinson, J.R., 1987, Sustained Release Through Coating, in Lachman L., Lieberman, H.A., (Ed), *Pharmaceutical Dosage Forms; Tablets*, Vol. 3, Marcel Dekker, New York, 153-160, 166-167.

- Fassihi, A.R., Kanfer, I., 1986, Effect of Compressibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation : *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Twelfth Edition, Marcel Dekker, NY, 321-358, 1947-1966.
- Fonner, D.E., Anderson, N.R., Banker, G.S., 1981, Characterization of Granulations, in Lieberman H.A., Lachman, *Pharmaceutical Dosage Forms; Tablets*, vol 2, Marcel Dekker, Inc., New York, 239-241, 243-244.
- Fudholi, A., 1983, *Metodologi Formulasi dan Kompresi Direct*, Medika, Yogyakarta, 588-590.
- Ibrić, S., Jovanović, M., Djurić, Z., Parojčić, J., Petrović, S.D., Solomun, L., Stupar, B., 2003, Artificial Neural Networks in the Modeling and Optimization of Aspirin Extended Release Tablets With Eudragit L 100 as Matrix Substance, *AAPS J. Pharm. SciTech.*, 4 (1) Article 9: 2, <http://www.pharmscitech.org> (diakses 22 Juli 2005).
- Khan, G.M., 2001, Controlled Release Oral Dosage Forms: Some Recent Advances in Matrix Type Drug Delivery Systems, *J. The Sciences 1 (5):350-354*, <http://www.ansinet.org/jms/15350/354/pdf> (diakses 8 Mei 2005).
- Lachman, L., Lieberman, H. A., and Kanig, J. L., 1986, *Teori dan Praktek Farmasi Industri Vol II*, Edisi ketiga, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 685-690, 934, 937.
- Lapidus, H., and Lordi, N.G., 1968, Drug Release from Compressed-Hydrophilic Matrices, *J.Pharm. Sci.*, 57: 1292-1301.
- Longer, M.A., Robinson, J.R., 1990, Sustained Release Drug Delivery System in Genaro, Alfonso, R., (Eds), *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1679-1679.
- Lordi, N.G., 1976, Sustained Release Dosage Forms, in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (Eds), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2nd Ed., 430-456, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Lund, W., 1994, *The Pharmaceutical Codex, Principles and Practice of Pharmaceutics*, Twelfth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1025-1028.
- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1983, *Farmasi Fisik*, diterjemahkan oleh Yoshita, edisi ketiga, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 845-846.
- Mathiowitz, E., 1999, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery Vol II*, John Wiley & Sons, USA, 675, 678.

- Mortazavi, S.A., and Aboofazeli, R., 2003, An Investigation into the Effect of Carbopols on the Release of Propranolol HCl from Tablet Matrices, *Iran.J. Pharm. R.*, 23-27, <http://www.jpr-online.htm>, (diakses 8 Mei 2005).
- Notary, R.E., 1980, *Biopharmaceutics Clinical Pharmacokinetics*, 3rd, Marcel Dekker Inc., New York, 152-159.
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1988, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, diterjemahkan oleh Fasich dan Siti Sjamsiah, Airlangga University Press, Surabaya, 474.
- Simon, B.H., 2001, *Tablet dan Kapsul Lepas Lambat (Sustained Release)*, Dexa Media, No. 3, vol. 14, 118-119.
- Siswandono, dan Soekardjo B., 2000, *Kimia Medisinal*, Edisi II, jilid 1, Penerbit Universitas Airlangga, Surabaya, 94.
- Sutriyo, Djajadisastra, J., dan Novitasari, A., 2004, Mikroenkapsulasi Propranolol Hidroklorida dengan Penyalut Etil Selulosa Menggunakan Metoda Penguapan Pelarut, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, FMIPA Universitas Indonesia, Jakarta, 1 (2): 93.
- Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, Universitas Islam Indonesia Press, Yogyakarta, 31-32, 36-38.
- Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendari Noerono Soewandhi, Universitas Gadjah Mada Press, Yogyakarta, 169-170.
- Wagner, J.G., 1971, *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, 190-196.

Lampiran



Lanjutan (lampiran 4)

Formula II (5%)

Rep	Waktu	P	A	kadar/900ml	F.koreksi	Stlh koreksi	% disolusi
1	15	2x	0,366	33,736	0,000	33,736	42,170
	30	2x	0,380	35,059	0,187	35,246	44,058
	60	2x	0,379	36,441	0,382	36,823	46,029
	90	2.5x	0,395	43,679	0,585	44,264	55,330
	120	5x	0,341	78,206	0,827	79,033	98,791
	240	5x	0,362	87,035	1,262	88,296	11,370
	360	5x	0,379	91,377	1,745	93,122	11,403
	480	5x	0,370	88,988	2,253	91,240	11,051
2	15	2x	0,358	32,924	0,000	32,924	4,155
	30	2x	0,379	34,943	0,183	35,126	4,908
	60	2x	0,400	36,943	0,377	37,320	4,650
	90	2.5x	0,370	42,640	0,582	43,222	5,028
	120	5x	0,354	81,369	0,819	82,188	12,735
	240	5x	0,366	88,088	1,271	89,359	11,698
	360	5x	0,389	93,947	1,761	95,707	19,634
	480	5x	0,376	90,428	2,283	92,710	15,888
3	15	2x	0,340	31,223	0,000	31,223	9,029
	30	2x	0,374	34,421	0,173	34,595	43,244
	60	2x	0,400	36,972	0,365	37,337	46,671
	90	2.5x	0,345	39,524	0,570	40,094	50,117
	120	5x	0,374	86,220	0,790	87,010	108,762
	240	5x	0,387	93,380	1,269	94,648	118,310
	360	5x	0,365	87,804	1,787	89,591	111,989
	480	5x	0,365	87,651	2,275	89,926	112,408
4	15	2x	0,350	32,112	0,000	32,112	40,140
	30	2x	0,383	35,368	0,178	35,547	44,433
	60	2x	0,385	35,503	0,375	35,878	44,848
	90	2.5x	0,380	43,763	0,572	44,335	55,418
	120	5x	0,378	87,093	0,815	87,908	109,885
	240	5x	0,385	92,894	1,299	94,193	117,741
	360	5x	0,380	91,688	1,815	93,503	116,878
	480	5x	0,392	94,743	2,325	97,068	121,334
5	15	2x	0,371	34,169	0,000	34,169	42,712
	30	2x	0,383	35,320	0,190	35,509	44,387
	60	2.5x	0,380	43,787	0,386	44,173	55,217
	90	2.5x	0,384	44,235	0,629	44,864	56,080
	120	5x	0,381	87,863	0,875	88,738	110,922
	240	5x	0,376	90,630	1,363	91,993	114,991
	360	5x	0,368	88,448	1,867	90,314	112,893
	480	5x	0,380	91,530	2,358	93,888	117,360

Lanjutan (lampiran 4)

Formula III (7,5%)

Rep	Waktu	P	A	kadar/900ml	F.koreksi	Stlh koreksi	% disolusi
1	15	1x	0,359	16,525	0,000	16,525	20,656
	30	1x	0,784	37,054	0,092	37,146	46,432
	60	2x	0,510	47,560	0,298	47,857	59,822
	90	2x	0,619	58,118	0,562	58,680	73,350
	120	2x	0,579	54,274	0,885	55,158	68,948
	240	5x	0,313	74,237	1,186	75,423	94,278
	360	5x	0,342	81,689	1,599	83,287	104,109
	480	5x	0,357	85,622	2,053	87,674	109,593
2	15	1x	0,415	19,229	0,000	19,229	24,037
	30	1x	0,647	30,412	0,107	30,519	38,148
	60	2x	0,351	32,276	0,276	32,552	40,689
	90	2x	0,699	65,857	0,455	66,312	82,890
	120	2x	0,725	68,407	0,821	69,228	86,535
	240	5x	0,313	74,318	1,201	75,519	94,398
	360	5x	0,358	85,905	1,614	87,519	109,399
	480	5x	0,38	91,584	2,091	93,675	117,094
3	15	1x	0,433	20,578	0,000	20,578	25,722
	30	1x	0,675	31,784	0,114	31,898	39,872
	60	2x	0,483	45,009	0,291	45,300	56,625
	90	2x	0,637	59,877	0,541	60,418	75,522
	120	2x	0,696	65,558	0,874	66,431	83,039
	240	5x	0,389	93,920	1,238	95,157	118,947
	360	5x	0,349	83,516	1,760	85,275	106,594
	480	5x	0,35	83,952	2,224	86,176	107,719
4	15	1x	0,423	19,597	0,000	19,597	24,496
	30	1x	0,652	30,653	0,109	30,762	38,452
	60	2x	0,477	44,438	0,279	44,718	55,897
	90	2x	0,618	58,012	0,526	58,538	73,173
	120	2x	0,726	68,495	0,848	69,344	86,680
	240	5x	0,329	78,453	1,229	79,682	99,602
	360	5x	0,34	81,432	1,665	83,097	103,871
	480	5x	0,365	87,831	2,117	89,948	112,435
5	15	1x	0,435	20,191	0,000	20,191	25,238
	30	1x	0,602	28,253	0,112	28,365	35,456
	60	2x	0,445	41,319	0,269	41,588	51,985
	90	2x	0,511	47,714	0,499	48,213	60,266
	120	2x	0,695	65,480	0,764	66,244	82,805
	240	5x	0,336	80,199	1,128	81,327	101,658
	360	5x	0,334	79,637	1,573	81,210	101,512
	480	5x	0,332	79,223	2,016	81,238	101,548

Lanjutan (lampiran 4)

Formula IV (10%)

Rep	Waktu	P	A	kadar/900ml	F.koreksi	Stlh koreksi	% disolusi
1	15	1x	0,225	10,013	0,000	10,013	12,517
	30	1x	0,310	14,138	0,056	14,194	17,742
	60	1x	0,332	15,206	0,134	15,340	19,175
	90	2x	0,326	29,813	0,219	30,032	37,540
	120	2.5x	0,313	35,732	0,384	36,117	45,146
	240	5x	0,316	75,164	0,583	75,746	94,683
	360	5x	0,340	81,356	1,000	82,356	102,945
	480	5x	0,340	81,230	1,452	82,682	103,352
2	15	1x	0,278	12,587	0,000	12,587	15,734
	30	1x	0,336	15,380	0,070	15,450	19,313
	60	1x	0,465	21,616	0,155	21,772	27,214
	90	2x	0,330	30,190	0,275	30,465	38,081
	120	2.5x	0,330	37,784	0,443	38,227	47,784
	240	5x	0,337	80,510	0,653	81,163	101,453
	360	5x	0,343	82,026	1,100	83,126	103,908
	480	5x	0,375	90,194	1,556	91,750	114,687
3	15	1x	0,286	12,984	0,000	12,984	16,230
	30	1x	0,325	14,868	0,072	14,940	18,675
	60	1x	0,343	15,732	0,155	15,887	19,858
	90	2x	0,332	30,431	0,242	30,673	38,341
	120	2.5x	0,329	37,690	0,411	38,101	47,626
	240	5x	0,302	71,618	0,621	72,238	90,298
	360	5x	0,325	77,400	1,018	78,418	98,023
	480	5x	0,344	82,229	1,448	83,677	104,596
4	15	1x	0,313	14,269	0,000	14,269	17,836
	30	1x	0,349	16,042	0,079	16,121	20,151
	60	1x	0,353	16,205	0,168	16,374	20,467
	90	2x	0,328	29,968	0,258	30,227	37,783
	120	2x	0,353	32,441	0,425	32,866	41,083
	240	5x	0,304	71,951	0,605	72,556	90,695
	360	5x	0,307	72,927	1,005	73,932	92,415
	480	5x	0,336	80,253	1,410	81,663	102,079
5	15	1x	0,272	12,308	0,000	12,308	15,384
	30	1x	0,456	21,210	0,068	21,279	26,598
	60	2x	0,286	26,006	0,186	26,193	32,741
	90	2x	0,322	29,417	0,331	29,748	37,185
	120	2.5x	0,339	38,849	0,494	39,343	49,178
	240	5x	0,342	81,765	0,710	82,475	103,094
	360	5x	0,340	81,306	1,164	82,470	103,088
	480	5x	0,334	79,763	1,616	81,378	101,723

Lanjutan (lampiran 4)

Contoh: Perhitungan Kadar Propranolol HCl Terdisolusi Hasil Uji Disolusi

Persamaan kurva baku pada medium disolusi dapar HCl pH1,5

$$Y = 0,019X + 0,018 \quad R = 0,999$$

Persamaan kurva baku pada medium disolusi dapar fosfat pH 6,8

$$Y = 0,0175 x + 0,024 \quad R = 0,999$$

Waktu	P	A	kadar/900ml	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
15	5x	0,225	50,117	0,000	50,117	62,646
30	5x	0,337	77,261	0,278	77,539	96,924
60	5x	0,369	85,014	0,708	85,722	107,152
90	5x	0,377	86,945	1,180	88,124	110,156
120	5x	0,379	87,453	1,666	89,119	111,399
240	5x	0,397	95,927	2,199	98,125	122,657
360	5x	0,364	87,548	2,732	90,279	112,849
480	5x	0,352	84,492	3,218	87,710	109,638

Keterangan :

1. Pada menit ke-15, 30, 60, 90 dan 120 menggunakan persamaan kurva baku pada medium disolusi dapar HCl pH 1,5.
2. Pada menit ke-240, 360 dan 480 menggunakan persamaan kurva baku pada medium disolusi dapar fosfat pH 6,8.
3. Kadar mg/900ml didapat dengan memasukkan serapan yang diperoleh dikalikan dengan pengenceran, kemudian hasil yang didapat dikalikan 0,9 (karena kurva baku dalam mg/1000ml).
4. Pengambilan medium tiap selang waktu sebanyak 5ml, lalu diganti dengan medium disolusi yang volume dan suhunya sama. Agar konsentrasi dalam medium dapat dianggap tetap, maka konsentrasi medium disolusi yang diambil dijadikan faktor koreksi. Faktor koreksi dijumlahkan dengan konsentrasi yang diperoleh sebelumnya (mg/900ml) sehingga didapatkan kadar setelah koreksi.
Faktor koreksi = (5ml/900ml x kadar/900ml pada menit sebelumnya) + faktor koreksi sebelumnya

$$\begin{aligned} \text{Faktor koreksi pada menit ke-30} &= (5\text{ml}/900\text{ml} \times 50,117) + 0,000 \\ &= 0,278 \end{aligned}$$

Faktor setelah koreksi = kadar/900ml + faktor koreksi

Kadar setelah koreksi pada menit ke-30 = $77,261 + 0,278 = 77,539$

5. Persentase Propranolol HCl terdissolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar Propranolol HCl setelah koreksi dengan kadar awal Propranolol HCl (80mg).



Lampiran 5

TRANSO-PHARM 

Transo-Pharm Handels-GmbH • Bülthek 5 • 22962 Sleik • Germany

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

INDONESIA

M. Salimah

Transo-Pharm Handels-GmbH
Bülthek 5
22962 Sleik • Germany
fon: +49-(0) 4107-8778-0
fax: +49-(0) 4107-8778-
(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 COBADE33XXX
Geschäftsführer: Philipp Titstak
Amtsgericht Altona Hamburg HRB 4756

13271/4/us
August 26, 2005

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : PROPANOLOL HCL EP
Quantity : 50 kg net
Batch No. : P-07040609
CAS-No. : 3506-09-0

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

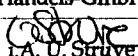
Appearance of Solution : conforms
Acidity or Alkalinity : conforms

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

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

Transo-Pharm
Handels-GmbH

I.A. U. Struve

Lampiran 6

degussa.

Röhm Pharma Polymers

RÖHM GmbH & Co. KG, D-64275 Darmstadt

P.T. JJ-Degussa Chemicals
 Plaza DM (ex Plaza Mashill),
 3rd Fl., Jl Jend Sudirman Kav. 25
 JAKARTA 12920
 INDONESIA

EUDRAGIT L 100 PP-BOX 20 KG
 Solid plastic box (4H2)

Lot No. B041203032
 Quantity 80 KG

> CERTIFICATE OF ANALYSIS <

Pharma Polymers

Date	2005-03-15
Customer order item/date	242089 / 2005-03-01
Delivery item/date	32676118 000004 / 2005-03-17
Order item/date	22481440 000004 / 2005-03-07
Invoice number/date	62616594 / 2005-03-15
Contact person/phone/fax	Katja Maul
	06151/18-3551 / 06151/18-3555

Dry substance/Residue on evaporation (%)	97,1
Loss on drying (%)	0,9
Methacrylic acid units, based on L. (%)	49,3
Acid value (mg KOH per g dry substance)	320
Viscosity/Apparent viscosity (mPa s)	86
Viscosity (mm ² /s)	18
Monomers (ppm)	116

The product conforms to:
 Specification (INFO 7.3/E, 2004/09)
 Ph. Eur.: "Methacrylic Acid - Methyl Methacrylate Copolymer (1:1)"
 USP/NF: "Methacrylic Acid Copolymer, Type A"
 Ph. Mex.: "Polimetacrilatos Tipo A"
 JPE: "Methacrylic Acid Copolymer L"

Stability: at least until 2008-01

The product is manufactured by Röhm GmbH & Co. KG, Kirschenallee, D-64293 Darmstadt, Germany. The product is manufactured according to current Good Manufacturing Practices for pharmaceutical excipients as published in USP < 1078 >. The results of analysis were obtained using the methods given in the named specification. Tests not listed above are performed on selected lots. Since transport and storage can cause changes in the material that are beyond our control, the material should be further examined for its suitability before use.

Röhm GmbH & Co. KG

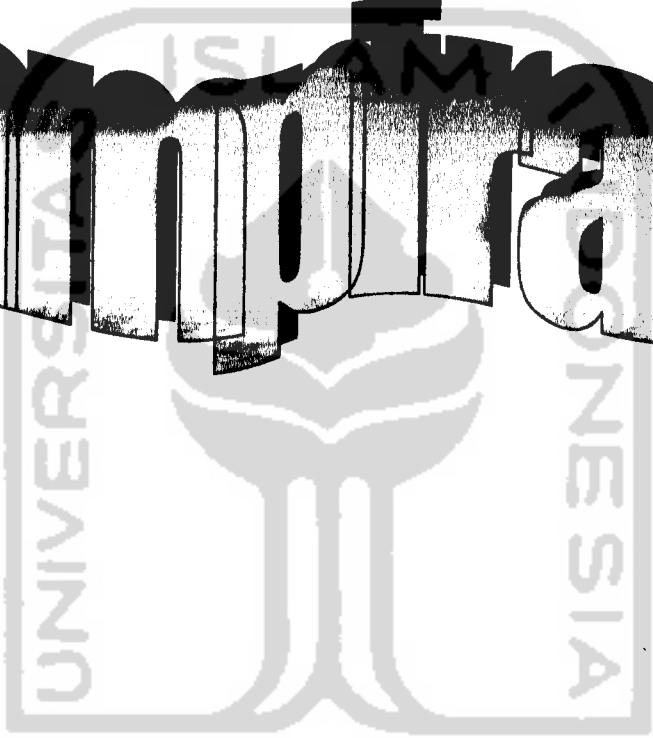
Weber (Head of Sales) Dr. Brendel (Head of Quality Assurance)
 (Written by computer and therefore not signed)

Roehm GmbH & Co. KG

Roehm GmbH & Co. KG

Roehm GmbH & Co. KG

Lampiran



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

Lampiran 1

UJI SIFAT FISIK GRANUL

1. Kecepatan Alir (granul 75 gram)g /detik

Rep	Formula 1 (2,5%)		Formula 2 (5%)		Formula 3 (7,5%)		Formula 4 (10%)	
	75g	g/detik	75g	g/detik	75g	g/detik	75g	g/detik
1	4,74	15,82	5,60	13,39	5,71	13,13	6,44	11,64
2	4,76	15,75	5,78	12,97	5,73	13,09	6,70	11,19
3	4,73	15,86	5,48	13,69	5,81	12,91	6,82	10,99
4	4,74	15,82	5,64	13,30	5,69	13,18	6,42	11,68
5	4,77	15,72	5,52	13,59	5,82	12,89	6,40	11,72
rata2x		15,79		13,39		13,04		11,44
SD		0,06		0,28		0,13		0,33

2. Sudut Diam ($\tan \alpha = h/r$)

Rep	Formula 1 (2,5%)				Formula 2 (5%)			
	h (cm)	r (cm)	Tan α	α	h (cm)	r (cm)	Tan α	α
1	3,3	6,20	0,53	27,92	3,5	6,55	0,53	27,92
2	3,3	6,35	0,52	27,47	3,7	6,40	0,59	30,54
3	3,3	6,30	0,52	27,47	3,6	6,40	0,56	29,25
4	3,2	6,35	0,50	26,56	3,5	6,60	0,53	27,92
5	3,4	6,45	0,53	27,92	3,6	6,50	0,55	28,81
rata2x				27,47				28,89
SD				0,55				1,09

Rep	Formula 3 (7,5%)				Formula 4 (10%)			
	h (cm)	r (cm)	Tan α	α	h (cm)	r (cm)	Tan α	α
1	3,5	6,45	0,54	28,37	4,3	6,3	0,68	34,21
2	3,5	6,55	0,53	27,92	4,0	6,4	0,62	31,79
3	3,6	6,50	0,55	28,81	3,8	6,4	0,59	30,54
4	3,5	6,50	0,54	28,37	4,4	6,45	0,68	34,28
5	3,6	6,60	0,54	28,37	3,9	6,4	0,61	31,38
rata2x				28,37				32,43
SD				0,31				1,69

h = tinggi

r = jari-jari

lanjutan (lampiran 1)

3. Uji Penetapan

Volume = 100 ml

Taping	Formula 1 (2,5%)					Formula 2 (5%)				
	R1	R3	R4	R4	R5	R1	R2	R3	R4	R5
10	96	95	96	96	96	96	96	95	96	95
20	94	93	93	93	93	94	94	93	93	93
40	94	91	93	92	92	92	92	91	93	93
80	93	91	91	92	91	91	91	91	91	91
120	91	90	91	91	91	91	91	90	91	90
160	91	90	90	91	90	91	90	90	90	90
200	91	89	90	90	90	90	89	89	90	90
240	90	89	89	90	89	90	88	89	89	89
280	90	88	89	90	88	89	88	88	89	89
320	89	88	88	89	88	89	87	88	88	88
360	89	88	88	89	88	89	87	88	88	88
400	89	88	88	89	88	89	87	88	88	88
Rata-rata	91,30	90,75	90,08	91,00	90,33	90,92	90,00	90,00	90,50	90,33
%	8,7	9,25	9,92	9,00	9,67	9,08	10,00	10,00	9,50	9,67
Rata-rata %	9,31					9,65				
SD	0,49					0,38				

Taping	Formula 3 (7,5%)					Formula 4 (10%)				
	R1	R3	R4	R4	R5	R1	R2	R3	R4	R5
10	96	95	96	95	94	95	95	95	94	94
20	94	94	94	93	92	93	94	94	93	92
40	93	93	92	91	91	93	93	93	92	91
80	92	92	91	91	90	91	91	91	91	90
120	91	90	90	90	90	91	90	91	90	90
160	91	90	89	90	88	90	89	90	89	89
200	91	89	89	89	88	89	89	90	89	89
240	90	88	89	89	87	88	87	89	88	88
280	90	88	88	88	87	88	87	87	87	88
320	89	88	88	88	87	88	87	87	86	88
360	89	88	88	88	87	88	87	87	86	87
400	89	88	88	88	87	88	87	87	86	87
Rata-rata	91,25	90,25	90,17	90,00	90,00	90,25	89,67	90,08	89,25	89,42
%	8,75	9,75	9,83	10,00	10,00	9,75	10,33	9,92	10,75	10,58
Rata-rata %	9,67					10,27				
SD	0,52					0,42				

Lampiran 2

UJI SIFAT FISIK TABLET

1. Keseragaman Bobot

No.	Formula 1 (2,5%)	Formula 2 (5%)	Formula 3 (7,5%)	Formula 4 (10%)
1	255	251	253	255
2	258	253	251	253
3	255	252	252	253
4	254	250	249	248
5	256	251	251	251
6	254	253	252	250
7	257	250	251	252
8	258	249	249	251
9	257	251	251	247
10	254	253	250	252
11	257	250	250	254
12	257	253	250	256
13	249	251	253	253
14	249	253	253	253
15	254	253	252	249
16	249	252	252	256
17	258	251	253	248
18	250	253	251	249
19	259	253	251	254
20	252	251	252	253
x	254,60	251,60	251,25	252,15
SD	3,27	1,27	1,29	2,70

Lanjutan (lampiran 2)

2. Penyimpangan Bobot Tablet (M%)

No.	Formula 1 (2,5%)	Formula 2 (5%)	Formula 3 (7,5%)	Formula 4 (10%)
1	2,0	0,4	1,2	2,0
2	3,2	1,2	0,4	1,2
3	2,0	0,8	0,8	1,2
4	1,6	0	0,4	0,8
5	2,4	0,4	0,4	0,4
6	1,6	1,2	0,8	0
7	2,8	0	0,4	0,8
8	3,2	0,4	0,4	0,4
9	2,8	0,4	0,4	1,2
10	1,6	1,2	0	0,8
11	2,8	0	0	1,6
12	2,8	1,2	0	2,4
13	0,4	0,4	1,2	1,2
14	0,4	1,2	1,2	1,2
15	1,6	1,2	0,8	0,4
16	0,4	0,8	0,8	2,4
17	3,2	0,4	1,2	0,8
18	0	1,2	0,4	0,4
19	3,6	1,2	0,4	1,6
20	0,8	0,4	0,8	1,2
Rata-rata	2,01±1,05	0,70±0,46	0,60±0,40	1,10±0,66

Lanjutan (lampiran 2)

3. Kekerasan Tablet

Formula 1 (2,5%)

MEAN: 06.99
 MIN: 05.76
 MAX: 07.87
 NUM: 010
 HARD:

06.48
 05.76
 06.46
 07.87
 07.86
 06.61
 07.59
 07.01
 07.07
 07.31

Formula 2 (5%)

MEAN: 06.95
 MIN: 06.11
 MAX: 07.39
 NUM: 010
 HARD:

06.99
 05.69
 06.11
 07.39
 06.73
 06.99
 07.39
 07.39
 06.73
 07.23

Formula 3 (7,5%)

MEAN: 07.82
 MIN: 06.33
 MAX: 09.24
 NUM: 010
 HARD:

06.33
 07.10
 08.79
 09.24
 08.56
 07.99
 06.40
 07.43
 07.24
 07.24

Formula 4 (10%)

MEAN: 08.00
 MIN: 06.92
 MAX: 09.62
 NUM: 010
 HARD:

07.71
 08.64
 08.03
 07.32
 06.92
 07.51
 07.94
 07.94
 08.62
 09.62

Lanjutan (lampiran 2)

4. Kerapuhan Tablet

Replikasi	Formula 1 (2,5%)			Formula 2 (5%)		
	w1 (g)	w2 (g)	%	w1 (g)	w2 (g)	%
1	5,134	5,128	0,117	5,039	5,036	0,059
2	5,162	5,155	0,136	5,036	5,033	0,060
3	5,099	5,093	0,128	5,033	5,030	0,060
4	5,110	5,106	0,078	5,065	5,060	0,099
5	5,113	5,109	0,078	5,060	5,052	0,158
x			0,107			0,087
SD			0,028			0,043

Replikasi	Formula 3 (7,5%)			Formula 4 (10%)		
	w1 (g)	w2 (g)	%	w1 (g)	w2 (g)	%
1	5,011	4,998	0,259	5,037	5,034	0,060
2	5,033	5,025	0,159	5,014	5,010	0,080
3	4,994	4,985	0,180	5,003	5,001	0,040
4	5,013	5,004	0,179	4,939	4,935	0,081
5	5,032	5,029	0,060	5,030	5,027	0,060
x			0,167			0,064
SD			0,071			0,017

Lampiran 3

PENETAPAN KADAR ZAT AKTIF

Replikasi	Pembanding		Formula I (2,5%)		Formula II (5%)		Formula III (7,5%)		Formula IV (10%)	
	A	Kadar	A	% PK	A	% PK	A	% PK	A	% PK
1	0,446	21,927	0,465	98,966	0,429	97,931	0,467	99,017	0,436	98,145
2	0,487	23,682	0,439	98,235	0,497	99,771	0,472	99,147	0,438	98,202
3	0,545	26,164	0,448	98,494	0,480	99,355	0,397	96,877	0,436	98,145
4	0,575	27,448	0,442	98,324	0,389	96,591	0,435	98,116	0,434	98,082
5	0,481	23,425	0,447	98,467	0,451	98,579	0,469	99,072	0,437	98,178
X	0,507	24,529	98,497		98,445		98,446		98,150	
SD	0,052	2,230	0,282		1,255		0,972		0,045	

Penetapan Kadar

$$\text{Rumus : Kadar (\%)} = \frac{A_{\text{sampel}}}{A_{\text{BP}}} \times \frac{CBP(\mu\text{g/ml})}{C_{\text{sampel}}(\mu\text{g/ml})} \times 100\%$$

Dimana, A_{sampel} : serapan sampel
 A_{BP} : serapan baku pembanding
 C_{sampel} : kadar sampel ($\mu\text{g/ml}$)
 C_{BP} : kadar baku pembanding ($\mu\text{g/ml}$)

Contoh perhitungan penetapan kadar :

$$A_{\text{BP}} = 0,5068$$

$$A_{\text{sampel}} = 0,465$$

$$\text{Persamaan regresi } Y = 0,0234 x - 0,0668$$

Keterangan Y : serapan

X : kadar ($\mu\text{g/ml}$)

Dari data diatas diperoleh C_{BP} dan C_{sampel}

$$0,5068 = 0,0234 x - 0,0668$$

$$X_{\text{BP}} = 24,5128 (\mu\text{g/ml})$$

$$0,465 = 0,0234 x - 0,0668$$

$$X_{\text{sampel}} = 22,726 (\mu\text{g/ml})$$

$$\text{Kadar (\%)} = 0,465 \times 24,5128$$

$$\frac{\quad}{0,5068 \times 22,726} \times 100 \%$$

$$= 98,966 \%$$

Lampiran 4

DISOLUSI OBAT

Formula 1 (2,5%)

Rep	Waktu	P	A	kadar/900ml	F.koreksi	Stlh koreksi	% disolusi
1	15	5x	0,225	50,117	0,000	50,117	62,646
	30	5x	0,337	77,261	0,278	77,539	96,924
	60	5x	0,369	85,014	0,708	85,722	107,152
	90	5x	0,377	86,945	1,180	88,124	110,156
	120	5x	0,379	87,453	1,666	89,119	111,399
	240	5x	0,397	95,927	2,199	98,125	122,657
	360	5x	0,364	87,548	2,732	90,279	112,849
	480	5x	0,352	84,492	3,218	87,710	109,638
2	15	5x	0,246	55,193	0,000	55,193	68,991
	30	5x	0,342	78,516	0,307	78,823	98,528
	60	5x	0,358	82,359	0,743	83,102	103,877
	90	5x	0,364	83,615	1,200	84,815	106,019
	120	5x	0,375	86,270	1,665	87,934	109,918
	240	5x	0,374	89,937	2,144	92,081	115,101
	360	5x	0,368	88,628	2,644	91,271	114,089
	480	5x	0,360	86,549	3,136	89,685	112,106
3	15	5x	0,276	62,528	0,000	62,528	78,159
	30	5x	0,363	83,471	0,347	83,818	104,772
	60	5x	0,361	83,129	0,811	83,940	104,925
	90	5x	0,372	85,689	1,273	86,962	108,702
	120	5x	0,372	85,568	1,749	87,316	109,146
	240	5x	0,390	94,077	2,224	96,301	120,377
	360	5x	0,385	92,943	2,747	95,690	119,613
	480	5x	0,384	92,484	3,263	95,747	119,684
4	15	1x	0,441	51,153	0,000	51,153	63,942
	30	5x	0,302	68,882	0,284	69,166	86,457
	60	5x	0,361	83,057	0,667	83,723	104,654
	90	5x	0,367	84,384	1,128	85,512	106,890
	120	5x	0,369	84,942	1,597	86,539	108,174
	240	5x	0,381	91,737	2,069	93,806	117,257
	360	5x	0,374	90,095	2,579	92,673	115,841
	480	5x	0,369	88,781	3,079	91,860	114,825
5	15	5x	0,211	46,805	0,000	46,805	58,506
	30	5x	0,322	73,472	0,260	73,732	92,164
	60	5x	0,382	88,034	0,668	88,702	110,877
	90	5x	0,378	87,188	1,157	88,345	110,431
	120	5x	0,380	87,552	1,642	89,194	111,492
	240	5x	0,351	84,236	2,128	86,364	107,954
	360	5x	0,367	88,295	2,596	90,891	113,613
	480	5x	0,348	83,336	3,087	86,422	108,028