

**PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT
PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING*
MENGUNAKAN METHOCEL K15M SECARA
INTRAGRANULAR DAN PENGISI AVICEL PH 101**

SKRIPSI



Oleh :

RINI UTAMI

02613184

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

**PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT
PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING*
MENGUNAKAN METHOCEL K15M SECARA
INTRAGRANULAR DAN PENGISI AVICEL PH 101**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana

Farmasi (S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh :

RINI UTAMI

02613184

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

SKRIPSI

**PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT
PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING*
MENGUNAKAN METHOCEL K15M SECARA
INTRAGRANULAR DAN PENGISI AVICEL PH 101**

Yang diajukan oleh :

RINI UTAMI

02613184

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



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



Yandi Syukri, M.Si., Apt

SKRIPSI

**PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT
PROPRANOLOL HCL DENGAN METODE *FLOATING*
MENGUNAKAN METHOCEL K15M SECARA
INTRAGRANULAR DAN PENGISI AVICEL PH 101**

Oleh :

**RINI UTAMI
02613184**

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

Tanggal : 18 Juni 2006

Ketua Penguji,



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

Anggota Penguji,



Drs. Mufrod, M.Sc., Apt

Anggota Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

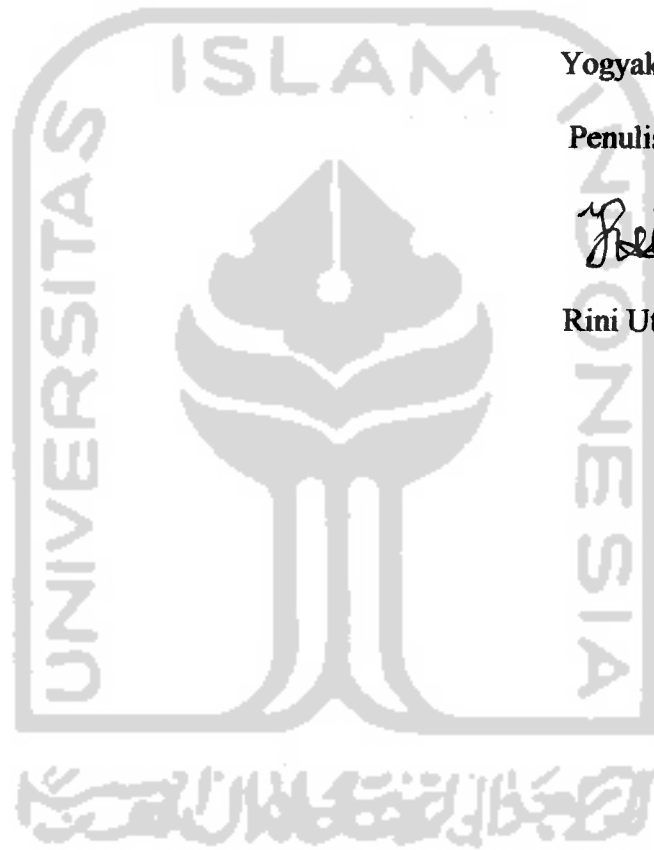
Mengetahui
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



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, Juni 2006

Penulis,

Rini Utami

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb

Alhamdulillah Robbil 'Alamiin. Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya serta sholawat dan salam senantiasa dihaturkan kepada junjungan kita, revolusioner akbar Nabi besar Muhammad SAW sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “ **Profil Pelepasan Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl dengan Metode Floating menggunakan Methocel K15M secara Intragranular dan Pengisi Avicel PH 101**”.

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

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

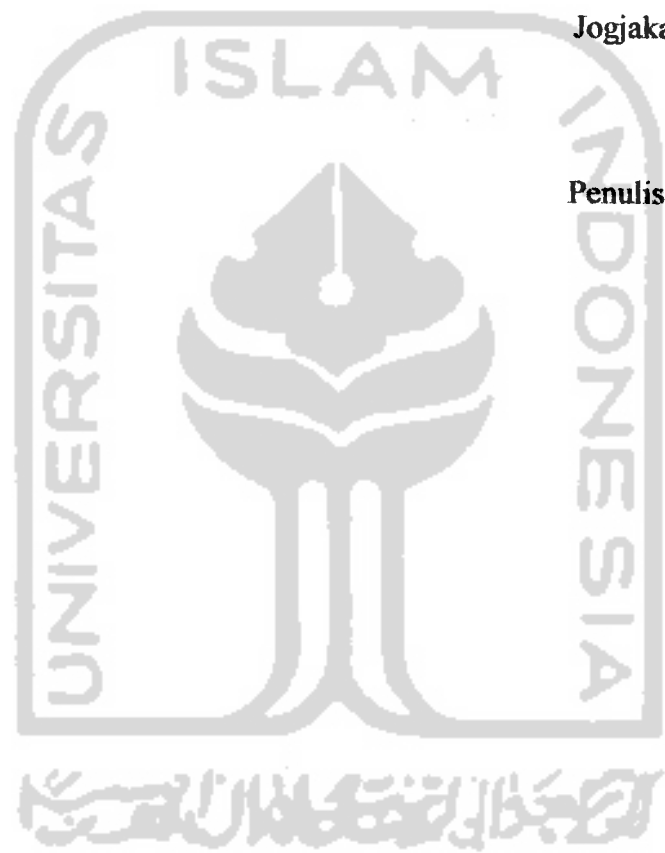
1. Bapak T.N.Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing utama dan Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Drs. Mufrod, M.Si., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak masukan demi kesempurnaan skripsi ini.
3. PT. Dexe Medika atas bantuan bahan yang diberikan untuk penelitian ini.
4. Bapak Endang Darmawan, M.Si., Apt selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
5. Mas Hartanto dan Mas Yusuf atas kerjasama, bantuan dan semangatnya. Serta seluruh laboran Farmasi dan Kimia UII atas fasilitas yang telah diberikan selama penelitian.
6. Seluruh staf pengajaran dan bagian umum serta civitas akademika F.MIPA jurusan Farmasi Universitas Islam Indonesia yang secara tidak langsung telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

7. Semua pihak yang telah membantu penulisan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga Allah Swt membalas kebaikan anda sekalian.

Penulis menyadari sepenuhnya akan adanya kekurangan ataupun kekeliruan dalam penyusunan skripsi ini dikarenakan keterbatasan kemampuan yang dimiliki. Oleh karena itu, segala kritik dan saran yang bersifat membangun akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap semoga segala curahan pikiran yang telah terwujud dalam bentuk skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca, khususnya dalam bidang kefarmasian.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Jogjakarta, Juni 2006



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Sediaan Lepas Lambat	4
2. Metode Formulasi Sediaan Lepas Lambat	8
3. Pelepasan Obat Dari Matriks	9
4. Sistem <i>Floating</i>	10
5. Disolusi	13
6. Monografi Bahan	16
B. Landasan Teori	19
C. Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Bahan dan Alat	21
B. Cara Penelitian	22
1. Formula	22
2. Pembuatan Sediaan Tablet Lepas Lambat	22
3. Skema Jalannya Penelitian	23
4. Uji Sifat Alir Granul	24
5. Uji Sifat Fisik Tablet	24

6. Uji <i>Floating</i>	25
7. Uji Penetapan Kadar Zat Aktif	25
8. Uji Disolusi	26
C. Analisis Hasil	27
<hr/>	
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Uji Sifat Alir Granul.....	29
B. Uji Sifat Fisik Tablet.....	30
1. Keseragaman Bobot.....	30
2. Kekerasan.....	31
C. Uji <i>Floating</i>	32
D. Uji Penetapan Kadar Zat Aktif.....	35
1. Penetapan Serapan Gelombang Maksimum	35
2. Pembuatan Kurva Baku	36
3. Penetapan Kadar Propranolol HCl.....	36
E. Uji Disolusi.....	37
1. Penetapan Serapan Gelombang Maksimum	37
2. Pembuatan Kurva Baku	38
3. Penetapan Kadar Terdisolusi	39
F. Hasil Disolusi.....	39
1. Kecepatan Disolusi Dan Kinetika Reaksi.....	39
2. Mekanisme pelepasan propranolol HCl dari sediaan.....	44
3. <i>Dissolution Efficiency</i> (DE).....	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	48
B. Saran	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Tipe sediaan lepas lambat	5
Gambar 2.	Mekanisme <i>floating system</i>	12
Gambar 3.	Desain alat disolusi	14
Gambar 4.	Struktur propranolol HCl	16
Gambar 5.	Struktur polivinilpirolidon (PVP).....	16
Gambar 6.	Struktur Methocel K15M.....	17
Gambar 7.	Struktur Avicel.....	18
Gambar 8.	Struktur acidum citricum	18
Gambar 9.	Struktur natrii subcarbonas	19
Gambar 10.	Skema jalan penelitian	23
Gambar 11.	Uji <i>floating</i> tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-0 tampak samping.....	34
Gambar 12.	Uji <i>floating</i> tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-3 tampak samping.....	34
Gambar 13.	Uji <i>floating</i> tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-5 tampak samping.....	34
Gambar 14.	Panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam metanol.....	35
Gambar 15.	Kurva baku hubungan antara absorbansi dan kadar propranolol HCl dalam medium metanol pada panjang gelombang 289nm.....	36
Gambar 16.	Panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam Larutan HCl pH 3,0.....	38
Gambar 17.	Kurva baku hubungan antara absorbansi dan kadar propranolol HCl dalam medium HCl pH 3,0 pada panjang gelombang 289 nm ..	38
Gambar 18.	Kurva propranolol HCl yang terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu dalam medium disolusi HCl pH 3,0.....	40
Gambar 19.	Kurva propranolol HCl yang terdisolusi (mg) sebagai fungsi akar waktu dalam medium disolusi HCl pH 3,0.....	41
Gambar 20.	Histogram DE ₃₀₀ tablet lepas lambat propranolol HCl dalam medium disolusi HCl pH 3,0 selama 5 jam	46

DAFTAR TABEL

Tabel I.	Formula tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks methocel K15M	22
Tabel II.	Keseragaman bobot tablet	24
Tabel III.	Uji sifat fisik granul dari tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Methocel K15M sebagai matriks intragranular	28
Tabel IV.	Uji keseragaman bobot tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Methocel K15M sebagai matriks intragranular	30
Tabel V.	Uji kekerasan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Methocel K15M sebagai matriks intragranular	31
Tabel VI.	Data pengamatan sifat pengembangan dan pengapungan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M	32
Tabel VII.	Hasil uji penetapan kadar tablet lepas lambat propranolol HCl dalam medium metanol pada panjang gelombang 289 nm	37
Tabel VIII.	Data persamaan linier jumlah penambahan Methocel K15M dengan pelepasan obat.....	42
Tabel IX.	Data uji <i>Scheffe</i> dari harga k (konstanta pelepasan) tablet lepas lambat propranolol HCl dengan taraf kepercayaan 95%	44
Tabel X.	Data uji <i>Scheffe</i> dari harga DE ₃₀₀ (konstanta pelepasan) tablet lepas lambat propranolol HCl dengan taraf kepercayaan 95%	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data uji sifat fisik granul.....	52
Lampiran 2.	Data Uji kekerasan.....	52
Lampiran 3.	Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimal propranolol HCl dalam metanol.....	53
Lampiran 4.	Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam metanol	55
Lampiran 5.	Hasil penetapan kadar propranolol HCl.....	56
Lampiran 6.	Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimal propranolol HCl.....	58
Lampiran 7.	Hasil penetapan kurva baku propranolol HCl.....	60
Lampiran 8.	Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl terdissolusi pada formula I.....	61
Lampiran 9.	Data hasil uji disolusi.....	63
Lampiran 10.	Jumlah propranolol HCl terlepas (mg)	65
Lampiran 11.	Jumlah propranolol HCl terlepas (%)	65
Lampiran 12.	Harga k (konstanta pelepasan) dan DE ₃₀₀ dari masing-masing formula.....	66
Lampiran 13.	Perhitungan harga k kurva disolusi propranolol HCl (mg) sebagai fungsi waktu (menit)	67
Lampiran 14.	Contoh perhitungan harga DE ₃₀₀	68
Lampiran 15.	Analisis ststistik scheeffe dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k dan DE ₃₀₀	69

PROFIL PELEPASAN TABLET LEPAS LAMBAT PROPRANOLOL HCl DENGAN METODE *FLOATING* MENGUNAKAN MATRIKS METHOCEL K15M SECARA INTRAGRANULAR DAN PENGISI AVICEL PH 101

INTISARI

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan matriks Methocel K15M yang ditambahkan secara intragranular dan Avicel PH 101 sebagai pengisi tidak larut air. Asam sitrat dan natrium bikarbonat digunakan sebagai *gas-generating agent*. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dalam 4 formula yang didasarkan pada variasi kadar Methocel K15M yaitu 90 mg/tablet (F1), 105 mg/tablet (F2), 120 mg/tablet (F3) dan 135 mg/tablet (F4). Tablet yang dihasilkan diuji sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, penetapan kadar zat aktif dan uji *floating*. Uji disolusi dilakukan dengan metode *stirrer* dalam medium HCl pH 3,0 pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan 50 rpm selama 5 jam. Parameter uji disolusi yaitu harga k (konstanta pelepasan) dan pengungkapan hasil disolusi yaitu DE_{300} dianalisis secara statistik dengan analisa varian satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa pola pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat mengikuti kinetika orde nol yang ditunjukkan dengan banyaknya propranolol HCl yang dilepaskan linier. Mekanisme pelepasan propranolol HCl merupakan kombinasi erosi dan difusi dimana mekanisme difusi lebih dominan. Kecepatan pelepasan obat yaitu 0,231 mg/menit; 0,145 mg/menit; 0,149 mg/menit; 0,156 mg/menit.

Kata kunci : Propranolol HCl, *Floating*, Methocel K15M, Intragranular, Avicel PH 101

THE PROFILE OF SUSTAINED RELEASE PROPRANOLOL HCl TABLETS WITH FLOATING METHOD USED MATRIX METHOCEL K15M ADDED INTRAGRANULARLY AND AVICEL PH 101 AS A FILLER

ABSTRACT

This aimed of research was to know the profile of sustained release propranolol HCl tablets with matrix Methocel K15M added intragranularly and Avicel PH 101 as non soluble filler. Citrid acid and sodium bicarbonat were used as gas-generating agent. Tablets were made by wet granulation method in four formulates based on the variation concentration of Methocel K15M were 90 mg/tablet (F1), 105 mg/tablet (F2), 120 mg/tablet (F3) dan 135 mg/tablet (F4) respectively. The tablets produced were tested for physical characteristics including uniformity of weight, hardness, drug contain and floating test. Dissolution testing used stirrer method in HCl pH 3,0 as medium dissolution at $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$; with speed 50 rpm during five hours. Value of k (rate constant) was parameter of dissolution and DE_{300} was represent of dissolution result analized by one way anova and continued scheffe test with 95% convidence level. The results of dissolution showed that the profile release of propranolol HCl sustained release tablets followed zero orde kinetic that showed amount of propranolol HCl were released linier. Mechanisms of release propranolol HCl were combination of diffusion and erosion, but diffusion more dominant. Rate of release of drugs were 0,231 mg/menit; 0,145 mg/menit; 0,149 mg/menit; 0,156 mg/menit respectively.

Keyword : Propranolol HCl, *Floating*, Methocel K15M, Intragranular, Avicel PH 101

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Tujuan pemakaian obat secara umum adalah dapat memberikan efek yang dikehendaki untuk mencapai konsentrasi terapeutik obat dalam darah. Penggunaan obat secara berulang dalam interval waktu yang pendek, biasanya kurang menyenangkan bagi pasien dan memungkinkan terjadinya kegagalan/kurangnya keefektifan dalam pengobatan karena kelalaian pasien dalam pemakaian obat. Oleh karena itu, dirancang dan dikembangkan bentuk sediaan obat yang dapat melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan dapat memperpanjang kerja obat. Bentuk sediaan ini dikenal sebagai sediaan lepas lambat (Ansel *et al.*, 1999).

Dalam penelitian ini digunakan propranolol HCl sebagai bahan aktif yang merupakan senyawa pemblok reseptor beta non-selektif dalam pengobatan hipertensi dan mempunyai waktu paruh eliminasi pendek sekitar 3 jam. Dengan waktu eliminasi yang pendek memungkinkan propranolol HCl dibuat sediaan lepas lambat (Cahyati *et al.*, 1996). Dalam mengurangi frekuensi pemberian, meningkatkan kenyamanan pasien dan menghindari efek yang tidak diinginkan maka diusahakan memberikan sediaan lepas lambat dan terkontrol yang bekerja dengan mengurangi kecepatan absorpsi dengan mengontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan.

Berkembangnya teknologi dan ilmu pengetahuan mendorong timbulnya penelitian dan pengembangan sistem penghantaran obat dengan mengontrol kecepatan pelepasan obat, seperti *gastric residence time* (lama waktu obat tinggal dilambung) dan *gastric emptying time* (waktu pengosongan lambung). Beberapa teknik yang digunakan untuk memperlama waktu obat tinggal dilambung yaitu sistem mengapung (*floating system*), sistem mengembang (*swelling and expanding system*), sistem melekat pada permukaan lambung (*bioadhesive system*) (Rocca *et al.*, 2003).

Menurut *The Dow Chemical Company* (2005) telah dilakukan penelitian penggunaan Methocel K4M Premium *hydroxypropyl methylcellulose* sebagai polimer pada pelepasan tablet propranolol HCl. Hasilnya menyatakan bahwa konsentrasi Methocel K4M sebesar kurang lebih 20-30% tidak cukup untuk mempertahankan pelepasan propranolol secara konstan. Oleh karena itu, dikembangkan formulasi tablet lepas lambat propranolol menggunakan metode *floating* dengan matriks methocel K15M yang diharapkan dapat mengendalikan pelepasan obat.

Pada penelitian ini, dikembangkan suatu formulasi tablet lepas lambat propranolol HCl menggunakan metode mengapung (*floating*) dengan menggunakan material matriks Methocel K15M yang merupakan senyawa turunan selulose tersubstitusi *hidroxypropylmethylcellulose* (HPMC) yang dapat membentuk gel ketika berinteraksi dengan cairan gastrointestinal karena Methocel K15M mempunyai kemampuan untuk mengembang. Methocel K15M bekerja sebagai matriks yang bersifat hidrofil yang dapat mengendalikan pelepasan obat ke dalam medium pelarut. Methocel K15M membentuk suatu lapisan hidrogel kental (viskositas tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks sehingga diharapkan dapat mengendalikan laju pelepasan propranolol HCl dari sediaan. Avicel PH 101 digunakan sebagai bahan pengisi sekaligus bahan penghancur yang tidak larut air sehingga dapat menurunkan kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaan.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat yang didesain menggunakan metode *floating* dengan penambahan Methocel K15M secara intragranular dan penggunaan pengisi Avicel PH 101?

C. Tujuan Penelitian

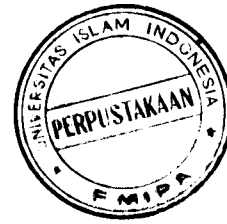
Untuk mengetahui profil pelepasan propranolol HCl dari sediaan tablet lepas lambat didesain menggunakan metode *floating* dengan penambahan Methocel K15M secara intragranular dan penggunaan pengisi Avicel PH 101.

D. Manfaat Penelitian

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat diketahui pelepasan propranolol HCl yang baik setelah formulasi dengan penambahan Methocel K15M yang berfungsi sebagai matriks yang mengendalikan pelepasan obat dari bentuk sediaan melalui mekanisme *floating* dan penggunaan bahan pengisi Avicel PH 101. Penelitian ini juga diharapkan dapat menunjang dalam upaya mengembangkan produk baru pada industri farmasi.



BAB II
STUDI PUSTAKA
A. Tinjauan Pustaka



1. Sediaan lepas lambat

Pada umumnya sediaan obat lepas lambat diartikan sebagai sediaan dimana bahan obat dimodifikasi sedemikian rupa secara kimia sehingga biotransformasi dan eliminasinya dihambat. Dengan demikian dapat menunjukkan waktu paro biologis yang panjang. Pada sediaan obat diperlambat, pelepasan obat dikendalikan dan dikontrol melalui upaya teknologi farmasetik sehingga kadar darahnya dapat dipertahankan dalam jangka waktu panjang (Voigt, 1984).

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan/bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel *et al.*, 1999). Tujuan utama dari suatu produk obat pelepasan terkendali 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, 1999).

Menurut Khan *et al.*, (2003) formulasi *sustained/prolonged release* dengan pengurangan resiko *dose dumping* dan efek samping, dapat dilakukan dengan mengkombinasi dua komponen yaitu :

- (a) Mengkombinasi zat aktif dengan polimer yang bersifat tidak larut air tetapi permeabel terhadap air (mampu ditembus oleh air),
- (b) Mengkombinasikan zat aktif dengan material polimer yang hidrofili dengan mengubah jumlah atau persen komponen dari masing-masing kombinasi maka pengurangan resiko *dose dumping* dan efek samping dapat tercapai.

a. Tipe sediaan lepas lambat

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

(1). Repeat action tablet

Jenis tablet ini dibuat sedemikian rupa supaya suatu dosis awal dari obat dilepaskan dan dosis kedua setelah beberapa waktu berselang. Tablet jenis ini

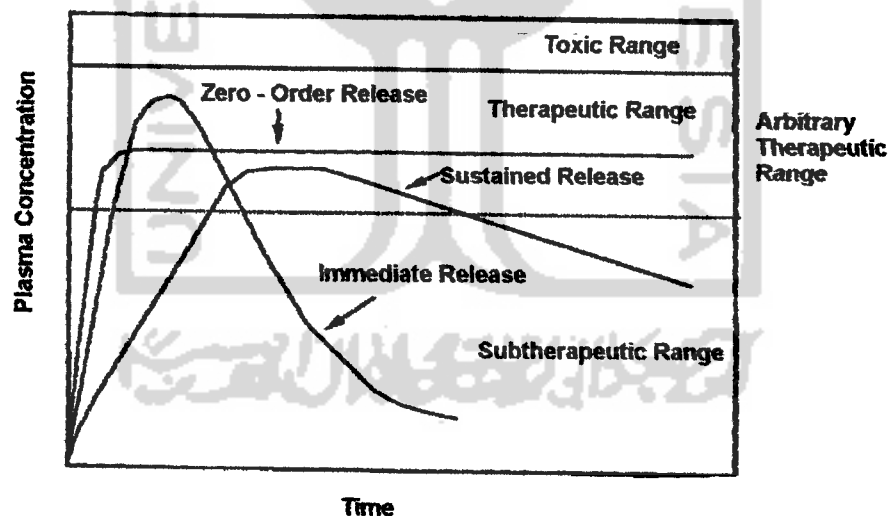
memungkinkan pelepasan obat dari sebuah tablet, sehingga mengurangi pemakaian obat yang berulang. Tablet ini paling tepat untuk obat yang memiliki dosis rendah dan dipakai untuk keadaan kronik.

(2). *Sustained release dosage form*

Sediaan ini dirancang untuk melepaskan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan dengan berangsur-angsur dan terus-menerus melepaskan obat lainnya, untuk memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang. Keunggulan sediaan ini adalah menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian dosis .

(3). *Prolong action preparations*

Pelepasan obat dari sediaan ini dapat dengan sengaja diperlambat supaya obat dapat sampai pada usus. Hal tersebut dimungkinkan karena obat dirusak oleh cairan lambung atau dapat menimbulkan rangsangan (iritasi) yang berlebihan pada lambung atau obat yang menimbulkan rasa mual, sehingga mungkin obat lebih baik diabsorpsi diusus daripada dalam lambung.



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

b. Keuntungan dan kerugian sediaan lepas lambat

Keuntungan penggunaan bentuk sediaan lepas lambat dibandingkan dengan sediaan konvensional adalah :

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

Kerugian yang ditimbulkan oleh penggunaan sediaan lepas lambat dibanding dengan sediaan konvensional adalah (Shargel and Yu, 1999):

- (1) Kemungkinan terjadinya kegagalan pelepasan bahan aktif dari sediaan lepas lambat sehingga kandungan bahan aktif yang relatif lebih tinggi dilepas sekaligus (*dose dumping*),
- (2) Lebih sulit penanganan penderita apabila terjadi kasus keracunan atau alergi obat karena kandungan bahan aktif yang relatif lebih tinggi.
- (3) Harga obat biasanya lebih mahal karena biaya pengembangan dan produksi yang relatif tinggi.

Beberapa sifat fisik dan kimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad and Robinson, 1978) :

a. 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 sebagai produk oral.

b. Kelarutan

Obat dengan kelarutan dalam air yang terlalu rendah atau terlalu tinggi tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Obat yang kelarutannya tergantung pada pH fisiologis akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH pada saluran cerna dapat mempengaruhi kecepatan disolusi.

c. 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.

d. Stabilitas obat

Bahan aktif yang tidak stabil terhadap lingkungan yang bervariasi disepanjang saluran cerna, tidak dapat diformulasi menjadi sediaan lepas lambat.

e. Ukuran partikel

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

Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad and Robinson, 1978) :

a. Absorpsi

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat.

b. Volume distribusi

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

c. Durasi

Obat dengan waktu paro yang pendek dan dosis yang besar tidak cocok untuk dijadikan sediaan lepas lambat sedangkan obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

d. Indeks terapeutik

Obat dengan indeks terapi 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 terapeutik.

2. Metode formulasi sediaan lepas lambat

a. Mikroenkapsulasi

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

b. Pengisian obat ke matrik yang terkikis perlahan-lahan

Suatu matriks dapat digambarkan sebagai pembawa padat *inert* yang didalamnya obat tercampur secara merata. Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan obat dan bahan matriks bersama-sama. Umumnya obat ada dalam prosen yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat berdifusi keluar secara lambat. Sebagian bahan matriks tidak larut dalam air meskipun ada beberapa bahan yang dapat mengembang secara lambat dalam air (Shargel and Yu, 1999).

c. Pembentukan kompleks

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

d. Obat dimasukkan pada bahan *plastic inert*.

Dengan metode ini obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan *plastic inert*, yaitu semacam polietilen, polivinil asetat atau polimetakrilat dan kemudian granul tersebut dikompresi menjadi tablet (Ansel *et al.*, 1999).

e. Sistem hidrokoloid

Bentuk sediaan ini dirancang supaya dalam sekali pakai menghasilkan kadar dalam plasma yang sebanding dengan yang biasa dihasilkan dengan pemakaian tiga kali sehari. Lapisan batas luar dari hidrokoloid lambat laun terkikis bersamaan dengan pembentukan lapisan batas luar lain yang berikutnya (Ansel *et al.*, 1999).

f. Pompa osmotik

Metode ini merupakan konsep baru dalam sediaan pelepasan terkendali. Dimana pelepasan 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, 1999).

g. Damar (resin) penukar ion (*Ion exchange resin*)

Pada metode ini larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion, yang akan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hidrogen. Kompleks obat dan damar dicuci dan dapat dibuat tablet, kapsul atau suspensi dalam pembawa berair. Dimana pelepasan obat tergantung pada pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna. Umumnya pelepasan lebih besar dalam lambung yang sama asam daripada usus kecil yang keasamannya kurang (Ansel *et al.*, 1999).

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

Dalam lambung

(1) Obat resinat + HCl \leftrightarrow asam resinat + obat hidroklorida

(2) Garam resin + HCl \leftrightarrow resin hidroklorida + asam obat

Dalam usus

(1) Obat resinat + NaCl \leftrightarrow natrium resinat + obat hidroklorida

(2) Garam resin + HCl \leftrightarrow resin klorida + garam natrium dari obat

3. Pelepasan obat dari matriks

Penggunaan bahan polimer untuk memperpanjang laju pelepasan obat telah mendapat perhatian yang besar. Suatu matriks dapat digambarkan sebagai pembawa *inert* dari obat yang tercampur secara merata didalamnya (Shargel and Yu, 1999). Hidroksipropilmetilselulose (HPMC) biasanya digunakan sebagai matriks hidrofilik. Efektivitas dari sistem matriks hidrofilik ini didasarkan pada proses hidrasi dari polimer selulose; pembentukan gel pada permukaan polimer; erosi tablet dan pelepasan obat berkesinambungan (Ansel *et al.*, 1999).

Higuchi mengusulkan suatu persamaan untuk menggambarkan kecepatan pelepasan obat yang terdispersi dalam suatu matriks yang padat dan *inert* (Longer and Robinson, 1978).

$$M = \{ [D_s \cdot C_a (\epsilon / T)] [2 \cdot C_o - \epsilon \cdot C_a] t \}^{1/2} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

M = jumlah obat yang dilepaskan oleh matriks

ϵ = porositas matriks

T = turtuositas matriks

C_a = kelarutan obat dalam medium pelarut

D_s = koefisien difusi dalam medium pelepasan

C_o = jumlah total persen obat perunit volume dalam matriks

Persamaan diatas dapat ditulis lebih sederhana sebagai persamaan :

$$M = k \cdot t^{1/2} \dots\dots\dots(2)$$

Persamaan 2 diatas menunjukkan bahwa jumlah obat (M) yang dilepaskan sebanding dengan akar waktu ($t^{1/2}$), dengan k sebagai konstanta. Hubungan linier akan diperoleh bila pelepasan obat dari matriks dikontrol oleh difusi dan mengikuti orde nol.

4. Sistem *floating*

Modifikasi sistem penghantaran obat dengan memperpanjang waktu tinggal dilambung cocok untuk obat-obat yang memiliki kriteria:(a) yang aksi lokal dilambung, (b) yang terutama terabsorpsi dilambung, (c) yang tidak stabil didalam saluran cerna atau lingkungan kolon, (d) mempunyai kelarutan yang rendah pada pH yang tinggi, (e) yang terdegradasi dikolon, (f) terabsorpsi cepat disaluran cerna, (g) memiliki rentang absorpsi sempit (Rocca *et al.*, 2003). Sistem yang memperpanjang waktu tinggal dilambung juga dapat digunakan sebagai sediaan lepas lambat, diharapkan mengurangi frekuensi pemberian dan sampai saat ini meningkatkan kenyamanan pasien. Hal-hal yang dapat meningkatkan waktu tinggal dilambung meliputi:(a) sistem penghantaran *bioadhesieve* yang melekat pada permukaan mukosa, (b) sistem penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat sehingga tertahan karena tidak dapat melewati *pylorus*

dan (c) sistem penghantaran dengan mengontrol densitas termasuk *floating system* dalam cairan lambung (Gohel *et al.*, 2004).

Bentuk sediaan dapat dipertahankan didalam perut yang disebut *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). GRDDS dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki jendela absorpsi kemudian dilanjutkan dengan pelepasan obat untuk memperpanjang waktu obat sebelum mencapai tempat absorpsi. Beberapa teknik yang termasuk dalam *gastroretentive* adalah sebagai berikut :

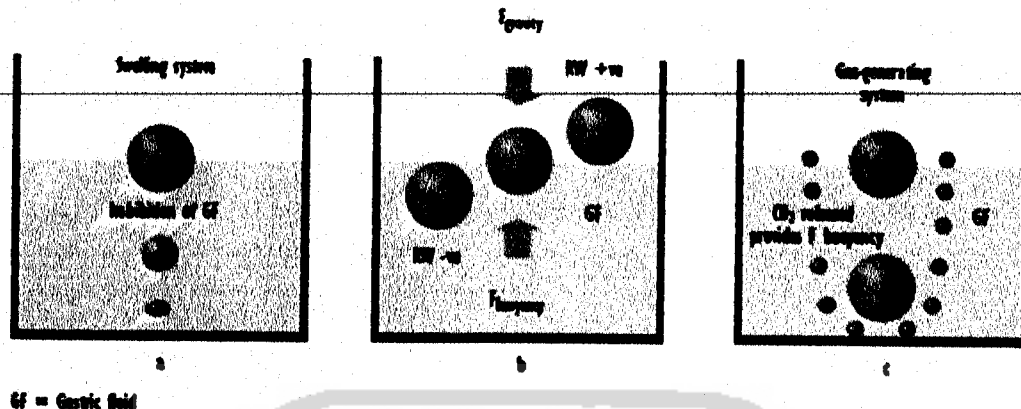
a). *Floating system*

Floating system, pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, merupakan sistem yang mempunyai densitas yang kecil yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dalam saluran cerna dan tinggal dilambung untuk beberapa waktu. Pada saat obat mengambang dilambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, dimana hasil yang diperoleh adalah peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma (Chawla *et al.*, 2003).

Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari butiran partikel yang memiliki densitas yang rendah atau *floating drug delivery system* (FDDS) dan biasa disebut *hydrodynamically balanced system* (HBS). FDDS atau HBS memiliki *bulk density* yang rendah daripada cairan lambung. FDDS tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi kecepatan lambung untuk beberapa waktu dan obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang diinginkan dari sistem. Setelah pelepasan obat, sisa sistem hilang dari lambung (Anonim, 2003).

Bentuk dosis pemberian berkelanjutan *floating* menampilkan lebih banyak karakteristik matriks-matriks hidrofilik dan dikenal dengan sebutan *hydrodynamically balanced system* (HBS) karena mampu mempertahankan densitasnya secara rendah selagi polimer berhidrasi serta membangun suatu penghalang berbentuk gel dipermukaan bagian luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung (selama tiga atau empat jam) pada kandungan gastrik tanpa mempengaruhi tingkat intrinsik kekosongan karena kepentingan densitasnya lebih rendah daripada kandungan gastrik. Hidrokoloid yang

direkomendasikan untuk formulasi bentuk *floating* adalah *cellulose ether polymer*, khususnya *hydroxypropyl methylcellulose* (Moes, 2003).



Gambar 2. Mekanisme *floating system* (Garg and Sharma, 2003).

Floating system dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu :

(1) *Effervescent system*

Biasanya menggunakan bahan tambahan, misalnya gel atau selulose yang memiliki daya pengembangan tinggi jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer seperti *polycarbonate*, *polyacrylate*, *polymethacrylate* dan *polystyrene*. Salah satu cara formulasi bentuk sediaan mengapung meliputi pencampuran yang merata antara obat dengan hidrokoloid gel, yang mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral dan tinggal dengan bentuk yang utuh dan *bulk density* kurang dari kesatuan lapisan luar gel. Struktur gel yang bertindak sebagai reservoir/pintu masuk untuk sediaan lepas lambat sejak obat perlahan dilepaskan dengan kontrol difusi melalui lapisan gel (Anonim, 2003).

(2) *Non-Effervescent system*

Sistem penghantaran mengapung ini dipersiapkan dengan polimer yang dapat mengembang seperti Methocel atau polisakarida, *chitosan* dan komponen *effervescent* (misal; *sodium bicarbonate* dan *citric* atau *tartaric acid*) atau matriks yang mengandung ruang cairan yang sama dengan temperatur tubuh. Matriks dibuat ketika kontak dengan cairan lambung, *carbon dioxide* dilepaskan disebabkan oleh keasaman lambung dan masuk dalam *gelyfiedhydrocolloid*. Hasil ini meningkatkan pergerakan bentuk sediaan untuk mempertahankan daya mengapungnya (Anonim, 2003).

b). *Bio/mucoadhesive system*

Sistem *bio/mucoadhesive* terikat pada permukaan sel epitel lambung atau mucin dan memperpanjang waktu tinggal dilambung dengan peningkatan durasi kontak antara bentuk sediaan dan membran biologis. Konsep dasarnya adalah mekanisme perlindungan pada gastrointestinal. Daya lekat epitel dari mucin diketahui dan telah digunakan dalam pengembangan GRDDS melalui penggunaan polimer *bio/mucoadhesive*. Perlekatan sistem penghantaran pada dinding lambung meningkatkan waktu tinggal terutama ditempat aksi, dengan demikian meningkatkan bioavaibilitas (Chawla *et al.*, 2003).

c). *Swelling system*

Bentuk sediaan ketika kontak dengan cairan lambung akan mengembang dengan ukuran yang mencegah obat melewati *pylorus*. Hasilnya bentuk sediaan tetap berada dalam lambung untuk beberapa waktu tertentu (Chawla *et al.*, 2003).

5. Disolusi

Disolusi diartikan sebagai proses masuknya suatu zat padat ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Disolusi obat dapat dipengaruhi oleh karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi kedalam sediaan, proses pengembangan, desintegrasi dan deagregasi sediaan (Abdou, 1995). Secara *in vitro* kecepatan pelarutan suatu obat dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, faktor formulasi dan pelarut, suhu media, kecepatan pengadukan dan laju disolusi. Dimana laju disolusi yang cepat dapat mengakibatkan keberadaan obat dalam plasma dan absorpsi yang cepat pula (Shargel and Yu, 1999).

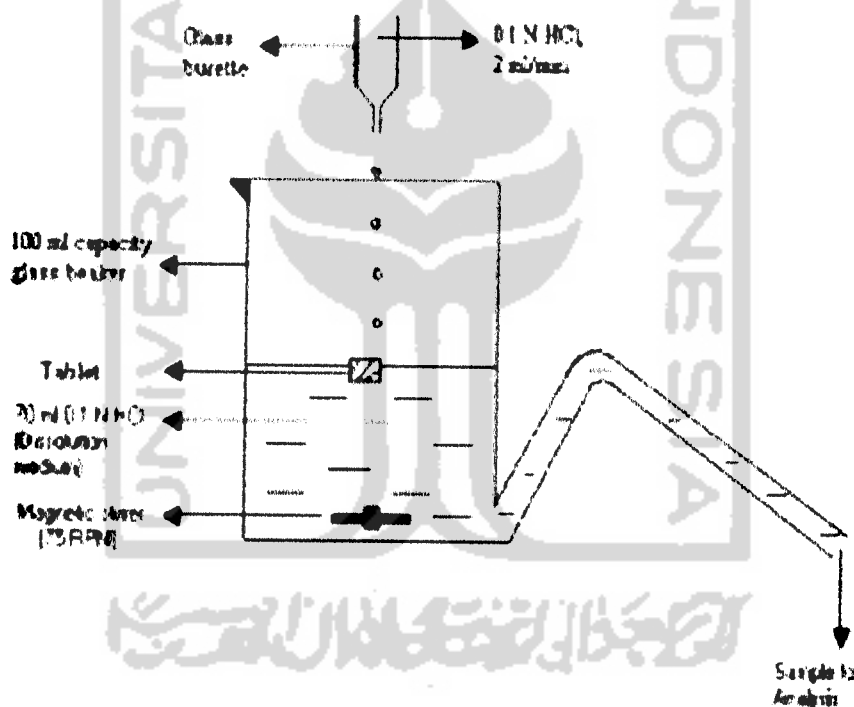
Obat yang diberikan melalui jalur peroral harus terlarut dalam cairan gastrointestinal sebelum akhirnya akan diabsorpsi. Kecepatan absorpsi obat akan dipengaruhi oleh kecepatan disolusi obat dari tablet. Pada beberapa kasus, desain dari tablet dan profil disolusi dapat menentukan jumlah obat total yang diabsorpsi sama baiknya dengan kecepatan absorpsi (Gordon *et al.*, 1999).

Berbagai macam parameter dalam alat uji disolusi dapat mempengaruhi hasil yang diperoleh. Air dapat digunakan sebagai medium disolusi, tetapi air tidak dapat digunakan sebagai medium universal karena adanya keterbatasan

kelarutan dan perubahan pH ketika obat melarut. Dalam hal ini, penambahan atau penggunaan dapar dapat mengatasi masalah tersebut. pH dari medium merupakan faktor penting untuk memperoleh kelarutan dan stabilitas yang baik (Gordon *et al.*, 1999).

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

Gambar desain alat disolusi dapat dilihat sebagai berikut :



Gambar 3. Desain alat disolusi untuk *floating* (Gohel *et al.*, 2004).

Pada tablet *sustained-release* dimana uji disolusi dilakukan dalam selang waktu tertentu dalam beberapa jam, ada tiga *time point* yang dicatat berdasarkan interval dosis (D). Tiga *time point* tersebut adalah :

- (1) *Early time point* (0,25D), menggambarkan ada atau tidaknya *dose dumping*.
- (2) *Intermediate time point* (0,5D), menggambarkan bahwa obat dilepaskan secara lambat (*sustained*).

- (3) *Dose interval* (1,0D), menggambarkan kebanyakan obat dilepaskan dari bentuk sediaan sesuai dengan interval dosis normal (Gordon *et al.*, 1999).

Ada beberapa cara untuk mengungkapkan hasil uji kecepatan pelarutan atau parameter disolusi diantaranya adalah (Khan, 1975) :

(1) Metode klasik

Suatu metode yang paling sederhana untuk mengungkapkan hasil uji kecepatan pelarutan, yaitu dengan menentukan jumlah zat yang terlarut pada saat tertentu. Misalnya : C_{20} artinya dalam waktu 20 menit, jumlah zat yang terlarut dalam medium sebesar X mg/ml atau dengan menentukan waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif yang terlarut, misal : t_{20} artinya waktu yang diperlukan agar 20% zat aktif melarut dalam media.

(2) Konstanta kecepatan pelarutan

Dengan menggunakan persamaan 3 dapat dibuat grafik hubungan log ($W^{\infty}-W$) dengan t. Harga k (konstanta kecepatan pelarutan) ditunjukkan sebagai slope.

$$\text{Log } (W^{\infty}-W) = \log W - k/2.303 \times t \dots\dots\dots(3)$$

Keterangan :

$W^{\infty}-W$ = jumlah zat aktif yang tidak larut pada saat t

W^{∞} = jumlah zat aktif yang terlarut dalam media pada waktu tak terhingga

W = jumlah zat aktif yang larut pada saat t

K = tetapan kecepatan disolusi

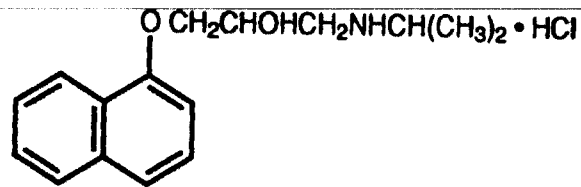
T = waktu

(3) Metode *dissolution efficiency* (DE)

Metode DE adalah metode perbandingan luas daerah dibawah kurva pelarutan pada saat t dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan 100% zat aktif terlarut pada saat t. Keuntungan penggunaan metode DE adalah dapat menggambarkan semua titik pada kurva pelarutan dan metode ini identik dengan pengungkapan data secara *in vivo*.

6. Monografi bahan

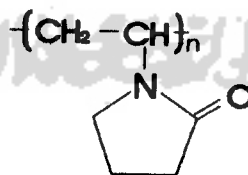
a. Propranolol HCl



Gambar 4. Struktur propranolol HCl (Anonim, 1995).

Propranolol Hidroklorida ($C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$) merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit. Larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter (Anonim, 1995). Perbandingan kelarutan propranolol dalam air adalah 1: 20, dalam etanol 1:20 dan dalam kloroform 1 : 500 (Auterhoff& Kovar, 2002). Propranolol HCl adalah golongan beta bloker pertama yang memiliki efek lokal anestesi kuat, tetapi tidak kardioselektif dan tidak memiliki ISA (*Intrinsic Sympathomimetic Activity*). Khasiat utamanya adalah antiadrenergik dengan jalan menempati secara bersaing reseptor beta adrenergik (Tjay dan Rahardja, 2002). Propranolol HCl diindikasikan untuk pengobatan hipertensi yang dapat digunakan secara tunggal atau kombinasi dengan antihipertensi lainnya, terutama diuretik. Formulasi yang tersedia dalam *sustained release* adalah sediaan kapsul dengan dosis: 60 mg, 80 mg, 120 mg dan 160 mg (Anonim, 2005b).

b. Polivinilpirolidon (PVP)

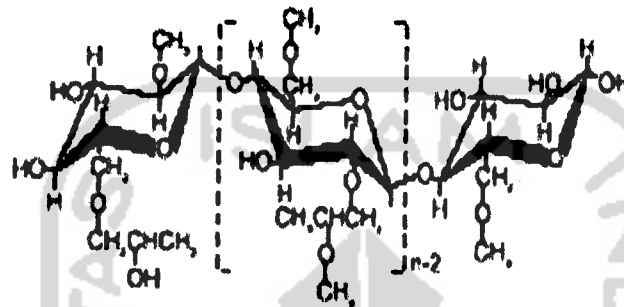


Gambar 5. Struktur polivinilpirolidon (PVP) (Boylan, 1986)

Polivinilpirolidon (C_6H_9NO)_n diperoleh melalui polimerisasi N-Vinilpirolidon dan merupakan serbuk yang sangat higroskopis, berwarna putih, mudah larut dalam air, alkohol, metilenklorida dan kloroform. Berat molekulnya bervariasi antara 20.000 – 700.000 (Voigt, 1984). Dapat berfungsi sebagai pendispersi, bahan pengikat, polimer dan penghancur. Bersifat *inert*, tidak toksik, tidak antigenik dan tidak mengganggu antibodi dalam tubuh (Boylan, 1986). Senyawa ini cocok untuk meningkatkan kelarutan bahan obat dalam air, namun

pada beberapa bahan obat dapat membentuk kompleks yang dapat menyebabkan in-aktivasi senyawa tersebut (Voigt, 1984). Inkompatibilitas dapat terjadi dengan senyawa pengoksidasi kuat dimana senyawa ini sensitif terhadap cahaya dan didalam larutan dapat membentuk molekular dengan asam salisilat, fenobarbital dan tannin (Boylan, 1986).

c. Methocel K15M

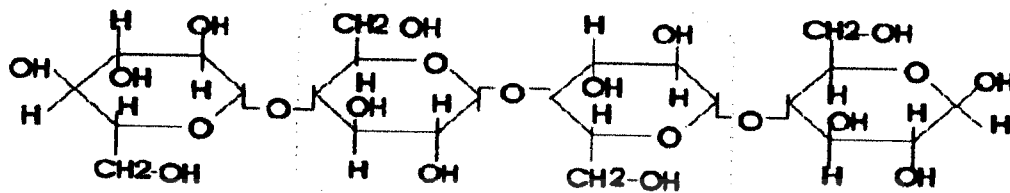


Gambar 6. Struktur Methocel K15M (Anonim, 1995).

Methocel merupakan polimer yang larut dalam air yang disintesis dari selulose. Methocel merupakan salah satu nama dagang dari hidroksipropil metilselulose dengan nomenklatur yang dibedakan berdasarkan isi dari masing-masing produk. Methocel E, F dan K berisi hidroksipropil metilselulose. Methocel K yang biasanya terdiri dari hidroksipropil metilselulose, banyak digunakan pada pembuatan sediaan *controlled release* pada sistem matriks hidrofilik. Methocel K15M merupakan serbuk hablur atau granul berwarna putih atau putih keruh. Mengandung 19,0-24,0 % gugus *methoxyl* dan 7,0-12,0 % *hydroxypropyl*. Methocel memiliki kelarutan yang baik dalam air maupun pelarut organik. Pada konsentrasi 1 % dalam air, Methocel K15M memiliki pH 5,5-8,0 (Anonim, 2005a). Methocel K15M biasa digunakan dalam sistem pelepasan terkontrol dengan matriks hidrofilik atau dengan penyalutan sebagai pengikat granulasi, meningkatkan viskositas, dan sebagai *suspending agent* (Anonim, 2005c). Senyawa ini dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas yang tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat. Methocel K15M dapat bercampur dengan beberapa zat tambahan lainnya (*plastisizer*) seperti : dietil eter, dibutil ftalat, minyak kastor, asetil monogliserida dan polietilenglikol. Inkompatibilitasnya terjadi pada senyawa-senyawa dengan pH

pada kondisi ekstrim dan senyawa yang dapat mengoksidasi senyawa lain (Boylan, 1986).

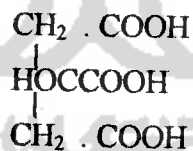
d. Avicel



Gambar 7. Struktur Avicel (Boylan, 1986).

Avicel merupakan derivat α -selulosa dan salah satu nama dagang dari selulosa kristal mikro. Bersifat tidak larut dalam air dan merupakan makanan yang buruk bagi mikroorganisme. Daya alirnya kurang baik, namun dapat diperbaiki dengan penambahan Aerosil 0,5-1,0 % (Voigt, 1984). Avicel PH 101 merupakan produk asli berbentuk serbuk, sedangkan Avicel PH 102 distribusi ukurannya lebih besar dan sedikit lebih baik sifat alirnya, karena bentuknya berupa granul (Voigt, 1984). Digunakan sebagai bahan pengisi, sekaligus penghancur tablet. Tidak tertera inkompatibilitasnya dengan senyawa lain dalam literature yang ada (Boylan, 1986).

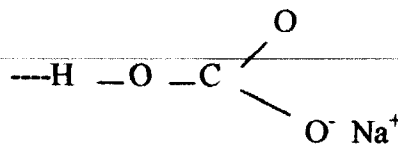
e. Acidum citricum



Gambar 8. Struktur acidum citricum (Boylan, 1986).

Asam sitrat berbentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Mengandung tidak kurang dari 99,5 % dan tidak lebih dari 100,5 % $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ dihitung terhadap zat anhidrat. Merupakan hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa sangat asam. Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam eter (Anonim, 1995). Inkompatibilitasnya terjadi dengan senyawa potassium tartrat, alkali, alkali yang terikat dengan karbonat, bikarbonat, asetat dan sulfida (Boylan, 1986).

f. Natrii subcarbonas



Gambar 9. Struktur natrii subcarbonas (Boylan, 1986).

Natrium bikarbonat mengandung tidak kurang dari 99,0 % dan tidak lebih dari 100,5 % NaHCO_3 , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Merupakan serbuk hablur, putih, tidak stabil diudara, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Larutan segar dalam air dingin, tanpa dikocok, bersifat basa terhadap lakmus. Kebasaan bertambah bila larutan dibiarkan, digoyang kuat atau dipanaskan (Anonim, 1995). Inkompatibilitasnya terjadi pada senyawa asam, garam asam dan garam alkali (Boylan, 1986).

e. Magnesium stearat

Mg. Stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari Magnesium stearat dan Magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8 % MgO . Merupakan serbuk halus, putih dan voluminous, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran. Tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter (Anonim, 1995). Inkompatibilitasnya terjadi pada senyawa asam, basa, garam-garam besi dan hindari pencampuran dengan senyawa pengoksidasi kuat serta obat-obat yang inkompatibilitas dengan basa (Boylan, 1986).

f. Talk

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit alumunium silikat. Merupakan serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran (Anonim, 1995). Inkompatibilitasnya terjadi dengan senyawa amonium kuartener (Boylan, 1986).

B. Landasan teori

Beberapa sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya dan sebaliknya sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya

lebih lama dan memperpanjang kerja obat. Propranolol HCl sebagai bahan aktif yang merupakan senyawa pemblok reseptor beta non-selektif dalam pengobatan hipertensi dan mempunyai waktu paruh eliminasi pendek sekitar 3 jam. Dengan waktu eliminasi yang pendek memungkinkan propranolol HCl dibuat sediaan lepas. Tablet lepas lambat propranolol HCl dibuat dengan penambahan matriks Methocel K15M secara intragranular dengan pengisi Avicel PH 101. Propranolol HCl didesain dengan *floating system* dikarenakan obat tersebut memiliki absorpsi yang baik dalam saluran cerna, khususnya dilambung sehingga obat akan berada dalam waktu tertentu dilambung dan melepaskan obat secara perlahan-lahan.

Bentuk sediaan lepas lambat dengan *floating system* menunjukkan karakteristik dari *hydrophilic matrices* sejak sediaan ini mampu menjaga densitas rendah ketika polimer hidrat yang digunakan membentuk barier berupa gel pada permukaan luar bentuk sediaan. Obat akan dilepaskan secara progresif dari matriks yang telah mengembang, seperti yang terjadi pada sediaan *hydrophilic matrices* konvensional. Bentuk pengembangan inilah yang diharapkan dapat menjaga kemampuan mengapung dari sediaan (dari tiga hingga empat jam) pada saluran cerna tanpa dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung karena sediaan ini mengembang dalam lambung (Moes, 2003).

Methocel K15M merupakan bahan matriks hidrofil yang dapat mengendalikan pelepasan kandungan obat didalamnya ke dalam medium pelarut dan dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel yang terbentuk ini dapat berperan sebagai penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat. Penggunaan Avicel PH 101 sebagai bahan pengisi yang tidak larut air diharapkan dapat memperlama pelepasan obat dari sediaan.

C. Hipotesis

Tablet lepas lambat propranolol HCl dengan metode *floating* menggunakan matriks Methocel K15M secara intragranular dan pengisi Avicel PH 101 dapat memberikan profil pelepasan obat yang lebih lambat dari sediaan konvensional. Tablet yang mengandung konsentrasi matriks lebih besar akan lebih lambat melepaskan obatnya dalam medium disolusi dan tablet dapat mengapung.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Propranolol HCl (Transo-Pharm,), Polivinilpirolidon K30 (Brataco, kualitas farmasetis), Methocel K15M (Colorcon,), Avicel PH 101 (Brataco, kualitas farmasetis), Asam Sitrat (Brataco, kualitas farmasetis), Natrium Bikarbonat (Brataco, kualitas farmasetis), Talk (Brataco, kualitas farmasetis), Magnesium Stearat (Brataco, kualitas farmasetis), larutan HCl 37 % (Brataco, kualitas proanalisis), metanol (Alfa kimia, kualitas teknis), aquadestilata.

2. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: oven, mesin cetak tablet (*Single Punch TDP*), *YD-2 hardness tester (Vanguard pharmaceutical machinery.inc)*, spektrofotometer (Hitachi U-2810), *magnetic stirrer (Heidolph MR3001)*, neraca analitik (*Mettler Tolepo*), pHmeter (WTW), *bekerglass modifikasi*, alat-alat gelas, pengayak 16 dan 14 mesh, statif, termometer dan *stopwatch*.

B. Jalannya Penelitian

1. Formula

Desain formula yang digunakan untuk pembuatan sediaan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan metode *floating* menggunakan matriks Methocel K15M secara intragranular adalah sebagai berikut :

Tabel I. Formula tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M

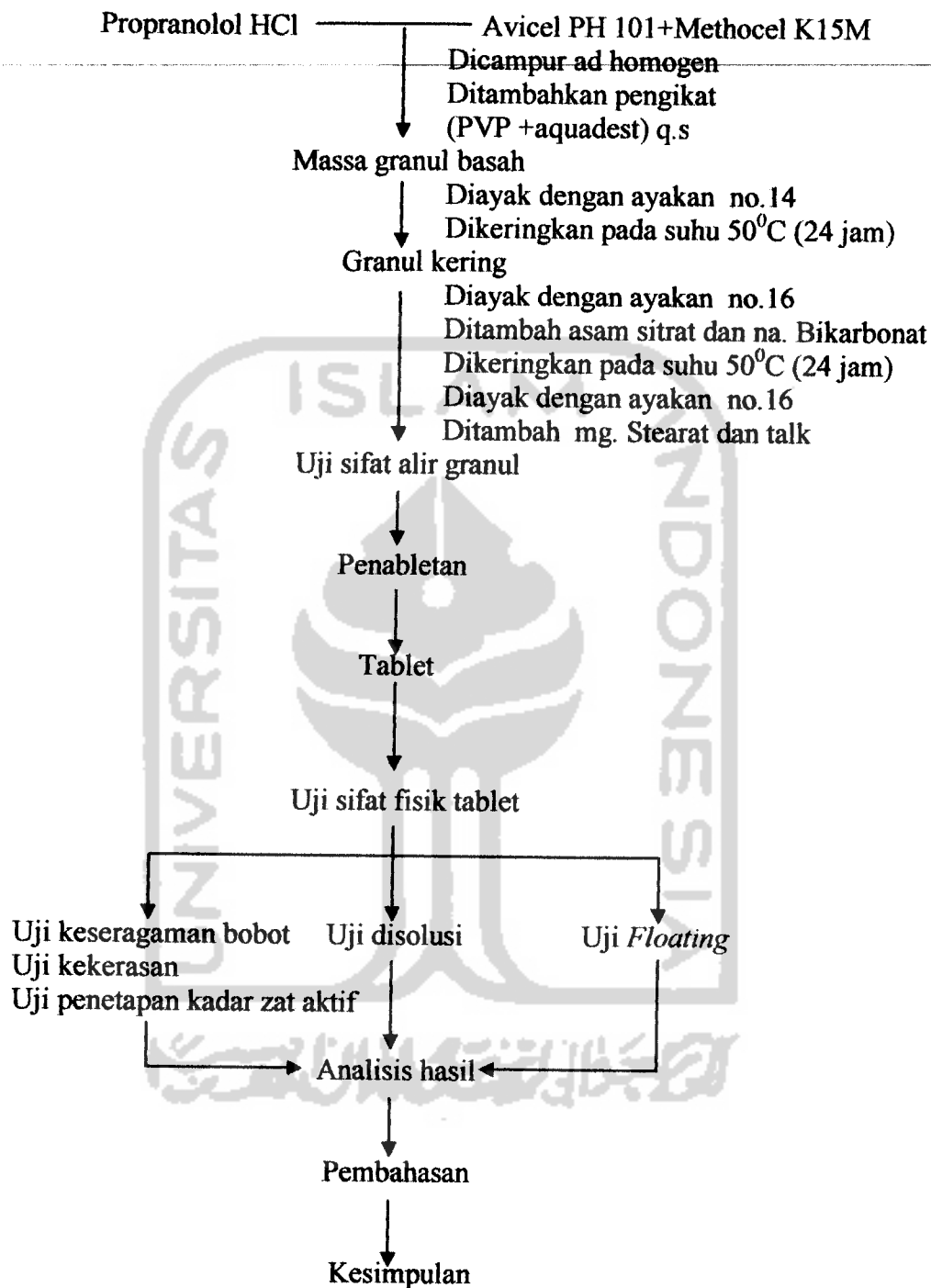
Nama Bahan	Formula			
	I	II	III	IV
Propranolol HCl (mg)	120,0	120,0	120,0	120,0
PVP (mg)	7	7	7	7
Avicel PH 101 (mg)	45,5	30,5	15,5	0,5
Methocel K15M (mg)	90,0	105,0	120,0	135,0
Asam Sitrat (mg)	49,7	49,7	49,7	49,7
Natrium Bikarbonat (mg)	37,8	37,8	37,8	37,8
Mg. Stearat (mg)	0,7	0,7	0,7	0,7
Talk (mg)	6,3	6,3	6,3	6,3

Keterangan : bobot total tablet 350 mg.

2. Pembuatan sediaan tablet lepas lambat

Tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M dibuat dengan metode granulasi basah. Pembuatan granul dilakukan dengan cara mencampurkan propranolol HCl, Avicel PH 101 dan Methocel K15M hingga homogen, kemudian ditambah pengikat berupa PVP K-30 10 % secukupnya sampai terbentuk massa granul basah dan diayak dengan ayakan 14 mesh dan dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama 24 jam. Granul yang telah kering diayak dengan ayakan 16 mesh, kemudian ditambahkan asam sitrat dan natrium bikarbonat dan disimpan dalam oven pada suhu 50°C. Setelah 24 jam, granul tersebut ditambah dengan bahan pelicin yaitu magnesium stearat dan talk sampai homogen, kemudian dilakukan penabletan.

3. Skema jalan penelitian



Gambar 10. Skema jalan penelitian

4. Uji sifat alir granul

Waktu alir merupakan waktu yang dibutuhkan untuk mengalirkan sejumlah serbuk atau granul pada alat yang dipakai. Mudah tidaknya granul mengalir dipengaruhi oleh bentuk granul, sifat permukaan granul, densitas dan kelembapan granul. Sifat alirnya bagus jika 100 g granul mempunyai waktu alir tidak lebih dari 10 detik (Fasihi dan Kanfer, 1986).

Alat yang dipakai terdiri dari corong *stainless steel* dengan diameter lubang keluar 1,5 cm. Bagian bawah diberi tutup yang dapat dibuka dan ditutup. Corong diletakkan pada statif. Sebanyak 30,0 mg serbuk dimasukkan ke dalam corong yang ditutup pada ujungnya, kemudian dibuka pelan-pelan. Waktu alir dihitung mulai tutup dibuka sampai seluruh serbuk mengalir.

5. Uji sifat fisik tablet

a. Keseragaman bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang 20 tablet satu persatu dan dihitung bobot rata-rata tiap tabletnya, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom A dan tidak boleh lebih besar dari 1 tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B (Anonim, 1979).

Tabel II. Keseragaman bobot tablet (Anonim, 1979)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg sampai dengan 150 mg	10 %	20 %
151 mg sampai dengan 300 mg	7,50 %	15 %
Lebih dari 300 mg	5 %	10 %

b. Kekerasan

Tablet harus mempunyai kekerasan atau kekuatan tertentu serta tahan agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, pendistribusian dan penyimpanan. Alat yang digunakan adalah *Hardness tester* (Ansel *et al.*, 1999). Sebuah tablet diletakkan pada ujung *hardness tester* dengan posisi horisontal. Alat *hardness tester* dinyalakan dan

diset, sehingga tablet tertekan satu persatu dan terukur kekerasannya. Kekerasan tablet dibaca pada hasil print yang tersedia.

6. Uji *Floating*

Sifat pengembangan dan pengapungan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M dilakukan secara visual yaitu : tablet yang sudah dibuat dimasukkan dalam gelas piala 100,0 ml yang berisi larutan HCl pH 3,0. Tablet tersebut diamati sifat pengembangan dan pengapungannya secara visual selama 5 jam pada selang waktu tertentu.

7. Uji Penetapan Kadar Zat Aktif

a. Penentuan panjang serapan maksimum

Ditimbang seksama 50,0 mg propranolol HCl lalu dilarutkan dalam 50,0 ml metanol kemudian diambil 5,0 ml diencerkan dengan metanol sampai 25,0 ml, dari larutan tersebut diambil 1,0 ml diencerkan dengan metanol sampai 10,0 ml. Larutan ini dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer pada interval panjang gelombang antara 200-300 nm.

b. Pembuatan kurva baku

Ditimbang seksama 50,0 mg propranolol HCl lalu dilarutkan dalam 50,0 ml metanol kemudian diambil 5,0 ml diencerkan dengan metanol sampai 25,0 ml, dari larutan tersebut diambil dengan menggunakan pipet ukur sebanyak; 0,70 ml; 0,95 ml; 1,0 ml; 1,25 ml; 1,30 ml; 1,50 ml; 1,60 ml.; masing-masing diencerkan sampai 10 ml dengan metanol sehingga kadarnya menjadi : 14 µg/ml; 17 µg/ml; 20 µg/ml; 23 µg/ml; 26 µg/ml; 29 µg/ml; 32 µg/ml. Larutan dengan berbagai kadar tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Hubungan antara kadar dan serapan dibuat persamaan kurva baku dan persamaan garis regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl dalam tablet.

c. Penetapan kadar propranolol HCl

Syarat penetapan kadar bahan aktif dapat dilihat pada monografi masing-masing bahan dalam Farmakope Indonesia (FI). Menurut FI edisi IV, 1995 :

syarat penetapan kadar tablet propranolol HCl mengandung tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

Digerus 20 tablet propranolol HCl kemudian timbang setara 50,0 mg propranolol HCl yaitu 145,8 mg lalu dilarutkan dalam metanol 40,0 ml dalam labu takar 50,0 ml kocok dan diencerkan sampai tanda batas kemudian diambil 5,0 ml diencerkan dengan metanol sampai 25,0 ml, dari larutan tersebut diambil 1,0 ml diencerkan dengan metanol sampai 10,0 ml. Larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Serapan yang terbaca diplotkan dalam persamaan kurva baku untuk menentukan kadar propranolol HCl dalam tablet.

8. Uji Disolusi

a. Pembuatan medium disolusi pH 3,0

Sebanyak 1,0 ml HCl 37,0 % dilarutkan dalam 1000,0 ml aquadest menggunakan labu takar 1000,0 ml kemudian ambil 10,0 ml diencerkan dengan aquadest sampai 1000,0 ml. Larutan diperiksa dengan menggunakan pHmeter sampai diperoleh larutan HCl pH 3,0.

b. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Ditimbang 100,0 mg propranolol HCl lalu dilarutkan dalam larutan HCl pH 3,0 sampai 100,0 ml kemudian diambil larutan sebanyak 5,0 ml diencerkan sampai 50,0 ml dengan larutan HCl pH 3,0. Larutan ini dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer pada interval panjang gelombang antara 200-300 nm.

c. Pembuatan kurva baku

Dibuat larutan stok propranolol HCl dengan cara timbang seksama 100,0 mg propranolol HCl lalu dilarutkan dalam larutan HCl pH 3,0 sampai 100,0 ml. Larutan sebanyak 5,0 ml diencerkan sampai 50,0 ml dengan larutan HCl pH 3,0 kemudian dari larutan tersebut stok tersebut diambil dengan menggunakan pipet ukur sebanyak; 2,0 ml; 2,3 ml; 2,6 ml; 2,9 ml; 3,2 ml; 3,5 ml 3,8 ml; masing-masing diencerkan sampai 10,0 ml dengan larutan HCl pH 3,0 sehingga kadarnya menjadi : 20 µg/ml; 23 µg/ml; 26 µg/ml; 29 µg/ml; 32 µg/ml; 35 µg/ml; 38 µg/ml. Larutan dengan berbagai kadar tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Hubungan antara kadar dan serapan dibuat persamaan

kurva baku dan persamaan garis regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl hasil disolusi.

d. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan metode *stirrer* (Gohel *et al.*, 2003). Uji ini dilakukan dengan cara memasukkan tablet pada *bekerglass* yang berisi 100,0 ml medium disolusi HCl pH 3,0. *Bekerglass* tersebut diletakkan diatas *stirrer* yang telah diatur kecepatan pengadukannya sebesar 50 rpm, pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$, selama 5 jam. Pengambilan sampel pada menit ke : 5,10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 dan 300 dengan volume pengambilan 5.0 ml setiap kali pengambilan sampel dan volume medium diganti dengan larutan medium yang sama dan pada suhu yang sama. Masing-masing cuplikan yang diperoleh ditentukan absorbansi pada panjang gelombang 289 nm menggunakan spektrofotometer UV. Hasil absorbansi yang diperoleh diplotkan dalam persamaan kurva baku sehingga diketahui kadar propranolol HCl terdisolusi pada tiap waktu tertentu.

C. Analisis Hasil

1. Pendekatan secara teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan terhadap parameter dari Farmakope Indonesia atau dari pustaka acuan yang lain yaitu :

- a. Keseragaman bobot dari 20 tablet tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang lebih dari 10 % dan tidak boleh lebih dari 1 tablet yang menyimpang lebih dari 5 %.
- b. Kekerasan pada penelitian ini sebesar 9 Kg/cm^2 .
- c. Penetapan kadar tidak boleh kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari yang tertera pada etiket.
- d. Parameter disolusi berupa k (konstanta pelepasan) menggunakan pendekatan secara farmakokinetik dinyatakan baik apabila mendekati 0,187 mg/menit.

2. Pendekatan statistik.

Parameter disolusi yaitu harga k (konstanta pelepasan) dan pengungkapan hasil disolusi yaitu DE_{300} dianalisis secara statistika dengan analisa varian satu jalan. Jika ada perbedaan bermakna maka dilanjutkan dengan uji *scheffe* dengan taraf kepercayaan 95 %.



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Uji Sifat Alir Granul

Uji sifat alir granul dapat dilakukan dengan dua cara yaitu secara langsung dengan metode corong dan secara tidak langsung dengan metode pengetapan dan sudut diam. Pada penelitian ini uji sifat granul yang dilakukan adalah secara langsung dengan metode corong untuk mengetahui waktu alir granul. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel III berikut ini :

Tabel III. Uji sifat alir granul dari tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Methocel K15M sebagai matriks intragranular

Uji granul	Formula			
	I	II	III	IV
Waktu alir (detik)	2,31±0,07	2,46±0,06	2,66±0,19	2,30±0,12

Keterangan :

- Formula I : Penambahan Methocel K15M 90 mg
- Formula II : Penambahan Methocel K15M 105 mg
- Formula III : Penambahan Methocel K15M 120 mg
- Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135 mg

Waktu alir memegang peranan penting dalam pengisian granul dalam mesin cetak tablet. Semakin kecil waktu alir granul maka sifat alir granul makin baik sehingga menghasilkan keseragaman bobot dan keseragaman kadar zat aktif yang baik .

Dari hasil uji sifat alir granul pada tabel III menunjukkan bahwa keempat formula memiliki waktu alir yang tidak bervariasi. Berdasarkan hasil waktu alir tersebut dapat dikatakan bahwa adanya Methocel K15M tidak berpengaruh secara signifikan terhadap waktu alir granul. Hal ini mungkin disebabkan karena adanya pengontrolan ukuran partikel granul melalui proses pengayakan dengan ukuran ayakan yang sama. Makin kecil ukuran partikel semakin besar luas permukaannya sehingga jumlah titik kontak antar partikel menjadi lebih besar dan menyebabkan granul akan sulit mengalir. Sifat alirnya bagus jika 100 g granul mempunyai waktu alir tidak lebih dari 10 detik (Fasihi dan Kanfer, 1986). Dalam penelitian ini digunakan 30 g granul dengan rata-rata waktu alir dari tiap-tiap formula kurang dari 3 detik maka semua granul dari formula I-IV mempunyai sifat alir yang baik untuk dilakukan penabletan.

B. Uji sifat fisik tablet

Uji sifat fisik tablet dilakukan untuk mengontrol kualitas tablet. Campuran serbuk yang diperoleh dikempa dengan menggunakan mesin tablet *single punch* dengan tekanan kompresi yang dikontrol dengan berat masing-masing tablet sebesar 350 mg. Dalam penelitian ini, uji sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, uji floating, penetapan kadar zat aktif dan uji disolusi.

1. Keseragaman bobot

Tabel IV. Uji keseragaman bobot tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Methocel K15M sebagai matriks intragranular

NO	Formula							
	I		II		III		IV	
	Bobot (mg)	M (%)	Bobot (mg)	M (%)	Bobot (mg)	M (%)	Bobot (mg)	M (%)
1	347	0,91	346	0,80	358	3,62	349	0,40
2	350	0,05	348	0,23	342	1,01	349	0,40
3	353	0,91	348	0,23	351	1,59	353	0,74
4	348	0,63	346	0,80	340	1,59	351	0,17
5	348	0,63	348	0,23	341	1,30	351	0,17
6	352	0,63	351	0,63	340	1,59	352	0,46
7	352	0,63	350	0,35	347	0,43	347	0,97
8	348	0,63	347	0,52	341	1,30	353	0,29
9	349	0,34	353	0,52	339	1,88	350	0,11
10	349	0,34	350	0,35	349	1,01	353	0,74
11	352	0,63	347	0,52	345	0,15	351	0,17
12	349	0,34	345	1,09	350	1,30	352	0,11
13	348	0,63	350	0,35	342	1,01	347	0,97
14	352	0,63	346	0,80	348	0,72	350	0,11
15	350	0,05	354	0,80	345	0,15	348	0,68
16	353	0,91	351	0,63	341	1,30	350	0,11
17	351	0,34	348	0,23	351	1,59	352	0,46
18	351	0,34	354	0,80	345	0,15	351	0,17
19	350	0,05	347	0,52	349	1,01	351	0,17
20	351	0,34	347	0,52	345	0,15	347	0,97
X	350,2		348,8		345,5		350,4	
SD	1,84		2,71		4,92		1,98	
CV	0,53		0,78		1,42		0,57	

Keterangan : Formula I : Menggunakan Methocel K15M 90 mg
 Formula II : Menggunakan Methocel K15M 105 mg
 Formula III : Menggunakan Methocel K15M 120 mg
 Formula IV : Menggunakan Methocel K15M 135 mg
 M : penyimpangan bobot tablet terhadap bobot rata-rata tablet

Salah satu persyaratan tablet yang baik adalah harus memenuhi keseragaman bobot. Keseragaman bobot sangat erat kaitannya dengan sifat alir dari bahan penyusunnya. Persyaratan keseragaman bobot yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi III yaitu untuk bobot tablet yang lebih dari 300 mg, dari dua puluh tablet yang ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar 5 % dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10 %. Parameter lain yang digunakan dalam uji keseragaman bobot adalah koefisien variansi (CV). Keseragaman bobot dianggap memenuhi syarat jika harga CV kurang dari 5 % (Lachman, dkk, 1989).

Hasil uji keseragaman bobot pada tabel IV menunjukkan bahwa penyimpangan bobot tablet antara 0,05 %-3,62 % berarti tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar 5 % dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10 % dan harga CV antara 0,526 %-1,423 % berarti tidak ada tablet yang mempunyai harga CV kurang dari 5 %. Dengan demikian formula I-IV memenuhi persyaratan keseragaman bobot. Penambahan Methocel K15M yang berbeda-beda pada tiap formula tidak berpengaruh secara signifikan terhadap keseragaman bobot, yang ditunjukkan dengan waktu alir granul yang tidak berbeda signifikan antar formula. Keseragaman bobot ini dapat diperoleh karena sifat alir granul yang digunakan cukup baik dan adanya pengontrolan bobot tablet selama proses pencetakan tablet.

2. Kekerasan

Uji kekerasan dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan, tekanan dan perlakuan konsumen. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel V berikut :

Tabel V. Uji kekerasan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Methocel K15M sebagai matriks intragranular

Uji Kekerasan	Formula			
	I	II	III	IV
X	11,08	10,40	10,14	9,70
SD	2,12	2,28	0,98	0,88

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90 mg

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105 mg

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120 mg

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135 mg

Dalam penelitian ini kekerasan tablet masing-masing formula diatur sama yaitu 9 kg/cm^2 agar kekerasan tidak mempengaruhi pelepasan obat, namun setelah dilakukan uji kekerasan dihasilkan kekerasan yang bervariasi antara $9,70 - 11,08 \text{ kg/cm}^2$. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh perbedaan jumlah Methocel K15M yang ditambahkan, sehingga makin banyak jumlah Methocel K15M yang ditambahkan maka kekerasannya semakin menurun. Semakin tinggi kekerasan tablet maka ikatan antarpartikel penyusun tablet semakin kuat dan porositasnya makin kecil sehingga cairan lebih sukar masuk pada tablet. Akibatnya partikel-partikel penyusun tablet sulit lepas dari sediaan sehingga waktu hancur dan kecepatan disolusi zat aktif semakin lama.

C. Uji *Floating*

Uji *floating* ini dimaksudkan untuk mengetahui sifat pengembangan dan pengapungannya (*swelling and floating*) didalam lambung. Uji *floating* ini dilakukan dengan cara tablet dimasukkan ke dalam *bekerglass* yang berisi HCl pH 3,0 sebanyak 100,0 ml. Tablet tersebut diamati sifat pengembangan dan pengapungannya (*swelling and floating*) secara visual pada selang waktu tertentu.

Hasil pengamatan uji *floating* tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15 M, disajikan dalam tabel VI berikut :

Tabel VI. Data pengamatan sifat pengembangan dan pengapungan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M

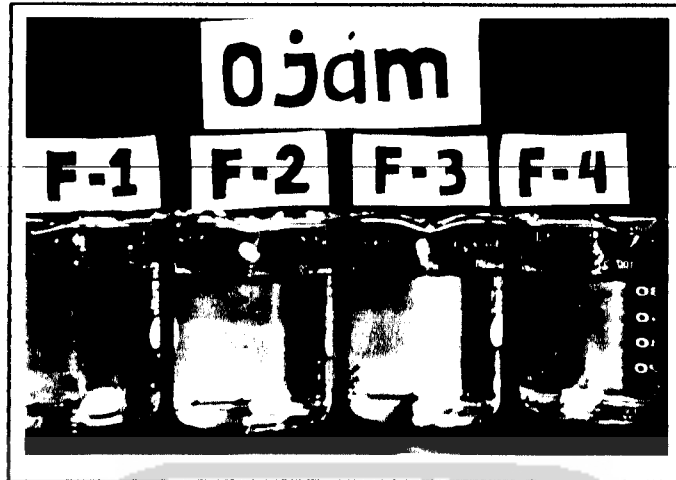
Waktu Pengamatan (jam)	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
0	Tenggelam, tidak mengembang, tidak mengapung	Tenggelam, tidak mengembang, tidak mengapung	Tenggelam, tidak mengembang, tidak mengapung	Tenggelam, tidak mengembang, tidak mengapung
3	Mengembang, mengapung	Mengembang, mengapung	Mengembang,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

Dari hasil pengamatan terlihat bahwa pada jam ke-nol uji *floating* menunjukkan hasil yang negatif untuk semua formula. Hal ini dikarenakan proses

pengembangan dan pengapungan belum terjadi. Tablet dari semua formula mulai mengapung secara visual rata-rata pada menit ke-5, tetapi kadang-kadang tablet tenggelam kemudian mengapung kembali disebabkan oleh daya mengapung yang belum stabil, kecepatan mengapung $F4 > F3 > F2 > F1$. Pada jam ke-3 menunjukkan hasil yang positif untuk semua formula karena tablet mengembang dan mengapung. Pada jam ke-5 tablet formula I dan II tidak dapat mengapung lagi sedangkan tablet formula III dan IV masih dapat mengapung. Hal tersebut dikarenakan pada formula I dan II mengandung jumlah pengisi Avicel PH 101 yang lebih banyak daripada formula III dan IV. Secara teoritis ketika kontak dengan air, matriks cepat mengembang tetapi matriks disini mengalami proses granulasi basah sehingga air sulit masuk dalam sediaan dan matriks sulit untuk mengembang dengan membentuk gel. Gel ini berfungsi untuk menghambat gelembung udara yang akan keluar. Akibatnya gelembung udara yang terperangkap dalam tablet hanya sedikit dan juga pengaruh pengisi Avicel PH 101 tidak dapat mengembang karena tidak larut air sehingga tidak dapat menghambat gelembung udara yang keluar, akibatnya tablet tidak dapat mengapung lebih lama.

Tablet akan mengembang karena air berpenetrasi masuk ke dalam tablet dan terjadi proses hidrasi yang akan membentuk gel penghalang dan melepaskan obatnya ketika tablet mengembang sedikit demi sedikit. Mekanisme terjadinya *floating* karena adanya penambahan *gas-generating agent* yaitu asam sitrat dan natrium bikarbonat yang menghasilkan gelembung gas serta Methocel K15M yang mengembang ketika kontak dengan air mengakibatkan bobot tablet lebih ringan sehingga tablet akan mengapung (*floating*) dalam medium disolusi HCl pH 3,0.

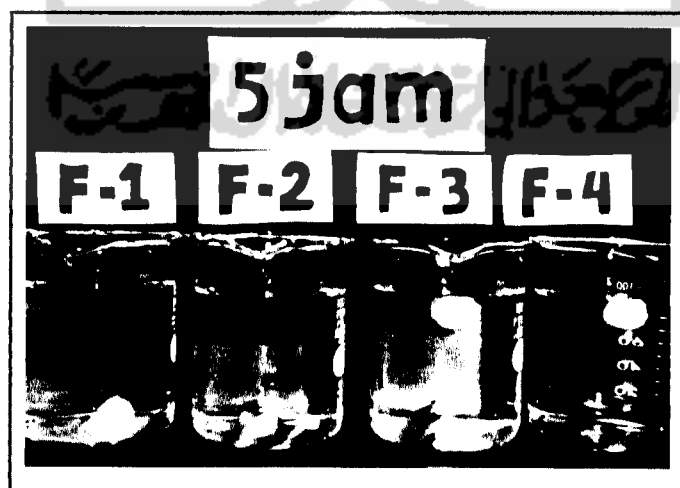
Hasil pengamatan secara visual uji *floating* tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15 M, dapat dilihat pada gambar 11, 12 dan 13 berikut ini :



Gambar 11. Uji *floating* secara visual tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-0 tampak samping.



Gambar 12. Uji *floating* secara visual tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-3 tampak samping.



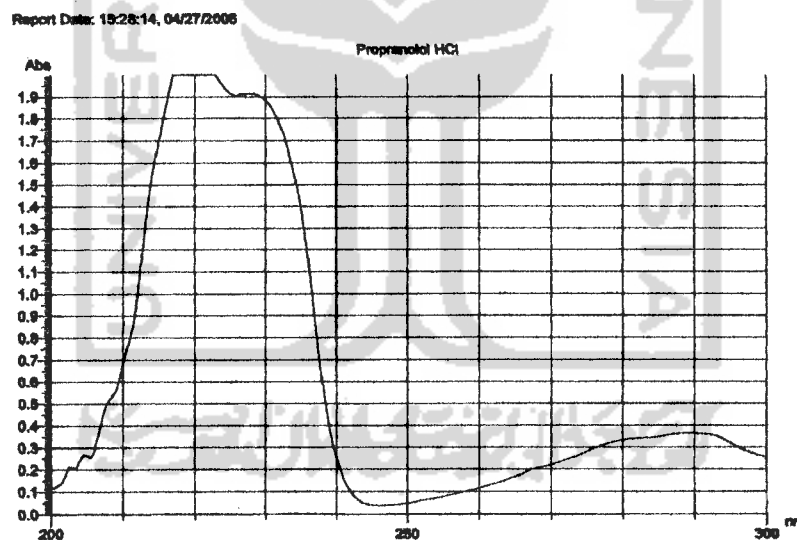
Gambar 13. Uji *floating* secara visual tablet lepas lambat propranolol HCl jam ke-5 tampak samping.

D. Uji Penetapan Kadar Zat Aktif

Uji penetapan kadar zat aktif dilakukan untuk menjamin homogenitas campuran bahan aktif dan bahan tambahan yang berperan penting dalam keseragaman dosis. Adapun langkah-langkah dalam uji penetapan kadar zat aktif adalah sebagai berikut :

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dalam metanol

Sebelum dilakukan uji penetapan kadar zat aktif, terlebih dahulu melakukan penentuan panjang gelombang serapan maksimum untuk memperoleh kepekaan analisis yang maksimum. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dari propranolol HCl dilakukan pada medium methanol pada daerah panjang gelombang antara 200-300 nm dengan spektrofotometer UV (Anonim, 1995). Dari penelitian ini, diperoleh panjang gelombang maksimum propranolol HCl dalam metanol adalah 289 nm. Panjang gelombang yang didapat digunakan untuk membuat kurva baku dan penentuan kadar propranolol HCl pada uji keseragaman kandungan zat aktif.

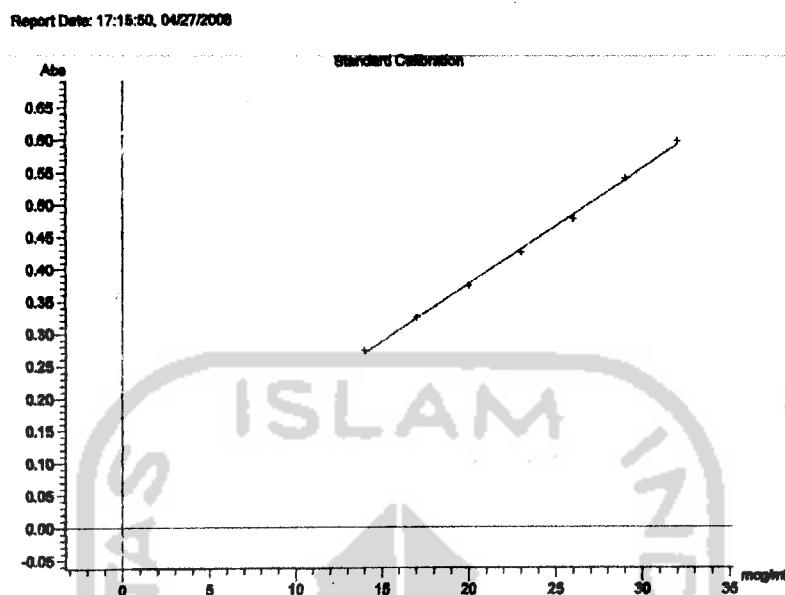


Gambar 14. Panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam methanol.

2. Pembuatan kurva baku

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kadar kandungan zat aktif dari tiap tablet propranolol HCl. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan melarutkan propranolol HCl dalam medium methanol dan dibuat seri kadar tertentu kemudian diukur serapannya panjang gelombang 289 nm. Dari absorbansi tersebut dibuat

persamaan kurva baku yang menggambarkan hubungan antara kadar Propranolol HCl dan absorbansi. Adapun kurva baku yang diperoleh adalah sebagai berikut :



Gambar 15. Kurva baku hubungan antara absorbansi dan kadar Propranolol HCl dalam medium metanol pada panjang gelombang 289 nm.

Dari hasil analisis regresi kurva baku, dapat diperoleh persamaan $Y = 0,018X + 0,016$ dengan $r = 0,999$, dimana Y adalah serapan baku Propranolol HCl pada panjang gelombang 289 nm dan X adalah kadar larutan baku Propranolol HCl serta r adalah koefisien korelasi. Harga koefisien korelasi dari persamaan garis hubungan antara absorbansi dan kadar propranolol HCl jika dibandingkan dengan r tabel untuk $N=7$, taraf kepercayaan 95% yaitu 0,714. Maka harga r dari persamaan garis tersebut lebih besar dari harga r tabel, dengan demikian persamaan garis hubungan antara absorbansi dan kadar propranolol HCl adalah linear.

3. Penetapan kadar propranolol HCl

Penetapan kadar zat aktif tidak harus dilakukan pada dosis yang besar, tetapi tablet dengan dosis kecil seperti dalam penelitian ini yaitu 120 mg harus dilakukan karena jumlah bahan aktifnya relative lebih kecil daripada bobot tablet total dan tidak adanya penyimpangan bobot tablet maka tidak menjamin keseragaman zat aktif. Hasil uji penetapan kadar propranolol HCl dapat dilihat pada tabel VII berikut :

Tabel VII. Hasil uji penetapan kadar tablet lepas lambat propranolol HCl dalam medium metanol pada panjang gelombang 289 nm

Formula	% Kadar
1	102,035±0,292
2	101,782±0,537
3	101,788±0,190
4	102,778±0,243

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90 mg

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105 mg

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120 mg

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135 mg

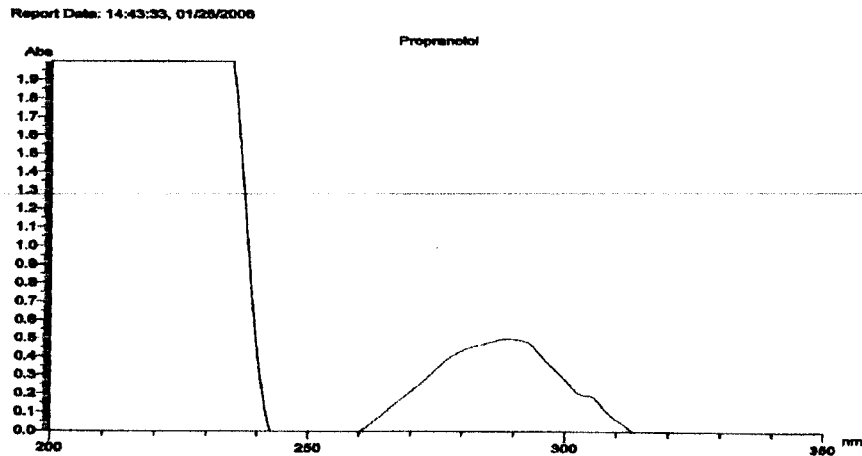
Hasil uji penetapan kadar propranolol HCl masing-masing formula menunjukkan adanya variasi antar formula tapi kecil. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah zat aktif yang kurang homogen dalam tiap tablet sehingga terjadi penyimpangan, namun penyimpangan tersebut tidak begitu berarti karena semua formula memenuhi persyaratan penetapan kadar propranolol HCl yang tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV yaitu mengandung 90,0 % sampai 110,0 % (Anonim, 1995). Ketidakhomogenan tersebut disebabkan oleh jumlah bahan aktif dan bahan tambahan yang digunakan dalam penelitian ini sedikit akibat terbatasnya material sehingga homogenitas dari zat aktif dalam tiap tablet sulit dikendalikan.

E. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15 M. Maka uji disolusi ini dapat memberikan informasi yang lebih akurat tentang kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Adapun langkah-langkah uji disolusi adalah sebagai berikut :

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dilakukan pada medium HCl pH 3,0 dengan menggunakan spektrofotometer pada daerah panjang gelombang antara 200-300 nm. Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang maksimum ini akan meningkatkan kepekaan analisis karena gangguan serapan dari senyawa lain relative kecil. Dari penelitian diperoleh panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl yaitu 289 nm.

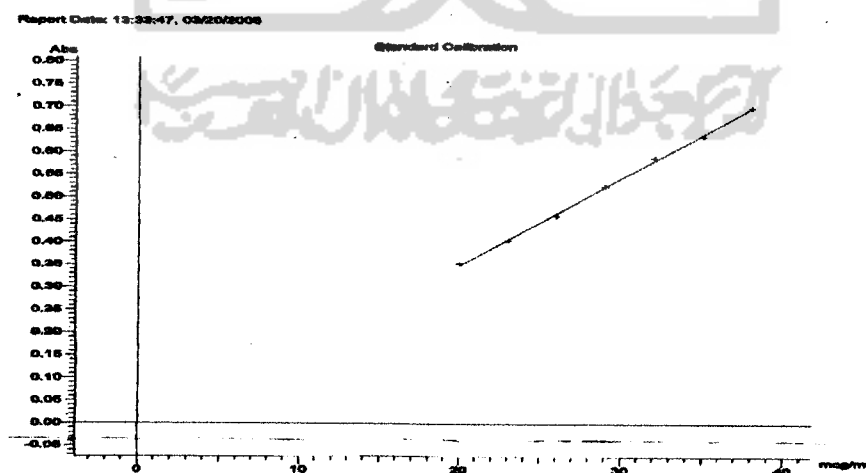


Gambar 16. Panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3,0.

Panjang gelombang yang didapat digunakan untuk membuat kurva baku propranolol HCl kemudian kurva baku tersebut digunakan untuk menetapkan kadar propranolol HCl pada uji disolusi tablet.

2. Pembuatan kurva baku

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kadar suatu senyawa dari larutan yang belum diketahui kadarnya. Kurva baku dibuat dari senyawa murni propranolol HCl yang dilarutkan pada larutan HCl pH 3,0 kemudian dibuat seri kadar tertentu dan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 289 nm. Dari absorbansi tersebut dibuat persamaan kurva baku yang menggambarkan hubungan antara kadar propranolol HCl dan absorbansi. Adapun kurva baku yang diperoleh adalah sebagai berikut :



Gambar 17. Kurva baku hubungan antara absorbansi dan kadar propranolol HCl dalam larutan HCl pH 3 pada panjang gelombang 289 nm.

Hasil plot kadar obat dan absorbansi merupakan regresi linier dengan persamaan kurva baku : $Y = 0,019X + 0,039$ dengan $r = 0,996$, dimana Y adalah serapan baku propranolol HCl pada panjang gelombang 289 nm dan X adalah kadar larutan baku propranolol HCl serta r adalah koefisien korelasi. Harga koefisien korelasi dari persamaan garis hubungan antara absorbansi dan kadar propranolol HCl jika dibandingkan dengan r tabel untuk $N=7$, taraf kepercayaan 95% yaitu 0,714. Maka harga r dari persamaan garis tersebut lebih besar dari harga r tabel, dengan demikian persamaan garis hubungan antara absorbansi dan kadar propranolol HCl adalah linear. Persamaan ini digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl terdisolusi.

3. Uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl

Uji disolusi in vitro menggambarkan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam obat. Uji disolusi propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M dilakukan dengan metode *stirrer* yaitu gelas beker yang telah dimodifikasi diletakkan diatas *magnetic stirrer* selama 5 jam yang berisi medium HCl pH 3,0 sebanyak 100,0 ml dengan suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kecepatan putar *stirrer* diatur 50 rpm dengan tujuan supaya tidak menghasilkan aliran yang turbulen. Uji disolusi menggunakan *magnetic stirrer* ini merupakan metode untuk uji disolusi yang paling relevan untuk sediaan *floating* dibandingkan dengan metode lainnya (Gohel *et al.*, 2003).

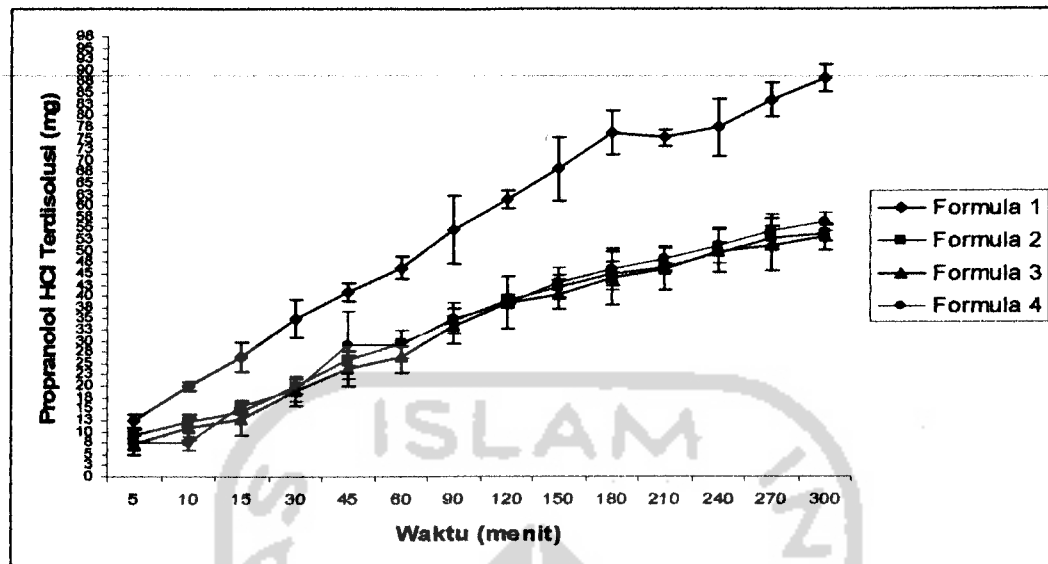
F. Hasil Disolusi

Analisis profil disolusi dari tablet lepas lambat propranolol HCl dengan matriks Methocel K15M dilakukan pada harga kecepatan disolusi dan DE (*Dissolution Efficiency*) sampai menit 300.

1. Kecepatan disolusi dan kinetika reaksi

Harga kecepatan disolusi dapat menyatakan keberhasilan kinetika pelepasan tablet lepas lambat secara in vitro. Kecepatan disolusi dapat diketahui dengan membuat kurva hubungan antara propranolol HCl terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu dan akar waktu. Hasilnya digunakan untuk menentukan pola pelepasan obat. Jika pola pelepasan obat dari waktu maupun akar waktu linear, maka pelepasan obat mengikuti kinetika orde nol. Kecepatan propranolol HCl

terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam mg dari matriks Methocel K15M dapat dilihat pada gambar 18 berikut :



Gambar 18. Kurva propranolol HCl yang terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu dalam medium disolusi HCl pH 3,0.

Dari kurva gambar 18 didapatkan persamaan regresi linear antara propranolol HCl terdisolusi (mg) dengan waktu sebagai berikut :

$$\text{Formula I : } Y = 0,231x + 26,266 \quad r : 0,955$$

$$\text{Formula II : } Y = 0,145x + 16,092 \quad r : 0,957$$

$$\text{Formula III : } Y = 0,149x + 14,374 \quad r : 0,960$$

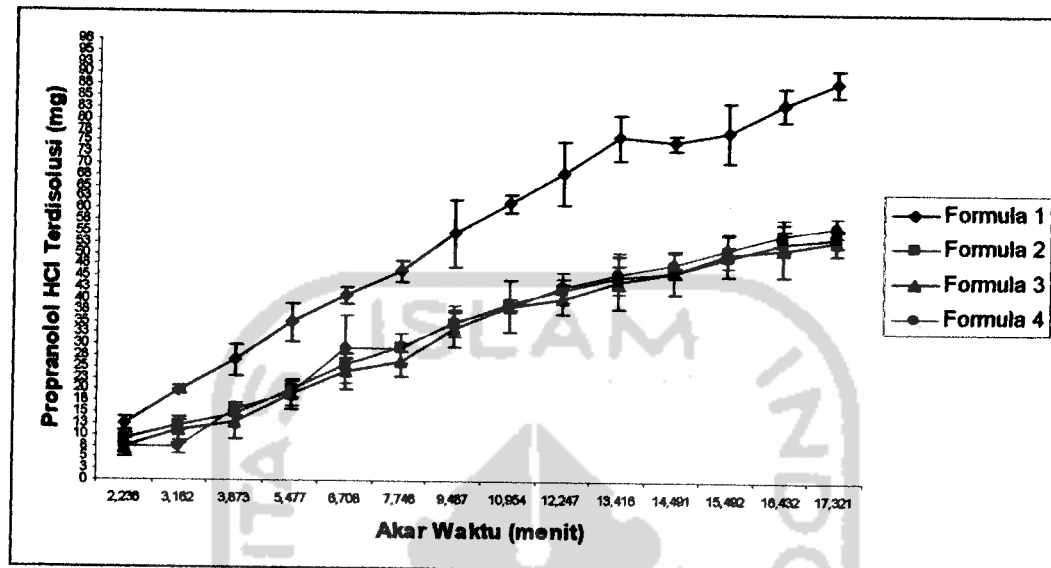
$$\text{Formula IV : } Y = 0,156x + 15,199 \quad r : 0,950$$

Kecepatan disolusi propranolol HCl untuk masing-masing formula dapat diketahui dari slope yang dapat ditunjukkan dengan k dari persamaan regresi linier hubungan antara jumlah propranolol HCl terdisolusi (mg) dengan waktu. Harga k untuk formula I : 0,231 mg/menit, formula II : 0,145 mg/menit, formula III : 0,149 mg/menit dan formula IV : 0,156 mg/menit.

Kurva pada gambar 10 memperlihatkan adanya hubungan linier antara Propranolol terdisolusi sebagai fungsi waktu yang ditunjukkan dengan Harga koefisien korelasi dari persamaan garis hubungan antara jumlah propranolol HCl terdisolusi sebagai waktu jika dibandingkan dengan r tabel untuk N=14, taraf kepercayaan 95 % yaitu 0,457. Maka harga r dari persamaan garis tersebut lebih besar dari harga r tabel, dengan demikian persamaan garis hubungan antara propranolol HCl terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu adalah linear. Dengan

demikian dapat disimpulkan bahwa pelepasan propranolol HCl dari matriks Methocel K15M mengikuti orde nol artinya pelepasannya konstan.

Kecepatan propranolol HCl terdisolusi sebagai fungsi akar waktu (mg) dari matriks Methocel K15M dapat dilihat pada gambar 19 berikut :



Gambar 19. Kurva propranolol HCl yang terdisolusi (mg) sebagai fungsi akar waktu dalam medium disolusi HCl pH 3,0.

Dari kurva gambar 11. didapatkan persamaan regresi linear antara propranolol HCl terdisolusi (mg) dengan akar waktu sebagai berikut :

$$\text{Formula I} : Y = 4,789x + 7,161 \quad r : 0,993$$

$$\text{Formula II} : Y = 2,992x + 4,193 \quad r : 0,995$$

$$\text{Formula III} : Y = 3,077x + 2,173 \quad r : 0,996$$

$$\text{Formula IV} : Y = 3,231x + 2,305 \quad r : 0,990$$

Dari kurva tersebut diperoleh harga kecepatan pelepasan obat untuk formula I : $4,789 \text{ mg/menit}^{1/2}$, formula II : $2,992 \text{ mg/menit}^{1/2}$, formula III : $3,077 \text{ mg/menit}^{1/2}$ dan formula IV : $3,231 \text{ mg/menit}^{1/2}$. Harga koefisien korelasi dari persamaan garis hubungan antara jumlah propranolol HCl terdisolusi (mg) sebagai akar waktu jika dibandingkan dengan r tabel untuk $N=14$, taraf kepercayaan 95 % yaitu 0,457. Maka harga r dari persamaan garis tersebut lebih besar dari harga r tabel, dengan demikian persamaan garis hubungan antara propranolol HCl terdisolusi (mg) sebagai fungsi akar waktu adalah linear. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa pelepasan propranolol HCl dari matriks Methocel K15M mengikuti orde nol artinya pelepasannya konstan.

Kecepatan pelepasan obat diatas baik terhadap waktu maupun akar waktu menunjukkan harga kecepatan pelepasan pada formula I>IV>III>II. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan penambahan konsentrasi matriks mempengaruhi kecepatan pelepasannya. Formula I kecepatan pelepasannya lebih besar karena jumlah Methocel K15M yang ditambahkan paling kecil dan jumlah Avicel PH 101 lebih banyak. Secara teoritis kecepatan pelepasan obat formula I>II>III>IV karena matriks yang ditambahkan semakin banyak tetapi dalam penelitian ini kecepatan pelepasan obat formula I>IV>III>II walaupun perbedaan kecepatan pelepasan obatnya tidak berbeda secara signifikan. Hal ini mungkin disebabkan oleh kekerasan yang tidak dapat diatur sama tiap-tiap formula sehingga berpengaruh pada kecepatan pelepasan obat.

Hubungan penambahan jumlah matriks pada tiap formula dengan kecepatan pelepasan propranolol dari sediaan dapat diketahui dengan membuat persamaan garis yang merupakan korelasi antara jumlah penambahan matriks sebagai sumbu X dan kecepatan obat sebagai sumbu Y.

Tabel VIII. Data persamaan linier jumlah penambahan Methocel K15M dengan pelepasan obat

X (Penambahan Methocel dalam mg per 350 mg tablet)	Y (Kecepatan pelepasan obat dalam mg/menit)
90	0,231
105	0,145
120	0,149
135	0,156

Persamaan yang diperoleh adalah $Y = -0,001 X + 0,337$ dengan koefisien korelasi (r) = -0,700. Harga negatif yang ditunjukkan oleh -0,001 menggambarkan bahwa dengan penambahan 1 mg Methocel K15M dapat menurunkan kecepatan pelepasan propranolol HCl sebesar 0,001 mg/menit. Dari hasil yang diperoleh terlihat bahwa kecepatan pelepasan (k) masing-masing formula berkurang dengan bertambahnya Methocel K15M pada formula. Hal tersebut disebabkan karena meningkatnya barrier gel yang terbentuk oleh Methocel K15M sehingga partikel obat akan lebih sulit berdifusi keluar ke medium disolusi sehingga makin sulitnya obat berdifusi dari matriks kecepatan pelepasannya pun akan semakin lama.

Data tersebut kemudian dikorelasikan dengan pendekatan farmakokinetika tubuh. Jika diketahui kadar propranolol HCl yang memberikan efek antara 0,004-0,085 $\mu\text{g/ml}$. Volume distribusi (V_d) = 4 L/ KgBB, BB=50 Kg, $V_d = 200$ L, $t_{1/2}$ eliminasi = 3 jam ($k_e = 0,231/\text{jam}$) dan bioavailabilitas (F) = 0,26 (Gennaro, 1995).

Dalam penelitian ini efek yang diinginkan adalah 0,063 $\mu\text{g/ml}$, maka rate out propranolol HCl adalah

$$\begin{aligned} K_r^o &= C_p \times k_e \times V_d \\ &= 0,063 \mu\text{g/ml} \times 0,231/\text{jam} \times 200000 \text{ ml} \\ &= 2910 \mu\text{g/jam} \\ &= 0,049 \text{ mg/menit} \end{aligned}$$

Kebutuhan propranolol dalam tubuh adalah

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

Apabila dimasukkan dalam persamaan hubungan antara jumlah Methocel K15M yang ditambahkan dengan kecepatan disolusi propranolol HCl, maka untuk memperoleh kecepatan disolusi propranolol HCl sebesar 0,187 mg/menit, dalam tablet diperlukan Methocel K15M sebagai matriks sebanyak 33,7 mg. Dari keempat formula tablet lepas lambat propranolol HCl yang paling mendekati adalah formula IV.

Harga k (konstanta pelepasan) dari 5 kali replikasi dianalisis secara statistic menggunakan metode anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % untuk mengetahui pengaruh jumlah matriks Methocel K15M yang ditambahkan terhadap banyaknya propranolol HCl terdisolusi. Digunakan metode anava satu jalan karena data yang akan dianalisis hanya satu variabel. Data masing-masing formula dianalisis dengan analisa varian satu arah dilanjutkan dengan uji *scheffe* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan dari penambahan Methocel K15M. Adapun hasil analisa statistik sebagai berikut :

Tabel IX. Data uji *Scheffe* dari harga k (konstanta pelepasan) tablet lepas lambat propranolol HCl dengan taraf kepercayaan 95 %

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
I	II	0,000	Signifikan
	III	0,000	Signifikan
	IV	0,000	Signifikan
II	I	0,000	Signifikan
	III	0,912	Tidak signifikan
	IV	0,950	Tidak signifikan
III	I	0,000	Signifikan
	II	0,912	Tidak signifikan
	IV	0,641	Tidak signifikan
IV	I	0,000	Signifikan
	II	0,950	Tidak signifikan
	III	0,641	Tidak signifikan

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90 mg

Formula II: Penambahan Methocel K15M 105 mg

Formula III: Penambahan Methocel K15M 120 mg

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135 mg

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

2. Mekanisme pelepasan propranolol HCl dari sediaan

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

Dari hasil penelitian, terlihat bahwa mekanisme pelepasan propranolol HCl dari matriks Methocel K15M dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu difusi dan erosi matriks (koefisien korelasinya lebih besar dari koefisien korelasi tabel), tetapi mekanisme difusi lebih dominan, hal ini bisa dilihat dari harga koefisien

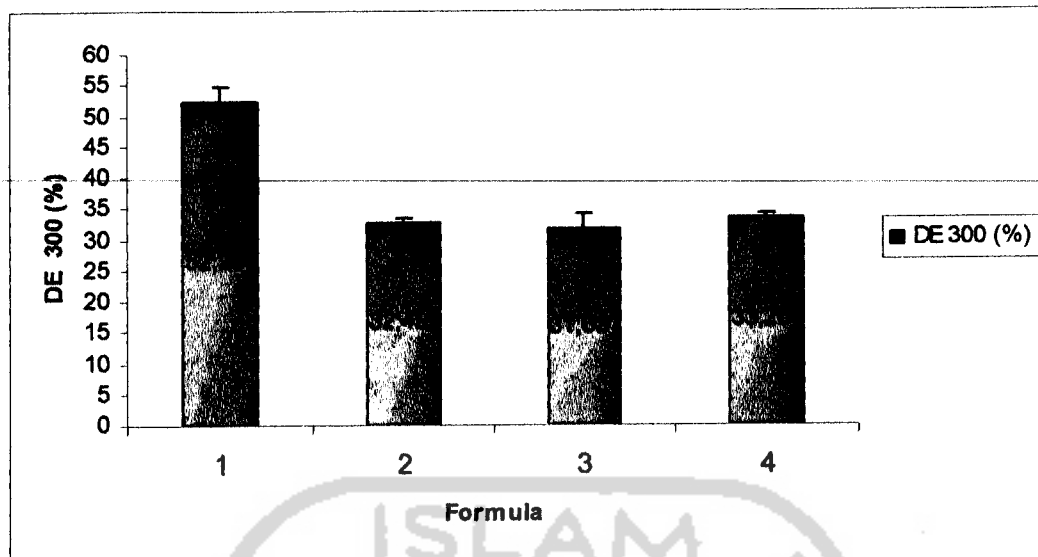
korelasi persamaan garis untuk kurva propranolol HCl terdisolusi (mg) terhadap akar waktu.

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

Gel yang terbentuk merupakan rintangan bagi obat untuk dilepaskan sehingga obat akan dipertahankan pelepasannya sampai obat berdifusi keluar dan menghasilkan efek perlambatan pelepasan. Pelepasan propranolol HCl secara erosi terjadi karena adanya aliran cairan disekeliling permukaan tablet yang disebabkan oleh putaran *stirer*. Hal ini menyebabkan lapisan hidrogel yang dibentuk oleh Methocel K15M mengalami pengikisan perlahan-lahan (erosi), sehingga pelepasan partikel obat dalam lapisan gel akan terlepas secara perlahan pula. Semakin banyak kadar Methocel yang ditambahkan, maka semakin besar lapisan hidrogel yang terbentuk, sehingga viskositasnya semakin tinggi, koefisien korelasinya semakin kecil dan pelepasan obatnya akan semakin lambat.

3. DE (*Dissolution Efficiency*)

Harga DE menggambarkan banyaknya jumlah obat yang masuk ke dalam tubuh secara teoritis. *Dissolution efficiency* merupakan perbandingan antara luas daerah dibawah kurva jumlah obat terdisolusi sebagai fungsi waktu terhadap 100% jumlah obat yang dilepaskan. Harga DE_{300} menunjukkan kemampuan obat untuk melepaskan zat aktifnya sampai pada menit ke-300. Harga DE_{300} (%) kumulatif disajikan dalam bentuk histogram untuk membandingkan pelepasan kumulatif obat antar formula agar lebih jelas maka seperti pada gambar 20 dibawah ini :



Gambar 20. Histogram DE₃₀₀ (%) kumulatif tablet lepas lambat propranolol HCl dalam medium disolusi HCl pH 3,0 selama 5 jam.

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90 mg

Formula II: Penambahan Methocel K15M 105 mg

Formula III: Penambahan Methocel K15M 120 mg

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135 mg

Dari histogram diatas terlihat bahwa adanya variasi harga DE₃₀₀ (%) antar formula tetapi kecil. Pada formula I-III terjadi penurunan pelepasan obat namun pada formula 4 terjadi peningkatan pelepasan obat. Hal ini mungkin disebabkan kekerasan yang tidak dapat diatur sama untuk masing-masing formula sehingga mempengaruhi pelepasan obat. Pada formula IV dengan kekerasan paling kecil dibandingkan dengan formula lainnya dan jumlah *gas-generating agent* yang tetap mengakibatkan tablet akan cepat hancur daripada formula lainnya karena adanya desakan gelembung udara yang akan keluar dari sediaan. Secara teoritis makin banyak matriks yang ditambahkan maka pelepasan obat semakin kecil. Dalam penelitian ini, formula IV memiliki konsentrasi Methocel K15M yang paling besar namun matriks ini sukar untuk mengembang karena mengalami proses granulasi sehingga air sukar untuk masuk ke dalam sediaan. Akibatnya gelembung udara yang dihasilkan oleh *gas-generating agent* akan mudah keluar dari sediaan dan merusak permukaan tablet yang belum mengembang sehingga zat aktif yang berada dipermukaan tablet akan cepat terlepas.

Harga kumulatif DE₃₀₀ (%) dari 5 kali replikasi dianalisis secara statistik menggunakan metode anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95 % untuk

mengetahui pengaruh jumlah matriks Methocel K15M yang ditambahkan terhadap banyaknya propranolol HCl terdisolusi. Digunakan metode anava satu jalan karena data yang akan dianalisis hanya satu variabel. Data masing-masing formula dianalisis dengan uji *scheffe* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan dari penambahan matriks Methocel K15M. Hasilnya dapat dilihat pada tabel X berikut ini :

Tabel X. Data uji *Scheffe* dari harga k (konstanta pelepasan) tablet lepas lambat propranolol HCl dengan taraf kepercayaan 95 %

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
I	II	0,000	Signifikan
	III	0,000	Signifikan
	IV	0,000	Signifikan
II	I	0,000	Signifikan
	III	0,986	Tidak signifikan
	IV	0,339	Tidak signifikan
III	I	0,000	Signifikan
	II	0,980	Tidak signifikan
	IV	0,521	Tidak signifikan
IV	I	0,000	Signifikan
	II	0,339	Tidak signifikan
	III	0,521	Tidak signifikan

Keterangan :

Formula I : Penambahan Methocel K15M 90 mg

Formula II : Penambahan Methocel K15M 105 mg

Formula III : Penambahan Methocel K15M 120 mg

Formula IV : Penambahan Methocel K15M 135 mg

Dari hasil analisis didapatkan bahwa harga DE_{300} (%) dari formula I dan II, formula I dan III, formula I dan IV memberikan perbedaan yang signifikan. Hal ini artinya perubahan penurunan harga DE_{300} (%) hanya akan bermakna apabila Methocel K15M yang ditambahkan ≥ 45 mg pada tiap formula. Dengan kata lain penurunan DE_{300} (%) terjadi secara bermakna pada penambahan Methocel K15M ≥ 45 mg, dimana makin besar penambahan Methocel K15M maka pelepasan propranolol HCl akan semakin lambat.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat yang didesain menggunakan metode *floating* dengan penambahan Methocel K15M secara intragranular dan penggunaan pengisi Avicel PH 101 adalah linear terhadap waktu dan akar waktu, sehingga kinetika orde reaksinya mengikuti orde nol dengan mekanisme pelepasan propranolol HCl merupakan kombinasi erosi dan difusi dimana mekanisme difusi lebih dominan.

B. Saran

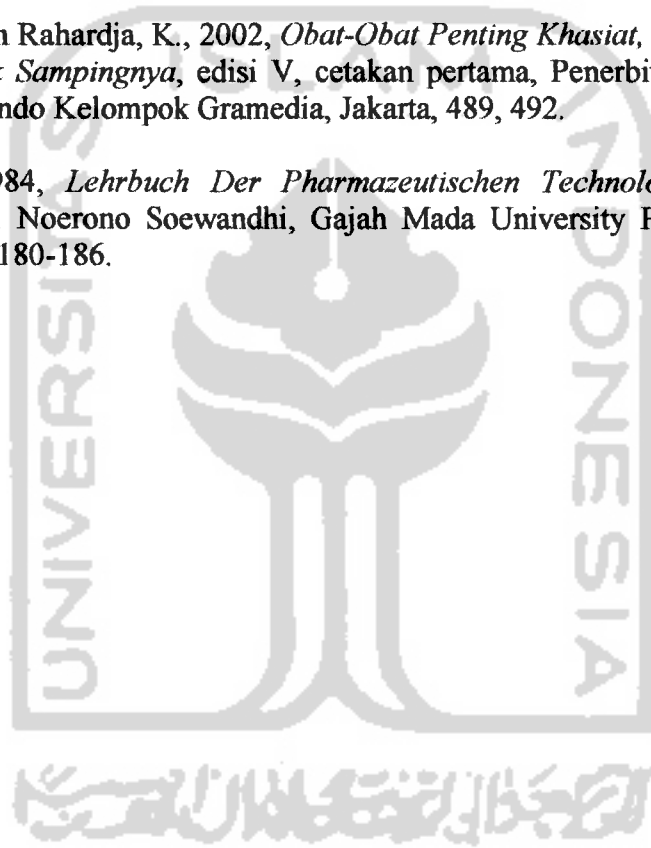
1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penambahan basa dari *gas-generating agent* pada saat granulasi.
2. Perlu dilakukan pengontrolan kondisi penyimpanan sediaan lepas lambat.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6-7.
-
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 4, 400-402, 1083-1085.
- Abdou, H.M., 1995, Dissolution, dalam *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed., Mack Publishing Co., Pennsylvania, 729.
- Ansel, H.C., Allen, L.V, Popovich, N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*, 7th Ed., Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer Company, Philadelphia, 229-239.
- Auterhoff, H., and Kovar, K.A., 2002, *Identifikasi Obat*, diterjemahkan oleh N.C. Sugiarto, Penerbit Institut Teknologi Bandung, 175.
- Anonim, 2003, *Gastro-retentive Drugs; A Review*, Bombay College of Pharmacy, Klina, Mumbai, 1-3 <http://www.expresspharmapulse.com> (diakses 15 September 2005).
- Anonim, 2005a, *Using Methocel Cellulose Ethers For Controlled Release Of Drugs In Hydrophilic Matrix System*, The Dow Chemical Company, 14 <http://www.colorcon.com> (diakses 15 September 2005).
- Anonim, 2005b, *Inderal LA Long-Acting Capsules*, Prescription Drug Information for Consumers & Professionals, Wyeth-Ayerst, <http://www.colorcon.com> (diakses 15 September 2005).
- Anonim, 2005c, *Methocel Premium Cellulose Ethers Product Specifications*, <http://EMEA/MR/Methocel/Prod-Spec/K15M.html> - Rev 4 (diakses 13 September 2005)
- Boylan, J.C., Cooper, J., and Chowhan, Z.T., 1986, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, The American Pharmaceutical Association, Washington : 53-55, 78-80, 261-262, 234.
- Conrad and Robinson, J. R., 1987, Sustained Release Through Coating, in Lachman, L., Lieberman, H. A., (Ed) , *Pharmaceutical Dosage Form Tablets*, Vol.3, Marcel Dekker, New York, 153-160.
- Cahyati, Y., Darijanto, S.T., Mudhakhir, D., 1996, *Formulasi Sediaan Lepas Lambat Propranolol Hidroklorida Dengan Menggunakan Matriks Hidrofilik*, Prosiding, Jurusan Farmasi ITB, Bandung , 40.

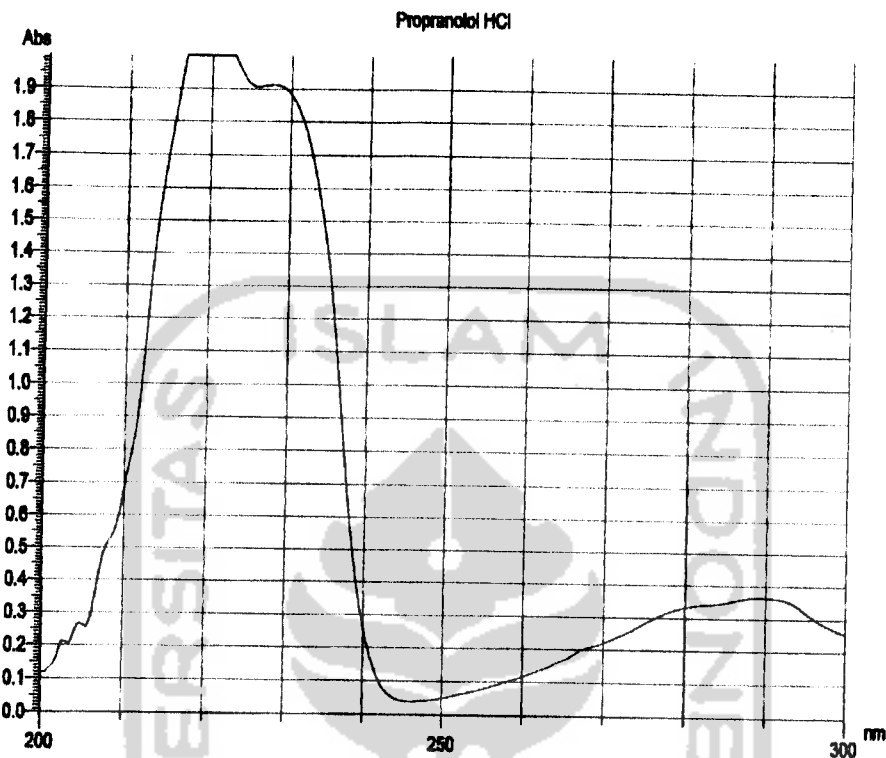
- Chawla,G., Gupta,P., Koradadia,V., Bansal,A.K., 2003, *Gastroretention : A Means to Address Regional Variability in Intestinal Drug Absorption*, Pharmaceutical Technology, 50-60 <http://www.pharmtech.com> (diakses 11 September 2005).
- Fassihi, A.R., Kanfer, S., 1986, *Effect of Compressibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation : Drug Development and Industrial Pharmacy*, Twelfth Edition, Marcel Dekker, New York, 321-358, 1947-1966.
- Genaro, A.R., 1995, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed, vol.II, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1016.
- Gohel, M.C., Mehta, P.R., Dave, R.K., Bariya, N.H., 2004, *A More Relevant Dissolution Method For Evaluation of Floating Drug Delivery System*, Dissolution Technologies, India, 22-25 <http://www.dissolutiontech.com> (diakses tanggal 11 September 2005).
- Garg, S., and Sharma, S., 2003, *Gastroretentive Drug Delivery Systems*, Business Briefing pharmatech, 160-164, <http://www.touchbriefings.com> (diakses 30 November 2005)
- Gordon, R.E., Rosanske, T.W., Former, D.E., Anderson, N.R., Banker, G.S., 1990, Granulation Technology and Tablet Characterization, in Lieberman, H.A., Lachman,L., Schwartz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, volume 2*, second edition, revised and expanded, Marcel Dekker, inc., New York, 332-335.
- Khan, K.A., 1975, The Concept Of Dissolution Efficiency, *J. Pharm. Pharmacol.*, 48-49
- Khan, M.Z.I., Krajacic, A., Knezevic, Z., Vodopija-Mandic, S., 2003, *Sustained /Controlled Release Solid Formulation as a Novel Drug Delivery System With Reduce Risk of Dose Dumping*, United States Patent Application, New York, <http://www.uspto.gov> (diakses 11 September 2005).
- Lapidus, H., Lordi, N.G, 1968, Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1292-1301.
- Loonger, M.A., Robinson, J.R., 1990, Sustained Release Drug Delivery System, in Genaro, A.R., (Ed), *Remington's Practise of Pharmacy*, 18th Ed, Mack Publishing Company, Eston, Pennsylvania, 1676-1679.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kanig, J.L., 1994, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Edisi III, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, jilid II, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, 643-645, 647-648.

- Moes, A.J., 2003, *Gastric Retention System for Oral Drug Delivery System*, Business Briefing: pharmatech, Brussels, 157-159 <http://www.bbriefings.com> (diakses 21 September 2005)
- Rocca, J.G., Omidin, H., Shah, K., 2003, *Progresses in Gastro Drug Delivery Systems*, Business Briefing pharmatech, 152, <http://www.touchbriefings.com> (diakses 30 November 2005)
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2nd, Appleton-Century-Corft, New York, 445-476.
- Simon, B. H., 2001, *Tablet dan Kapsul "Lepas Lambat" (Sustained Release)*, Dexa Medica, No.3, Vol.14, 118-119.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*, edisi V, cetakan pertama, Penerbit PT Elex media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta, 489, 492.
- Voigt, R., 1984, *Lehrbuch Der Pharmazeutischen Technologie*, terjemahan Soendani Noerono Soewandhi, Gajah Mada University Press, Jogjakarta, 169-170,180-186.



Lampiran 3. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimal propranolol HCl dalam metanol

Report Date: 15:28:14, 04/27/2008



Sample: Propranolol HCl
 File name: Lamda Maxa Propranolol Pelarut Metanol Floating.UDS
 Run Date: 15:22:07, 04/27/2008
 Operator: Hartanto
 Comment: Lamda Maxa

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

Instrument Parameters
 Measurement Type: Wavelength Scan
 Data Mode: Abs
 Starting Wavelength: 300.0 nm
 Ending Wavelength: 200.0 nm
 Scan Speed: 400 nm/min
 Sampling Interval: 0.5 nm
 Slit Width: 1.50 nm
 Lamp change mode: Auto
 Auto change wavelength: 340.0 nm
 Baseline Correction: User 1
 Response: Medium
 Path Length: 10.0 mm
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Lampiran 3. (lanjutan)

Peak Integration
 Method: Rectangular
 Sensitivity: 1
 Threshold: 0.0100

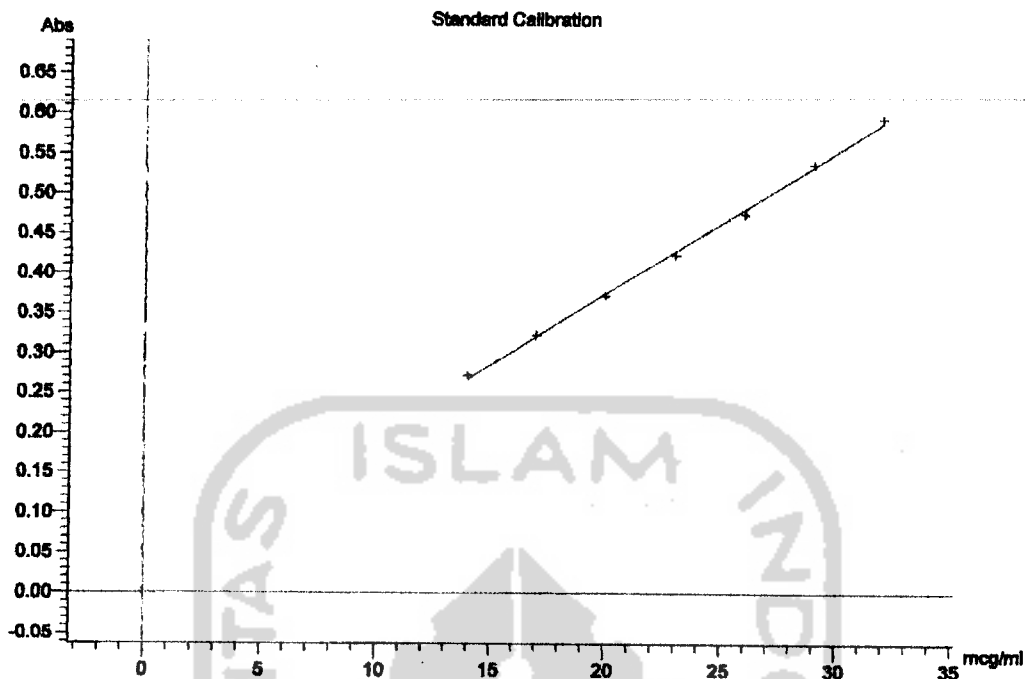
Peaks	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Valley
1	300.0	289.0	248.0	0.368	12.212	248.0	0.038
2	248.0	219.5	200.0	2.187	51.735	200.0	0.120

Data Points

nm	Abs	nm	Abs
300.0	0.256	299.0	0.264
298.0	0.275	297.0	0.287
296.0	0.302	295.0	0.319
294.0	0.338	293.0	0.352
292.0	0.359	291.0	0.363
290.0	0.365	289.0	0.368
288.0	0.364	287.0	0.360
286.0	0.354	285.0	0.349
284.0	0.345	283.0	0.343
282.0	0.341	281.0	0.338
280.0	0.333	279.0	0.327
278.0	0.318	277.0	0.308
276.0	0.298	275.0	0.281
274.0	0.287	273.0	0.254
272.0	0.243	271.0	0.232
270.0	0.220	269.0	0.212
268.0	0.205	267.0	0.194
266.0	0.179	265.0	0.167
264.0	0.158	263.0	0.144
262.0	0.135	261.0	0.128
260.0	0.118	259.0	0.108
258.0	0.100	257.0	0.092
256.0	0.086	255.0	0.078
254.0	0.071	253.0	0.066
252.0	0.061	251.0	0.055
250.0	0.049	249.0	0.048
248.0	0.043	247.0	0.041
246.0	0.039	245.0	0.041
244.0	0.048	243.0	0.084
242.0	0.099	241.0	0.181
240.0	0.255	239.0	0.398
238.0	0.604	237.0	0.873
236.0	1.159	235.0	1.388
234.0	1.548	233.0	1.674
232.0	1.772	231.0	1.839
230.0	1.883	229.0	1.907
228.0	1.914	227.0	1.910
226.0	1.907	225.0	1.914
224.0	1.943	223.0	1.991
222.0	2.056	221.0	2.114
220.0	2.181	219.0	2.187
218.0	2.137	217.0	2.018
216.0	1.866	215.0	1.712
214.0	1.545	213.0	1.303
212.0	1.007	211.0	0.808
210.0	0.682	209.0	0.581
208.0	0.513	207.0	0.422
206.0	0.283	205.0	0.284
204.0	0.237	203.0	0.209
202.0	0.170	201.0	0.131
200.0	0.120		

Lampiran 4. hasil penetapan kurva baku propranolol HCl dalam metanol

Report Date: 17:15:50, 04/27/2008



Sample: Propranolol HCl
 File Name: Kurva baku Propranolol HCl Pelarut Metanol Floating.UDQ
 Run Date: 17:12:26, 04/27/2008
 Operator: Hartanto
 Comment: Kurva Baku Pelarut Metanol

Instrument Model: U-2600 Spectrophotometer
 Serial Number: 1
 ROM Version: 2501 11

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

Std No. / Name	Abs(289.0)	Conc(mcg/ml)	diff	RD	t
1	0.272	14.00	0.27	62.553	1.0164
2	0.323	17.00	0.09	21.237	0.3451
3	0.372	20.00	-0.17	-39.553	-0.6427
4	0.424	23.00	-0.27	-62.692	-1.0187
5	0.476	26.00	-0.36	-83.234	-1.3525
6	0.539	29.00	0.13	31.253	0.5078
7	0.596	32.00	0.30	70.436	1.1445

Calibration type: 1st order
 Force curve through zero: No
 Start (mcg/ml): 14.00
 End (mcg/ml): 32.00
 A0: 0.0157
 A1: 0.0180
 R: 0.9992
 R2: 0.9983

Samp No. / Name	Abs(289.0)	Conc(mcg/ml)	Avg Conc [SD][CV] (%)
1	0.595	32.25	

Lampiran 5. Hasil penetapan kadar propranolol HCl

Formula 1					
Replikasi	Berat serbuk setara 20 tablet (mg)	Berat serbuk setara 1 tablet (mg)	Absorbansi	Kadar	% Kadar
1	50	145,833	0,396	21,175	102,338
2	50	145,833	0,389	20,797	102,211
3	50	145,833	0,449	24,144	101,622
4	50	145,833	0,415	22,200	102,151
5	50	145,833	0,433	23,231	101,852
Rata-rata				22,309	102,035
SD					0,292
CV (%)					0,286

Formula 2					
Replikasi	Berat serbuk setara 20 tablet (mg)	Berat serbuk setara 1 tablet (mg)	Absorbansi	Kadar	% Kadar
1	50	145,833	0,478	25,732	101,509
2	50	145,833	0,492	26,540	101,301
3	50	145,833	0,468	25,175	101,584
4	50	145,833	0,462	24,857	102,680
5	50	145,833	0,435	23,342	101,836
Rata-rata				25,129	101,782
SD					0,537
CV (%)					0,528

Formula 3					
Replikasi	Berat serbuk setara 20 tablet (mg)	Berat serbuk setara 1 tablet (mg)	Absorbansi	Kadar	% Kadar
1	50	145,833	0,441	23,682	101,758
2	50	145,833	0,442	23,738	101,748
3	50	145,833	0,471	25,353	101,517
4	50	145,833	0,417	22,334	102,028
5	50	145,833	0,440	23,598	101,889
Rata-rata				23,741	101,788
SD					0,190
CV (%)					0,187

Lampiran 5. (lanjutan)

Formula 4					
Replikasi	Berat serbuk setara 20 tablet (mg)	Berat serbuk setara 1 tablet (mg)	Absorbansi	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	% Kadar
1	50	145,833	0,380	20,273	102,427
2	50	145,833	0,361	19,209	102,695
3	50	145,833	0,330	17,493	103,086
4	50	145,833	0,343	18,218	102,883
5	50	145,833	0,340	18,073	102,801
Rata-rata				18,653	102,778
SD					0,248
CV (%)					0,241

Keterangan :

- Berat serbuk setara 1 tablet = $\frac{50 \text{ mg} \times 350 \text{ mg}}{120 \text{ mg}}$
= 145,833 mg
- Kadar ($\mu\text{g/ml}$) diperoleh dengan memasukkan absorbansi yang diperoleh pada persamaan kurva baku $Y = bX + a$, dimana Y adalah absorbansi dan X adalah kadar.
 $Y = 0,018X + 0,016$
 $0,380 = 0,018X + 0,016$
 $X = 20,273 \mu\text{g/ml}$
- % kadar diperoleh dengan memasukkan kadar ($\mu\text{g/ml}$) yang diperoleh dalam persamaan : kadar (%) = $\frac{A_{\text{sampel}}}{A_{\text{BP}}} \times \frac{C_{\text{BP}}}{C_{\text{sampel}}} \times 100\%$

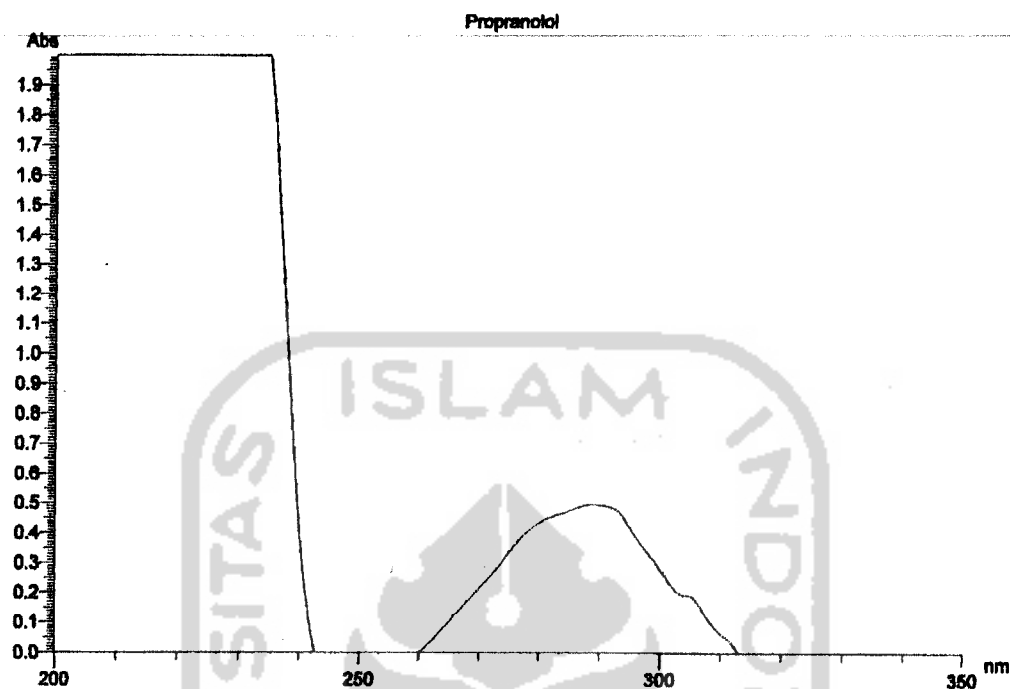
Dimana : $A_{\text{sampel}} = 0,380$
 $C_{\text{BP}} = 20 \mu\text{g/ml}$
 $A_{\text{BP}} = 0,366$
 $C_{\text{sampel}} = 20,273 \mu\text{g/ml}$

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{0,380}{0,366} \times \frac{20}{20,273} \times 100\%$$

$$= 102,427 \%$$

Lampiran 6. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimal propranolol HCl

Report Date: 14:47:12, 01/25/2006



Sample: Propranolol
 File name: Propranolol Nani Kartinah.UDS
 Run Date: 14:34:37, 01/25/2006
 Operator: Hartanto
 Comment: Larutan Maxis Larutan Hcl Ph 3

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

Instrument Parameters
 Measurement Type: Wavelength Scan
 Data Mode: Abs
 Starting Wavelength: 350.0 nm
 Ending Wavelength: 200.0 nm
 Scan Speed: 200 nm/min
 Sampling Interval: 0.2 nm
 Slit Width: 1.50 nm
 Lamp change mode: Auto
 Auto change wavelength: 340.0 nm
 Baseline Correction: User 1
 Response: Medium
 Path Length: 10.0 mm
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

Peak Integration
 Method: Rectangular
 Sensitivity: 1
 Threshold: 0.0100

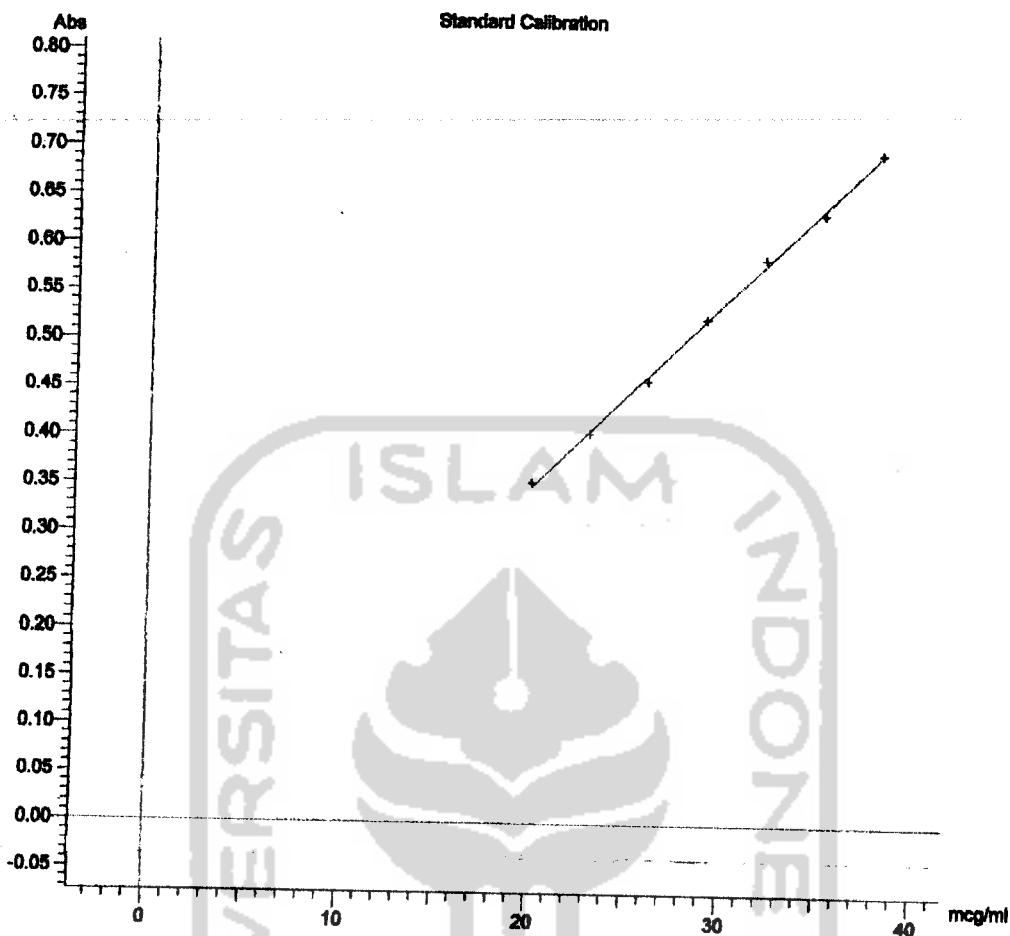
Peaks	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Valley
1	350.0	350.0	339.0	-0.082	-2.885	339.0	-0.26
2	339.0	319.0	318.2	-0.014	-4.516	318.2	-0.05
3	318.2	299.4	247.8	0.496	13.837	247.8	-0.13
4	247.8	226.8	225.6	2.745	30.358	225.6	2.721
5	225.6	218.2	214.8	2.854	30.812	214.8	2.796
6	214.8	213.2	200.0	2.854	40.470	200.0	2.187

Lampiran 6. (lanjutan)

Data Points	Abs	nm	Abs
350.0	-0.082	349.0	-0.262
348.0	-0.262	347.0	-0.262
346.0	-0.262	345.0	-0.262
344.0	-0.262	343.0	-0.261
342.0	-0.261	341.0	-0.261
340.0	-0.261	339.0	-0.263
338.0	-0.263	337.0	-0.262
336.0	-0.262	335.0	-0.262
334.0	-0.262	333.0	-0.262
332.0	-0.261	331.0	-0.260
330.0	-0.259	329.0	-0.257
328.0	-0.254	327.0	-0.250
326.0	-0.242	325.0	-0.231
324.0	-0.213	323.0	-0.183
322.0	-0.139	321.0	-0.083
320.0	-0.033	319.0	-0.014
318.0	-0.028	317.0	-0.052
316.0	-0.058	315.0	-0.047
314.0	-0.027	313.0	0.000
312.0	0.027	311.0	0.047
310.0	0.064	309.0	0.083
308.0	0.109	307.0	0.142
306.0	0.172	305.0	0.180
304.0	0.192	303.0	0.198
302.0	0.219	301.0	0.246
300.0	0.277	299.0	0.306
298.0	0.333	297.0	0.356
296.0	0.385	295.0	0.416
294.0	0.447	293.0	0.473
292.0	0.485	291.0	0.491
290.0	0.494	289.0	0.495
288.0	0.494	287.0	0.490
286.0	0.482	285.0	0.475
284.0	0.467	283.0	0.461
282.0	0.454	281.0	0.446
280.0	0.433	279.0	0.419
278.0	0.402	277.0	0.383
276.0	0.380	275.0	0.335
274.0	0.307	273.0	0.282
272.0	0.259	271.0	0.235
270.0	0.213	269.0	0.190
268.0	0.189	267.0	0.147
266.0	0.125	265.0	0.101
264.0	0.079	263.0	0.057
262.0	0.036	261.0	0.017
260.0	0.000	259.0	-0.018
258.0	-0.034	257.0	-0.048
256.0	-0.062	255.0	-0.075
254.0	-0.088	253.0	-0.100
252.0	-0.109	251.0	-0.117
250.0	-0.123	249.0	-0.128
248.0	-0.130	247.0	-0.129
246.0	-0.123	245.0	-0.108
244.0	-0.081	243.0	-0.028
242.0	0.063	241.0	0.203
240.0	0.400	239.0	0.665
238.0	1.008	237.0	1.380
236.0	1.703	235.0	2.000
234.0	2.278	233.0	2.444
232.0	2.569	231.0	2.620
230.0	2.678	229.0	2.721
228.0	2.699	227.0	2.745
226.0	2.745	225.0	2.745
224.0	2.770	223.0	2.796
222.0	2.796	221.0	2.796
220.0	2.796	219.0	2.824
218.0	2.854	217.0	2.854
216.0	2.824	215.0	2.824
214.0	2.854	213.0	2.854
212.0	2.824	211.0	2.824
210.0	2.824	209.0	2.796
208.0	2.824	207.0	2.824
206.0	2.796	205.0	2.770
204.0	2.721	203.0	2.638
202.0	2.509	201.0	2.337
200.0	2.167		

Lampiran 7. hasil penetapan kurva baku propranolol HCl

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



Sample: Propranolol HCl
 File Name: Kurva baku Propranolol HCl.UDQ
 Run Date: 13:51:44, 03/18/2008
 Operator: Hartanto
 Comment: Kurva Baku Rin, Nani, Eny, Uawaton

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

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

Std No. / Name	Abs(289.0)	Conc(mcg/ml)	diff	RD	t
1 Std 1	0.354	20.000	0.213	40.590	0.9330
2 Std 2	0.405	23.000	-0.117	-22.403	-0.5150
3 Std 3	0.460	26.000	-0.304	-57.932	-1.3317
4 Std 4	0.528	29.000	0.078	14.432	0.3318
5 Std 5	0.589	32.000	0.316	60.314	1.3884
6 Std 6	0.637	35.000	-0.230	-43.874	-1.0065
7 Std 7	0.700	38.000	0.047	8.8727	0.2040

Lampiran 8. Contoh perhitungan jumlah propranolol HCl terdisolusi pada formula I

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

Persamaan kurva baku $Y = 0,019X - 0,039$; $r = 0,996$

t	Abs	P	Kadar propranolol HCl						
			Mg / 1000 ml	Mg / 1000 ml x pengenc.	Mg / 100 ml	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi	AUC
5	0,405	5	23,368	116,842	11,684	0,000	11,684	9,737	24,342
10	0,72	5	39,947	199,737	19,974	0,584	20,558	17,132	67,171
15	0,491	10	27,895	278,947	27,895	1,583	29,478	24,565	104,241
30	0,525	10	29,684	296,842	29,684	2,978	32,662	27,218	388,372
45	0,633	10	35,368	353,684	35,368	4,462	39,830	33,192	453,076
60	0,68	10	37,842	378,421	37,842	6,230	44,072	36,727	524,391
90	0,708	10	39,316	393,158	39,316	8,122	47,438	39,532	1143,882
120	0,422	20	24,263	485,263	48,526	10,088	58,614	48,845	1325,658
150	0,409	20	23,579	471,579	47,158	12,514	59,672	49,727	1478,586
180	0,577	20	32,421	648,421	64,842	14,872	79,714	66,429	1742,336
210	0,479	20	27,263	545,263	54,526	18,114	72,641	60,534	1904,441
240	0,419	20	24,105	482,105	48,211	20,841	69,051	57,543	1771,151
270	0,497	20	28,211	564,211	56,421	23,251	79,672	66,394	1859,046
300	0,572	20	32,158	643,158	64,316	26,072	90,388	75,323	2125,757

Keterangan :

1. Kadar mg / 1000 ml diperoleh dengan memasukkan absorbansi yang diperoleh pada persamaan kurva baku. Contoh perhitungan Kadar mg / 1000 ml menit ke-5:
 $Y = 0,019X - 0,039$, $Y = 0,405$
 $0,405 = 0,019X - 0,039$
 $= 0,019 \times 0,405 - 0,039$
 $= 23,368 \text{ mg}/1000\text{ml}$
2. kadar mg / 100 ml diperoleh dengan mengalikan Kadar mg / 1000 ml dengan 0,1 (karena kadar kurva baku dalam mg / 1000 ml).
3. Sampling dilakukan setiap selang waktu tertentu sebanyak 5 ml mengakibatkan pengurangan volume medium disolusi dan konsentrasi obat didalamnya. Untuk mengembalikan volume maka ditambahkan medium disolusi yang baru dengan volume dan suhu yang sama, dan agar

konsentrasinya dapat dianggap sama maka konsentrasi medium pada sampling dijadikan faktor koreksi. Contoh perhitungan faktor koreksi :

$$\text{Menit ke-15} = 5\text{ml} / 100\text{ ml} \times 0,584 = 1,583$$

4. Persentase propranolol HCl terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar propranolol HCl terdisolusi dengan kadar awal propranolol HCl.

Contoh perhitungan kadar propranolol HCl:

$$\text{Menit ke-5} = 11,684 / 120 \times 100\% = 9,373\%$$

5. AUC dihitung berdasarkan jumlah daerah dibawah kurva (% terdisolusi) pada menit tertentu. Contoh perhitungan AUC:

$$\text{Menit ke-5} = \frac{1}{2} \times 9,373 = 24,324\text{ mg/ml.menit}$$



Lampiran 9. Data hasil uji disolusi

Waktu (menit)	Formula I									
	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III		Replikasi IV		Replikasi V	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
5	11,684	9,737	13,053	10,877	10,737	8,947	14,000	11,667	7,671	6,393
10	20,558	17,132	20,442	17,035	18,616	15,513	20,279	16,899	8,568	7,140
15	29,478	24,565	25,642	21,368	22,230	18,525	28,995	24,162	13,003	10,836
30	32,662	27,218	38,105	31,754	30,217	25,181	39,150	32,625	19,930	16,608
45	39,830	33,192	42,289	35,241	39,025	32,521	42,955	35,796	15,277	12,731
60	44,072	36,727	48,911	40,759	44,783	37,319	47,861	39,884	17,293	14,411
90	47,438	39,532	59,663	49,719	49,530	41,275	62,811	52,342	27,272	22,726
120	58,614	48,845	62,005	51,671	61,575	51,313	63,405	52,838	26,503	22,086
150	59,672	49,727	74,653	62,211	65,117	54,264	73,158	60,965	34,374	28,645
180	79,714	66,429	79,384	66,154	69,022	57,519	76,637	63,864	34,638	28,865
210	72,641	60,534	76,305	63,588	76,359	63,633	74,774	62,311	40,264	33,553
240	69,051	57,543	78,495	65,412	77,086	64,238	84,774	70,645	38,419	32,016
270	79,672	66,394	81,284	67,737	85,386	71,155	87,768	73,140	43,666	36,389
300	90,388	75,323	91,126	75,939	86,907	72,422	84,653	70,544	41,580	34,650

Waktu (menit)	Formula II									
	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III		Replikasi IV		Replikasi V	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
5	9,789	8,158	10,763	8,969	8,316	6,930	7,658	6,382	9,105	7,588
10	13,121	10,934	11,249	9,374	13,047	10,873	10,778	8,981	12,455	10,379
15	15,253	12,711	14,942	12,452	14,889	12,408	13,639	11,366	14,134	11,779
30	21,722	18,102	19,188	15,990	21,661	18,050	17,618	14,682	20,236	16,863
45	26,612	22,177	26,007	21,672	24,946	20,788	24,396	20,330	27,214	22,679
60	30,328	25,273	29,438	24,532	29,951	24,959	28,236	23,530	29,812	24,843
90	36,696	30,580	30,720	25,600	36,730	30,609	32,528	27,106	36,846	30,705
120	39,633	33,027	37,633	31,361	38,414	32,012	39,078	32,565	40,641	33,867
150	43,954	36,628	38,670	32,225	43,946	36,622	39,991	33,326	43,914	36,595
180	46,462	38,718	41,522	34,602	46,043	38,370	42,920	35,766	47,636	39,696
210	46,428	38,690	45,651	38,043	46,525	38,771	47,757	39,797	44,928	37,440
240	50,722	42,269	45,538	37,948	51,309	42,758	50,804	42,337	49,359	41,133
270	55,041	45,867	52,807	44,005	48,351	40,293	53,386	44,488	54,772	45,644
300	53,325	44,438	52,357	43,630	52,414	43,679	56,370	46,975	55,472	46,227

Lampiran 9. Lanjutan

Waktu (menit)	Formula III									
	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III		Replikasi IV		Replikasi V	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
5	10,842	9,035	7,711	6,425	6,816	5,680	4,453	3,711	6,711	5,592
10	15,358	12,798	12,017	10,014	9,393	7,828	8,275	6,896	9,493	7,911
15	15,836	13,196	17,125	14,271	9,425	7,854	12,678	10,565	9,399	7,832
30	44,800	19,304	20,986	17,488	18,383	15,319	15,386	12,821	17,224	14,353
45	30,782	25,651	24,630	20,525	24,188	20,157	18,620	15,517	23,339	19,450
60	29,218	24,349	31,620	26,350	23,978	19,981	26,717	22,264	22,353	18,627
90	39,668	33,057	33,693	28,078	34,386	28,655	27,494	22,911	33,789	28,158
120	39,266	32,721	41,275	34,396	34,104	28,420	32,512	27,093	46,750	38,958
150	44,129	36,774	42,691	35,576	35,049	29,207	39,144	32,620	41,968	34,974
180	48,632	40,526	40,091	33,409	43,075	35,896	37,512	31,260	52,161	43,467
210	51,326	42,772	51,486	42,905	40,643	33,870	46,191	38,493	41,987	34,989
240	58,116	48,430	51,533	42,944	47,636	39,696	44,494	37,078	49,461	41,217
270	57,413	47,844	57,799	48,166	45,112	37,593	50,831	42,359	46,442	38,702
300	57,937	48,281	54,704	45,587	52,636	43,863	48,875	40,729	53,497	44,581

Waktu (menit)	Formula IV									
	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III		Replikasi IV		Replikasi V	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
5	6,368	5,307	8,158	6,798	7,776	6,480	9,618	8,015	5,276	4,397
10	9,818	8,182	7,211	6,009	5,941	4,951	7,757	6,464	6,435	5,362
15	14,293	11,911	15,143	12,619	15,509	12,924	15,739	13,116	18,046	15,038
30	18,811	15,675	20,705	17,254	20,935	17,446	21,747	18,123	14,814	12,345
45	41,914	34,929	27,851	23,209	21,648	18,040	27,650	23,042	26,746	22,288
60	28,999	24,166	28,911	24,093	26,927	22,439	34,692	28,910	27,136	22,613
90	36,812	30,677	37,014	30,845	29,106	24,255	37,761	31,467	35,536	29,613
120	38,586	32,155	37,827	31,522	38,072	31,726	37,958	31,632	40,296	33,580
150	44,843	37,370	37,232	31,027	43,688	36,406	44,663	37,219	44,849	37,374
180	46,283	38,569	44,003	36,669	46,556	38,797	39,942	33,285	52,649	43,874
210	44,651	37,209	46,409	38,674	48,530	40,441	51,053	42,544	49,904	41,587
240	47,638	39,698	54,216	45,180	46,351	38,626	54,224	45,186	53,336	44,446
270	55,009	45,841	50,801	42,334	55,653	46,378	51,718	43,099	59,791	49,826
300	54,138	45,115	57,006	47,505	54,653	45,544	57,566	47,971	59,049	49,207

Lampiran 10. Jumlah Propranolol HCl terlepas (mg)

Waktu (menit)	Akar waktu (menit ^{1/2})	Formula			
		Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
5	2,236	11,429	9,126	7,307	7,439
10	3,162	17,693	12,130	10,907	7,432
15	3,873	23,870	14,571	12,893	15,746
30	5,477	32,013	20,085	23,356	19,402
45	6,708	35,875	25,835	24,312	29,162
60	7,746	40,584	29,553	26,777	29,333
90	9,487	49,343	34,704	33,806	35,246
120	10,954	54,420	39,080	38,781	38,548
150	12,247	61,395	42,095	40,596	43,055
180	13,416	67,879	44,917	44,294	45,887
210	14,491	68,069	46,258	46,327	48,109
240	15,492	69,565	49,546	50,248	51,153
270	16,432	75,555	52,871	51,519	54,594
300	17,321	78,931	53,988	53,530	56,482

Lampiran 11. Jumlah propranolol HCl terlepas (%)

Waktu (menit)	Akar waktu (menit ^{1/2})	Formula			
		Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
5	2,236	9,524	6,507	5,395	5,399
10	3,162	14,744	8,571	7,969	5,371
15	3,873	19,891	10,211	9,448	11,129
30	5,477	26,677	14,189	13,642	13,860
45	6,708	29,896	18,102	17,486	21,302
60	7,746	33,820	20,634	19,119	20,807
90	9,487	41,119	24,501	24,076	24,966
120	10,954	45,351	27,298	27,727	26,911
150	12,247	51,162	29,589	28,691	30,356
180	13,416	56,566	31,550	31,598	32,507
210	14,491	56,724	32,270	32,875	33,769
240	15,492	57,971	34,734	35,603	36,056
270	16,432	62,963	37,090	36,603	38,409
300	17,321	65,776	37,746	37,630	39,509

Lampiran 12. Harga k (konstanta pelepasan) dan DE₃₀₀ (%) dari masing-masing formula

Harga k

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	0,232	0,37	0,153	0,152
2	0,241	0,139	0,140	0,158
3	0,228	0,156	0,147	0,151
4	0,231	0,148	0,152	0,177
5	-	0,145	0,149	0,156

Harga DE₃₀₀ (%)

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	49,708	33,451	34,734	33,372
2	54,030	31,004	33,453	32,316
3	50,503	32,651	29,286	32,019
4	54,832	32,037	28,834	33,747
5	-	33,352	31,849	34,582

Keterangan : Formula I : Menggunakan Methocel K15M 90 mg
 Formula II : Menggunakan Methocel K15M 105 mg
 Formula III : Menggunakan Methocel K15M 120 mg
 Formula IV : Menggunakan Methocel K15M 135 mg

Lampiran 13. Perhitungan harga k kurva disolusi Propranolol HCl (mg) sebagai fungsi waktu (menit)

Dari hasil jumlah propranolol HCl terdisolusi diplotkan dengan waktu sampling sehingga didapatkan satu persamaan $Y=bX+a$, dengan Y adalah jumlah propranolol HCl terdisolusi (mg) dan X adalah waktu sampling (menit) serta b adalah slope yang merupakan harga kecepatan disolusi propranolol HCl.

Contoh:

Waktu (menit)	Propranolol HCl terdisolusi
5	11,684
10	20,558
15	29,478
30	32,662
45	39,830
60	44,072
90	47,438
120	58,614
150	59,672
180	79,714
210	72,641
240	69,051
270	79,672
300	90,388

Persamaan garisnya adalah $Y= bX+a$; $r = \dots$

Harga k = b

Contoh perhitungan harga k :

$Y = 0,231X + 26,226$; $r = 0,955$

$K = 0,231$ mg/menit

Lampiran 14. Contoh perhitungan harga DE₃₀₀ (%)

Waktu (menit)	Propranolol terdisolusi (%)	Perhitungan	AUC
5	9,737	$1/2 \times (9,737 \times 5)$	24,342
10	17,132	$1/2 \times (9,737 + 17,132) \times (15 - 5)$	67,171
15	24,565	$1/2 \times (17,132 + 24,565) \times (30 - 15)$	104,241
30	27,218	$1/2 \times (24,565 + 27,218) \times (30 - 15)$	388,372
45	33,192	$1/2 \times (27,218 + 33,192) \times (45 - 30)$	453,076
60	36,727	$1/2 \times (33,192 + 36,727) \times (60 - 30)$	524,391
90	39,532	$1/2 \times (36,727 + 39,532) \times (90 - 60)$	1143,882
120	48,845	$1/2 \times (39,532 + 48,845) \times (120 - 90)$	1325,658
150	49,727	$1/2 \times (48,845 + 49,727) \times (150 - 120)$	1478,586
180	66,429	$1/2 \times (49,727 + 66,429) \times (180 - 150)$	1742,336
210	60,534	$1/2 \times (66,429 + 60,534) \times (210 - 180)$	1904,441
240	57,543	$1/2 \times (60,534 + 57,543) \times (240 - 210)$	1771,151
270	66,394	$1/2 \times (57,543 + 66,394) \times (270 - 240)$	1859,046
300	75,323	$1/2 \times (66,394 + 75,323) \times (300 - 270)$	2125,757
AUC kumulatif sampai menit ke-300			14912,448

Harga DE₃₀₀ (%) dihitung dengan rumus:

$$DE_{300} (\%) = \frac{\text{AUC kumulatif sampai menit ke-300}}{300 \times \text{Jumlah zat terlarut}} \times 100\%$$

$$= \frac{14912,448}{300 \times 100} \times 100\%$$

$$= \frac{14912,448}{300} \times 100\%$$

$$= 49,708\%$$

$$= 49,708\%$$

Lampiran 15. Analisis ststistik *Scheffe* dengan taraf kepercayaan 95 % untuk k (konstanta pelepasan) dan DE₃₀₀ (%)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		K
N		19
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,13868
	Std. Deviation	,029740
Most Extreme Differences	Absolute	,326
	Positive	,326
	Negative	-,203
Kolmogorov-Smirnov Z		1,420
Asymp. Sig. (2-tailed)		,035

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
formula 1	4	,19275	,006021	,003010	,18317	,20233	,187	,201
formula 2	5	,12060	,006309	,002821	,11277	,12843	,114	,130
formula 3	5	,12240	,004775	,002135	,11647	,12833	,117	,127
formula 4	5	,12980	,011323	,005064	,11574	,14386	,118	,148
Total	19	,13868	,029740	,006823	,12435	,15302	,114	,201

Test of Homogeneity of Variances

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,014	3	15	,414

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,015	3	,005	86,290	,000
Within Groups	,001	15	,000		
Total	,016	18			

Lampiran 15. (lanjutan)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: K

Scheffe

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	,07215*	,005115	,000	,05609	,08821
	formula 3	,07035*	,005115	,000	,05429	,08641
	formula 4	,06295*	,005115	,000	,04689	,07901
formula 2	formula 1	-,07215*	,005115	,000	-,08821	-,05609
	formula 3	-,00180	,004822	,986	-,01694	,01334
	formula 4	-,00920	,004822	,339	-,02434	,00594
formula 3	formula 1	-,07035*	,005115	,000	-,08641	-,05429
	formula 2	,00180	,004822	,986	-,01334	,01694
	formula 4	-,00740	,004822	,521	-,02254	,00774
formula 4	formula 1	-,06295*	,005115	,000	-,07901	-,04689
	formula 2	,00920	,004822	,339	-,00594	,02434
	formula 3	,00740	,004822	,521	-,00774	,02254

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

Homogeneous Subsets

K

Scheffe^{a,b}

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
formula 2	5	,12060	
formula 3	5	,12240	
formula 4	5	,12980	
formula 1	4		,19275
Sig.		,364	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,706.

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

Lampiran 15. (lanjutan)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE
N		19
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	36,61895
	Std. Deviation	8,502439
Most Extreme Differences	Absolute	,377
	Positive	,377
	Negative	-,180
Kolmogorov-Smirnov Z		1,644
Asymp. Sig. (2-tailed)		,009

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					Formula 1	4		
Formula 2	5	32,49900	1,013100	,453072	31,24107	33,75693	31,004	33,451
Formula 3	5	31,63120	2,565058	1,147128	28,44626	34,81614	28,834	34,734
Formula 4	5	33,20720	1,050556	,469823	31,90276	34,51164	32,019	34,582
Total	19	36,61895	8,502439	1,950593	32,52090	40,71699	28,834	54,832

Test of Homogeneity of Variances

DE

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,127	3	15	,012

Oneway

ANOVA

DE

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1247,061	3	415,687	115,073	,000
Within Groups	54,186	15	3,612		
Total	1301,247	18			

Robust Tests of Equality of Means

DE

	Statistic ^a	df1	df2	Sig.
Welch	63,585	3	7,449	,000

a. Asymptotically F distributed.

Lampiran 15. (lanjutan)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE

Scheffe

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	19,76925*	1,274980	,000	15,76530	23,77320
	Formula 3	20,63705*	1,274980	,000	16,63310	24,64100
	Formula 4	19,06105*	1,274980	,000	15,05710	23,06500
Formula 2	Formula 1	-19,76925*	1,274980	,000	-23,77320	-15,76530
	Formula 3	,86780	1,202062	,912	-2,90716	4,64276
	Formula 4	-,70820	1,202062	,950	-4,48316	3,06676
Formula 3	Formula 1	-20,63705*	1,274980	,000	-24,64100	-16,63310
	Formula 2	-,86780	1,202062	,912	-4,64276	2,90716
	Formula 4	-1,57600	1,202062	,641	-5,35096	2,19896
Formula 4	Formula 1	-19,06105*	1,274980	,000	-23,06500	-15,05710
	Formula 2	,70820	1,202062	,950	-3,06676	4,48316
	Formula 3	1,57600	1,202062	,641	-2,19896	5,35096

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

Homogeneous Subsets

DE

Scheffe^{a,b}

FORMULA	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
Formula 3	5	31,63120	
Formula 2	5	32,49900	
Formula 4	5	33,20720	
Formula 1	4		52,26825
Sig.		,663	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 4,706.

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

TRANSO-PHARM



Transo-Pharm Handels-GmbH
Bültbek 5
22962 Siek - Germany
fon: +49-(0) 4107-8778-0
fax: +49-(0) 4107-8778-1
(sales -100 | shipping -200)
e-mail: info@transopharm.de
http://www.transopharm.de
VAT number DE 118 600 957

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

P.T. DEXA MEDICA

Jl. Letjend. Bambang Utuyo No. 138
Palembang, 30114

Commerzbank AG, Hamburg
Bankleitzahl 200 400 00
Kto.-Nr. 22 65 965 (€ & US\$)
SWIFT COBADE33HXXX

Geschäftsführer: Philipp Titulski
Amtsgericht Ahrensburg HKB 4750

INDONESIA

M. Salim

ORIGINAL

13271/5/us
October 04, 2005

CERTIFICATE OF ANALYSIS

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

0704123

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

Transo-Pharm
Handels-GmbH

i.A. U. Struve

Colorcon
A Subsidiary of Berwind Pharmaceutical Services Inc



Certificate of Analysis

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

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

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

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

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

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

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

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

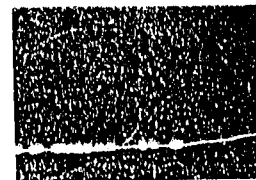
COUNTRY OF ORIGIN USA

USE BY 26-Feb-06

ORDER NUMBER

PLEASE FORWARD THIS CERTIFICATE TO QUALITY CONTROL DEPT.

METHOCEL
PREMIUM CELLULOSE ETHERS



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

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

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

10545/10/97

Colorcon
Member of the National Pharmaceutical Order