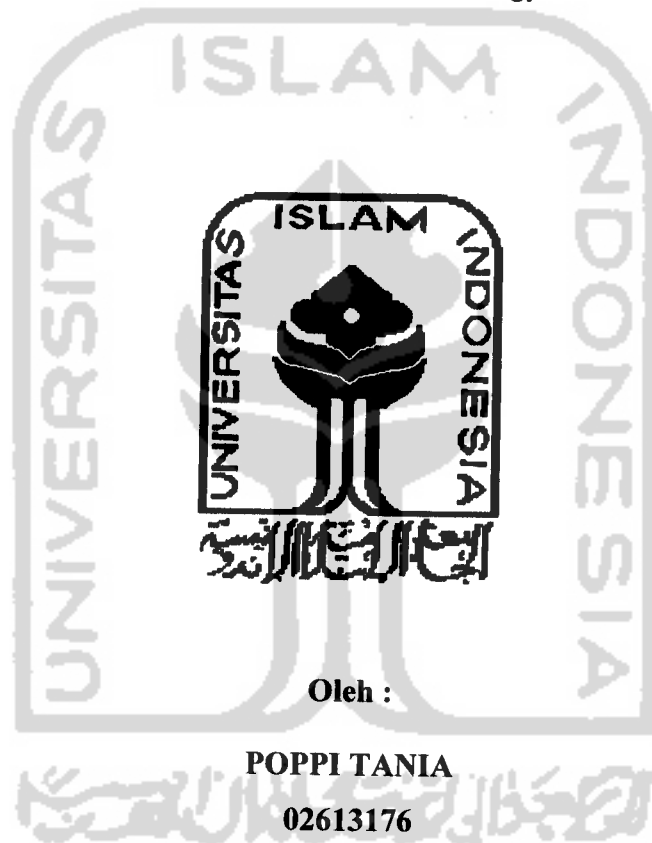


**PELEPASAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS  
LAMBAT MENGGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI  
MATRIKS EKSTRAGRANULAR**

**SKRIPSI**

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

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



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

SKRIPSI

**PELEPASAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS LAMBAT  
MENGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI MATRIKS  
EKSTRAGRANULAR**

Yang diajukan oleh

**POPPI TANIA**

**02613176**



Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Yandi Syukri. M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,

Siti Zahliyatul M.,S.F., Apt

SKRIPSI

**PELEPASAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS LAMBAT  
MENGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI MATRIKS  
EKSTRAGRANULAR**

Oleh:

**POPPI TANIA**

**02613176**

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

Tanggal: 15 Juli 2006

Ketua Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Anggota Penguji,



Drs. Mufrod, M.Sc., Apt

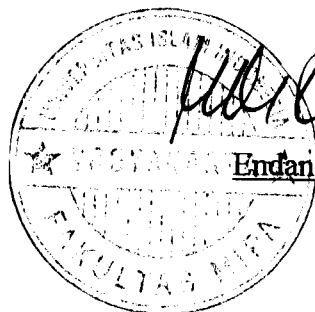
Anggota Penguji,



Siti Zahlyatul M., S.F., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



Endang Darmawan, M.Si., Apt

## PERNYATAAN

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

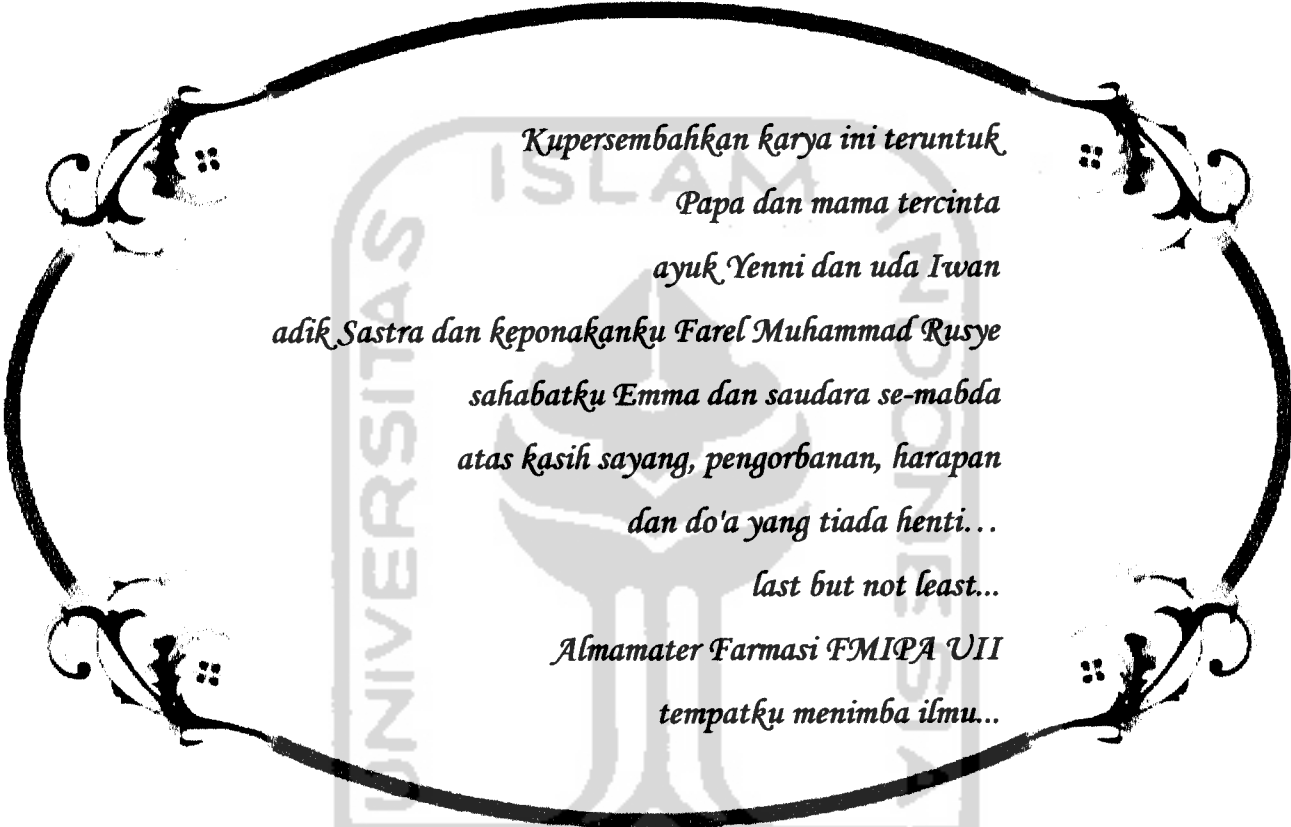
Yogyakarta, Juli 2006

Penulis



Poppi Tania





*Kupersembahkan karya ini teruntuk  
Papa dan mama tercinta  
ayuk Yenni dan uda Iwan  
adik Sastra dan keponakanku Farel Muhammad Rusye  
sahabatku Emma dan saudara se-mabda  
atas kasih sayang, pengorbanan, harapan  
dan do'a yang tiada henti...  
last but not least...  
Almamater Farmasi FMIPA VII  
tempatku menimba ilmu...*



*Ketika ku mohonkan pada Allah kekuatan,  
Allah memberiku kesulitan agar aku menjadi kuat  
Ketika ku mohon pada Allah kebijaksanaan,  
Allah memberiku masalah untuk ku pecahkan  
Ketika ku mohon pada Allah keberanian,  
Allah memberiku kondisi bahaya untuk ku atasi  
Ketika kumohon pada Allah kesejahteraan,  
Allah memberiku akal untuk berfikir  
Ketika ku mohon pada Allah bantuan,  
Allah menghadirkan padaku kesempatan  
Ketika ku mohon pada Allah sebuah cinta,  
Allah memberiku orang-orang bermasalah untukku  
Aku tak pernah menerima apa yang ku pinta,  
Tapi aku menerima apa yang ku butuhkan  
(Doaku terjawab sudah.....)*

*Hai orang-orang beriman, jika kamu menolong (agama) Allah,  
niscaya Dia akan menolongmu dan meneguhkan kedudukanmu.*

*(QS. Muhammad : 7)*

## KATA PENGANTAR



Puji dan seeker penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular”.

Skripsi ini berdasarkan penelitian yang telah penulis lakukan di Laboratorium Farmasi FMIPA UII, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh jenjang Strata Satu (S-1) Jurusan Ilmu Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta.

Dalam pelaksanaan maupun penulisan skripsi ini, penulis banyak memperoleh bimbingan, petunjuk, bantuan serta dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Endang Darmawan, M.Si, Apt, selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
2. Bapak Yandi Syukri, M.Si. Apt, selaku Ketua Prodi Farmasi FMIPA, Kepala Laboratorium Teknologi dan Sediaan Farmasi FMIPA UII dan Dosen Pembimbing Utama serta Ibu Siti Zahliyatul M., S.F., Apt, selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan perhatiannya dalam rangka penulisan skripsi.
3. Bapak Hartanto selaku Laboran Laboratorium Teknologi dan Sediaan Farmasi FMIPA UII yang telah membantu kelancaran penulis selama penelitian.
4. PT. Dexa Medica, PT. Kalbe Farma, dan PT. Phapros atas bantuan bahan penelitian propranolol HCl dan Eudragit L 100.
5. Semua pihak yang telah membantu penulis baik selama penelitian maupun dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan sumbangan pikiran, kritik, dan saran yang dapat membangun demi penyempurnaan skripsi ini.

Akhirnya penulis mengharapkan semoga skripsi ini dapat memberikan sumbangan kemajuan ilmu pengetahuan dan manfaat bagi semua pihak.

Yogyakarta, Juli 2006



Penulis

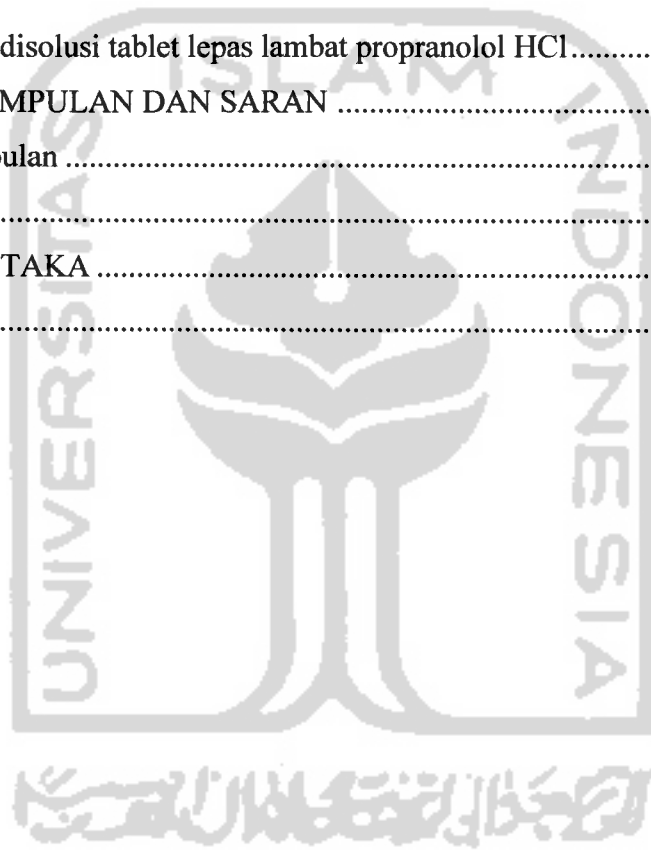


## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	2
C. Tujuan Penelitian .....	2
D. Manfaat Penelitian .....	2
<b>BAB II STUDI PUSTAKA</b>	
A. Tinjauan Pustaka .....	3
1. Sistem penghantaran obat terkontrol.....	3
2. Jenis-jenis sediaan lepas lambat.....	4
3. Teknologi pembuatan sediaan lepas lambat oral .....	6
4. Tablet matriks.....	7
5. Tablet matriks hidrofilik .....	8
6. Tablet matriks hidrofobik.....	8
7. Metode pembuatan tablet .....	8
8. Monografi bahan .....	10
9. Disolusi .....	13
B. Landasan Teori .....	19
C. Hipotesis.....	19
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	
A. Bahan dan Alat .....	20

1. Bahan .....	20
2. Alat.....	20
B. Cara Penelitian .....	21
1. Skematika cara penelitian .....	21
2. Formula .....	22
3. Pembuatan sediaan.....	22
4. Penabletan .....	22
5. Uji kualitas granul .....	23
6. Uji kualitas tablet .....	23
7. Uji keseragaman kadar zat aktif.....	24
8. Pembuatan larutan medium disolusi .....	25
9. Uji disolusi tablet .....	25
C. Analisis Hasil .....	27
1. Parameter uji sifat fisik granul .....	27
2. Parameter uji sifat fisik tablet .....	28
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>30</b>
A. Uji Sifat Fisik Granul Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl .....	30
1. Uji waktu alir.....	31
2. Uji sudut diam .....	31
3. Uji pengetapan .....	32
B. Uji Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl .....	32
1. Uji keseragaman bobot tablet .....	33
2. Uji kekerasan tablet.....	34
3. Uji kerapuhan tablet.....	34
C. Uji Keseragaman Kadar Zat Aktif Tablet Lepas lambat Propranolol HCL.....	35
1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum.....	35
2. Pembuatan kurva baku .....	35
3. Uji keseragaman kadar zat aktif.....	36

D. Disolusi Obat.....	38
1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5 .....	38
2. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5 .....	38
3. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8 .....	40
4. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	40
5. Uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl.....	41
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	48
A. Kesimpulan .....	48
B. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA .....	49
LAMPIRAN.....	52



## DAFTAR TABEL

Tabel I.	Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai matriks .....	7
Tabel II.	Formula tablet lepas lambat propranolol HCl .....	22
Tabel III.	Persyaratan uji keseragaman bobot tablet.....	28
Tabel IV.	Jumlah persentase propranolol HCl terdisolusi .....	29
Tabel V.	Hasil uji sifat fisik granul tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular .....	30
Tabel VI.	Hasil uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular.....	33
Tabel VII.	Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam larutan metanol.....	36
Tabel VIII.	Hasil uji keseragaman kadar zat aktif tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular .....	37
Tabel IX.	Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5 .....	39
Tabel X.	Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	40
Tabel XI.	Jumlah propranolol HCl terdisolusi (%) dibandingkan persyaratan USP XXII .....	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Profil pelepasan sediaan lepas lambat.....	5
Gambar 2. Struktur propranolol HCl .....	10
Gambar 3. Struktur Eudragit L 100.....	11
Gambar 4. Struktur Avicel PH 101 .....	12
Gambar 5. Struktur polivinilpirolidon (PVP).....	12
Gambar 6. Skema pelepasan obat .....	14
Gambar 7. Skematika cara penelitian.....	21
Gambar 8. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan metanol.....	35
Gambar 9. Kurva baku propranolol HCl dalam larutan metanol .....	36
Gambar 10. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5 .....	38
Gambar 11. Kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5 .....	39
Gambar 12. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	40
Gambar 13. Kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.....	41
Gambar 14. Prosentase propranolol HCl terdisolusi dari tablet lepas lambat sebagai fungsi waktu.....	42
Gambar 15. Prosentase propranolol HCl terdisolusi dari tablet lepas lambat sebagai fungsi akar waktu .....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Uji sifat fisik granul.....	52
Lampiran 2	Uji sifat fisik tablet.....	54
Lampiran 3	Penetapan kadar zat aktif.....	57
Lampiran 4	Disolusi obat.....	58
Lampiran 5	Sertifikat analisis propranolol HCl.....	63
Lampiran 6	Sertifikat analisis eudragit L 100.....	64



# PELEPASAN PROPRANOLOL HCL DARI TABLET LEPAS LAMBAT MENGUNAKAN EUDRAGIT L 100 SEBAGAI MATRIKS EKSTRAGRANULAR

## INTISARI

Propranolol HCl merupakan obat antihipertensi dengan waktu paruh eliminasi yang pendek sehingga diperlukan pemberian obat secara berulang. Pada penelitian ini dievaluasi pengaruh variasi konsentrasi Eudragit L 100 terhadap profil pelepasan propranolol HCl dari tablet matriks secara *in vitro*. Tablet mengandung 80 mg propranolol HCl dengan konsentrasi Eudragit L 100 sebagai matriks yang digunakan yaitu 2,5 %, 5 %, 7,5 % and 10 %, dibuat menggunakan teknik granulasi basah secara ekstragranular. Uji sifat fisik granul yang dilakukan meliputi uji sifat alir, sudut diam dan pengetapan. Sedangkan uji sifat fisik tablet meliputi uji keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan keseragaman kadar zat aktif. Uji disolusi dilakukan dengan metode *paddle* menggunakan medium dapar HCl pH 1,5 selama 2 jam pertama dan medium dapar fosfat pH 6,8 untuk 6 jam berikutnya (900 ml) pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan 50 rpm. Seluruh formula tablet memenuhi persyaratan dalam uji sifat fisik granul dan tablet. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa keempat formula tablet tidak ada yang memenuhi persyaratan prosentase obat terdisolusi pada USP XXII yaitu, pada menit ke-90 adalah <30%, menit ke-240 antara 35-60% dan menit ke-480 antara 55-80%. Hasil berturut-turut dari keempat formula adalah 110,3 %, 110,2 %, 110,8 %, dan 90,39 % pada menit ke-90, 125,3 %, 119,3 %, 123,4 %, dan 102,17 %, pada menit ke-240, dan 117,6 %, 122,2 %, 121,0 %, dan 115,8 % pada menit ke-480. Profil pelepasan propranolol HCl dari tablet terjadi melalui mekanisme difusi.

**Kata kunci:** propranolol HCl, tablet lepas lambat, Eudragit L 100, pelepasan obat, matriks.



# **AN INVESTIGATION INTO THE EFFECT OF EUDRAGIT L 100 ON THE RELEASE OF PROPRANOLOL HCL FROM TABLET MATRICES BY EXTRAGRANULAR METHOD**

## **ABSTRACT**

Propranolol hydrochloride is an antihypertension agent that has a short biological half life so it is needed repeated drug regimen doses. In this study, attempts were made to evaluate the effect of various concentrations of Eudragit L 100 on the release profile of propranolol HCl from matrix-type tablets in vitro. Tablets containing 80 mg of propranolol HCl along with various amounts of Eudragit L 100 were prepared using the wet granulation technique by extragranular method which the matrix concentration were 2,5 %, 5 %, 7,5 % and 10 %. The physical characteristic tests for granules included fluidity test and compressibility test. Then, physical characteristic tests for tablets included uniformity of weight test, hardness, friability and the uniformity of active substance test. Dissolution test was done with paddle method by using a pH 1,5 HCl buffer medium for the first 2 hours and a pH 6,8 phosphate buffer medium for the next 6 hours of the study (900 ml) at  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  and stirring rate was 50 rpm. The entire of tablet formulas fulfilled the physical characteristics of granules and tablets. The results of dissolution test showed that all of the tablet formulas did not fulfil the USP requirements for drug release of propranolol HCl which at 90<sup>th</sup> minutes was less than 30%, 240<sup>th</sup> minutes between 35-60% and 480<sup>th</sup> minutes between 55-80%. The results of the fourth formulas were 110,3 %, 110,2 %, 110,8 %, and 90,39 % at 90<sup>th</sup> minutes, 125,3 %, 119,3 %, 123,4 %, and 102,17 %, at 240<sup>th</sup> minutes, and 117,6 %, 122,2 %, 121,0 %, and 115,8 % at 480<sup>th</sup> minutes. Propranolol HCl was released from tablet matrices by diffusion mechanism.

**Keywords:** propranolol HCl; sustained release tablet; Eudragit L 100; drug release; matrix.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Propranolol hidroklorida merupakan obat kardiovaskular golongan  $\beta$ -bloker yang bekerja terhadap reseptor non selektif ( $\beta_1$  dan  $\beta_2$ ), dengan menghambat respon stimulan adrenergik. Metabolit aktif dari propranolol adalah 4-hidroksi propranolol, yang mempunyai aktifitas sebagai  $\beta$ -bloker. Propranolol hidroklorida diabsorpsi dengan baik (90 %) dari saluran cerna, tetapi bioavailabilitas absolutnya rendah yaitu 30 % pada sediaan konvensional, serta mempunyai waktu paruh eliminasi yang pendek yakni 3-5 jam pada sediaan konvensional. Waktu paruh eliminasi yang cepat menyebabkan pemberian obat perlu dilakukan secara berulang (Sutriyo *et al*, 2004).

Pemberian obat secara berulang memiliki beberapa kerugian yaitu terjadi fluktuasi kadar obat, dan kurangnya kepatuhan pasien dalam meminum obat karena harus diminum beberapa kali dalam sehari. Padahal untuk menunjang keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis seperti hipertensi, diperlukan kadar terapi efektif yang konstan sepanjang waktu serta kepatuhan pasien. Solusi untuk permasalahan ini adalah suatu sediaan lepas lambat propranolol HCl yang diharapkan mampu menghasilkan kadar efektif obat yang tetap dan mengurangi resiko ketidakpatuhan pasien (Ansel *et al*, 1999).

Penelitian-penelitian sebelumnya telah menggunakan metode granulasi basah secara ekstragranular dan intragranular, kempa langsung dan mikroenkapsulasi untuk membuat sediaan tablet lepas lambat propranolol HCl (Sutriyo *et al.*, 2004). Penelitian yang dilakukan oleh Ibric *et al* (2003) mendapatkan konsentrasi optimal matriks Eudragit L 100 sebesar 5 % dengan kekerasan 60 N pada tablet lepas lambat aspirin.

Pada penelitian ini akan dilakukan pembuatan tablet matriks dengan menggunakan polimer Eudragit L 100 dengan konsentrasi 2,5 %, 5 %, 7,5 %, dan 10%. Tablet dibuat dengan zat aktif sebanyak 80 mg dengan metode granulasi basah secara ekstragranular. Pemilihan Eudragit L 100 sebagai matriks karena sifatnya yang tidak larut dalam air sehingga diharapkan dapat menghambat pelepasan obat dari sediaan lepas lambat propranolol HCl. Eudragit L 100 telah digunakan dalam

pembuatan sediaan lepas lambat obat yang larut air dan memiliki waktu paruh pendek.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka permasalahan yang akan diteliti dan dirumuskan dalam penelitian ini adalah:

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

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan:

1. Mengetahui profil pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular.
2. Mengetahui formula tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular yang memenuhi persyaratan uji disolusi.

### **D. Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat khususnya bagi penderita penyakit kardiovaskular dan praktisi kesehatan dalam memberikan terapi yang tepat sehingga tujuan terapi dapat tercapai.
2. Manfaat bagi industri farmasi diharapkan penelitian ini dapat menjadi alternatif metode pembuatan sediaan tablet yang memberikan keuntungan yang lebih besar.
3. Memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, sehingga hasil penelitian ini dapat menambah wawasan dan khasanah pengetahuan khususnya mengenai teknik formulasi tablet lepas lambat.

**BAB II**  
**STUDI PUSTAKA**  
**A. Tinjauan Pustaka**

**1. Sistem penghantaran obat terkontrol**

Sistem penghantaran obat dengan pelepasan terkontrol merupakan solusi bagi masalah pelepasan obat langsung ke organ target dan pengendalian laju pelepasan obat di tempat aksi. Sistem penghantaran obat tipe matriks merupakan salah satu alternatif untuk mengembangkan sistem pelepasan terkontrol (Khan, 2001).

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

Menurut Ansel *et al* (1999), keuntungan bentuk sediaan lepas lambat di antaranya:

a. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam plasma

Hal ini terjadi dengan pengendalian laju pelepasan obat sehingga dapat mengeliminasi timbulnya “puncak dan lembah” kadar obat dalam plasma.

b. Mengurangi frekuensi pemakaian obat

Hal ini terjadi karena produk lepas lambat dapat menghantarkan obat secara berkala dalam waktu tertentu sehingga frekuensi pemakaiannya lebih sedikit dibanding sediaan konvensional.

c. Meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien

Pasien akan lebih nyaman jika frekuensi pemakaian obat berkurang atau hanya 1 kali sehari.

d. Mengurangi efek samping

Hal ini terjadi karena kadar obat dalam plasma masih berada dalam rentang terapi dan tidak melampaui rentang toksik.

e. Mengurangi biaya perawatan kesehatan

Meskipun biaya awal pemakaian sediaan lepas lambat lebih tinggi dari sediaan konvensional, biaya perawatan keseluruhan lebih rendah karena meningkatnya efek terapi, menurunnya efek samping, dan berkurangnya waktu yang dibutuhkan oleh praktisi kesehatan untuk meracik obat dan memonitor pasien.

Sedangkan kerugian sediaan lepas lambat di antaranya adalah berkurangnya fleksibilitas dalam pengaturan dosis obat (regimen dosis) dan resiko terjadinya pelepasan obat yang tidak terkontrol (*dose dumping*) karena kegagalan teknologi yang digunakan.

## 2. Jenis – jenis sediaan lepas lambat

Menurut Ansel *et al* (1999) ada beberapa jenis sediaan lepas lambat yaitu:

a. *Modified – release*

Dalam beberapa tahun terakhir, istilah ini telah digunakan untuk menggambarkan bentuk sediaan yang melepaskan obat berdasarkan waktu dan lokasi yang didesain untuk mencapai tujuan terapi dan kenyamanan yang tidak dimiliki oleh sediaan konvensional. USP membedakan *modified-release* menjadi *extended-release* dan *delayed-release*.

b. *Extended-release* atau *prolonged-release*

Menurut FDA, sediaan *extended-release* atau *prolonged-release* merupakan sediaan yang dapat mengurangi frekuensi dosis pemakaian obat.

c. *Delayed-release*

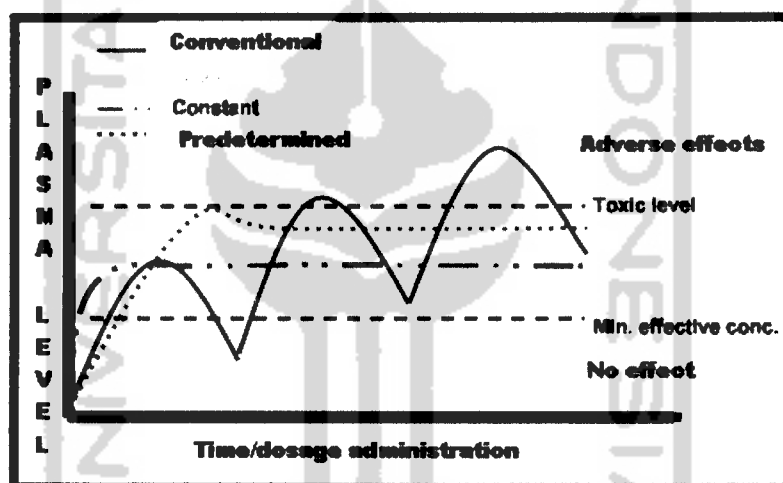
Sediaan *delayed-release* didesain untuk tidak segera melepaskan obat dari bentuk sediaan pada saat pemakaian. Hal ini dipengaruhi oleh waktu atau kondisi lingkungan, misalnya pH saluran cerna.

d. *Repeat action*

Sediaan ini biasanya terdiri dari 2 dosis tunggal yaitu yang pertama untuk pelepasan segera (*immediate release*) dan yang kedua untuk pelepasan yang tertunda (*delayed release*).

e. *Targeted release*

Pelepasan tertarget menggambarkan pelepasan obat langsung pada tempat absorpsi obat atau aksi obat atau bagian tertentu dari tubuh.



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

Obat-obat yang berpotensi dijadikan sediaan lepas lambat memiliki sifat-sifat sebagai berikut (Ansel *et al.*, 1999):

a. Memiliki laju absorpsi dan ekskresi yang optimal

Obat yang memiliki laju absorpsi dan ekskresi yang lambat tidak perlu dibuat menjadi sediaan lepas lambat karena sudah memiliki aksi yang lama. Sedangkan obat dengan waktu paruh eliminasi yang pendek (misal kurang dari 2 jam) tidak

berpotensi dijadikan sediaan lepas lambat karena diperlukan dosis yang terlalu besar untuk mencapai tujuan yang diinginkan.

b. Diabsorpsi di seluruh bagian saluran cerna

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

c. Diberikan dalam dosis yang relatif kecil

Obat dengan dosis tunggal yang besar tidak sesuai untuk sediaan lepas lambat karena diperlukan dosis tunggal yang terlalu besar bagi pasien untuk menjaga kadar terapeutik yang diperlama.

d. Memiliki batas keamanan yang baik

Parameter yang banyak digunakan untuk menyatakan batas keamanan obat adalah indeks terapi, yaitu dosis toksik median dibagi dosis efektif median. Untuk obat-obat yang sangat poten, indeks terapinya akan sangat sempit atau sangat kecil. Semakin lebar indeks terapi, maka obat akan semakin aman. Obat yang diberikan dalam dosis yang sangat kecil atau memiliki indeks terapi yang sangat sempit tidak dapat digunakan untuk formulasi sediaan lepas lambat karena terbatasnya teknologi sehingga tidak dapat mengontrol laju pelepasan obat dan adanya resiko *dose dumping* akibat kesalahan produk. Kesalahan pasien (misal mengunyah sediaan) juga dapat berakibat timbulnya efek toksik.

e. Digunakan untuk pengobatan kronis

Obat-obatan yang digunakan dalam pengobatan akut membutuhkan pengaturan dosis oleh ahli medis. Sedangkan sediaan lepas lambat tidak membutuhkannya sehingga sangat sesuai digunakan untuk pengobatan kronis.

### 3. Teknologi pembuatan sediaan lepas lambat oral

Secara umum, laju pelepasan obat dari bentuk sediaan padat dapat dimodifikasi dengan teknologi yaitu:

- a. dengan mengontrol masuknya cairan biologi melalui salut penghalang,

- b. mengontrol laju difusi obat dari bentuk sediaan; dan
- c. dengan reaksi atau interaksi kimiawi antara komponen obat atau pembawa farmasetiknya dengan cairan biologi organ target.

#### 4. Tablet Matriks

Salah satu pendekatan yang tidak begitu rumit untuk pembuatan bentuk sediaan lepas lambat meliputi kompresi langsung dari campuran obat, polimer dan bahan tambahan. Cara lain, campuran obat dan polimer dapat digranulasi sebelum dikempa. Pada tabel I terdapat contoh tiga golongan polimer yang digunakan untuk memformulasi tablet matriks, masing-masing golongan menunjukkan pendekatan yang berbeda ke konsep matriks. Golongan pertama terdiri dari polimer yang membentuk matriks hidrofob. Golongan kedua memperlihatkan bahan-bahan hidrofob dan dapat terkikis. Sedangkan golongan ketiga terdiri dari polimer yang membentuk matriks hidrofilik (Lachman *et al.*, 1986).

Tabel I. Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai matriks (Lachman *et al.*, 1986)

Karakteristik Matriks	Bahan
Hidrofob, inert	poli etilen, polivinilklorida, kopolimer metil akrilat, etilselulosa.
Hidrofob, dapat terkikis	malam carnauba, stearil alkohol, asam stearat, polietilen glikol, malam jarak, polietilenglikol monostearat, trigliserida.
Hidrofilik	metil selulosa, hidroksi etil selulosa, hidroksi propil metil selulosa, natrium karboksi metil selulosa, karboksipolimetilen, galaktomannosa, natrium alginat.

Proses yang digunakan dalam membuat formulasi untuk kompresi tergantung pada perbandingan polimer dan obat. Bila perbandingan obat dengan polimer tinggi maka digunakan metode granulasi basah. Namun bila dosis zat aktif obat yang digunakan rendah maka dapat digunakan metode kempa langsung atau granulasi kering. Selain itu pemilihan metode pembuatan tablet juga dipengaruhi oleh sifat fisika kimia zat aktif yang digunakan (Lachman *et al.*, 1986).

## 5. Tablet matriks hidrofilik

Menurut Ansel *et al* (1999), polimer selulosa hidrofil merupakan bahan yang biasa digunakan dalam sistem tablet matriks. Efektivitas dari sistem matriks hidrofil ini berdasarkan pada proses-proses yang meliputi: hidrasi polimer selulosa, pembentukan gel pada permukaan polimer, erosi tablet dan pelepasan obat yang berkesinambungan. Matriks hidrofil yang umum digunakan adalah Hidroksi metil selulosa (HPMC) yang merupakan serbuk yang mudah mengalir (*free flowing powder*): 6,5–10. HPMC tidak larut dalam air, pelarut organik, asam dingin dan basa encer. Gravitasi spesifik: 2,7–2,8. Tablet yang diformulasi dengan HPMC dapat dibuat dengan metode granulasi basah atau kempa langsung.

## 6. Tablet matriks hidrofobik

Etilselulosa merupakan salah satu matriks hidrofob yang telah dievaluasi untuk pelepasan diperlama pada obat-obat larut air seperti asetaminofen dan teofilin (Shaikh *et al.*, 1987 *cit* Khan, 2001 ) dan obat tidak larut air seperti ibuprofen dan indometasin (Khan and Zhu 1998b; 2001; Shaikh *et al.*, 1987b *cit* Khan, 2001). Konsentrasi polimer, rasio obat dengan polimer dan viskositas polimer dapat mempengaruhi laju pelepasan obat.

## 7. Metode pembuatan tablet

Menurut Lachman *et al* (1986), pembuatan granul tablet dapat dilakukan dengan salah satu atau kombinasi dari tiga metode berikut yaitu kempa langsung, granulasi kering dan granulasi basah.

### a. Kempa Langsung

Keuntungan metode kempa langsung di antaranya tenaga kerja yang diperlukan sedikit, proses kering, dan tahapan proses sedikit. Sedangkan keterbatasannya adalah:

- 1) Perbedaan ukuran partikel dan kerapatan *bulk* antara obat dengan pengisi dapat menimbulkan stratifikasi di antara granul, yang dapat menimbulkan tidak seragamnya isi obat dalam tablet.



- 2) Tidak dapat menggunakan obat dosis besar karena akan sulit dikempa.
- 3) Dalam beberapa keadaan, pengisi dapat berinteraksi dengan obat.
- 4) Karena kempa langsung keadaannya kering, aliran statik dapat terjadi pada obat selama pencampuran dan pemeriksaan rutin, yang mungkin dapat mencegah keseragaman distribusi obat dalam granul (Lachman *et al.*, 1986).

Peralatan dan prosedur yang digunakan pada kempa langsung pada dasarnya adalah pengayakan, pengadukan, dan pencampuran.

#### b. Granulasi kering

Keuntungan granulasi kering di antaranya dapat digunakan untuk obat berdosisi tinggi, peka terhadap panas, kelembaban atau keduanya. Banyak formulasi aspirin dan vitamin dibuat tablet dengan granulasi kering (Lachman *et al.*, 1986).

#### c. Granulasi basah

Granul dibuat dengan cara mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengempaan. Teknik ini membutuhkan larutan, suspensi atau bubur yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan ke campuran serbuk. Cara penambahan pengikat tergantung pada kelarutannya dan tergantung pada komponen campuran. Kelarutan bahan pengikat dapat mempengaruhi pemilihan metode yang akan dipakai, karena larutan itu harus mampu berdispersi dengan mudah ke dalam massa (Lachman *et al.*, 1986).

Gaya tegangan permukaan dan tekanan kapiler paling penting pada awal pembentukan granul serta kekuatannya. Bila cairan granul sudah ditambahkan, pencampuran dilanjutkan sampai dispersi yang merata dicapai dan semua bahan pengikat sudah bekerja. Lamanya waktu pencampuran tergantung pada sifat pembasahan dari campuran serbuk dan cairan granulasi serta pada efisiensi dari pengaduk (Lachman *et al.*, 1986).

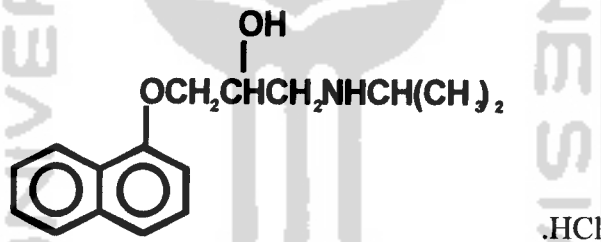
Proses pengayakan basah bertujuan untuk mengubah massa lembab menjadi kasar, gumpalan-gumpalan granul dengan melewati massa pada penggiling atau *oscillating granulator* yang dilengkapi dengan pengayak yang berlubang-lubang besar. Tujuannya agar granul lebih berkonsolidasi, meningkatkan kontak antar

partikel dan meningkatkan luas permukaan untuk memudahkan pengeringan. Pada proses pengeringan yang memegang peranan penting adalah ikatan antar partikel akibat penggabungan atau rekristalisasi dan gaya *van der Waals*. Setelah pengeringan, granul diayak kembali dengan ukuran ayakan tergantung pada alat penghancur yang digunakan dan ukuran tablet yang dipakai (Lachman *et al.*, 1986).

## 8. Monografi bahan

### a. Propranolol HCl

Propranolol HCl berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau dan suhu 24°. Koefisien partisi log P (oktanol/pH 7,4) yaitu 1,2. Kelarutannya adalah mudah larut dalam air dan etanol, sukar larut dalam kloroform dan praktis tidak larut dalam eter (Lund, 1994). Berat molekul 295,81. Stabilitas propranolol HCl yaitu paling stabil pada pH 3,0 dan mengalami perubahan dalam kondisi basa. Penyimpanannya di dalam wadah tertutup rapat (Boylan *et al.*, 1986). Dosis untuk sediaan *sustained release* adalah 80 mg dan 160 mg (Lund, 1994). Fungsi dalam formula sebagai zat aktif.



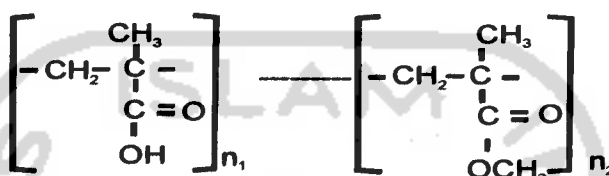
Gambar 2. Struktur Propranolol HCl (Anonim, 1994).



### b. Eudragit L 100

Polimer ini berupa serbuk putih dan memiliki rasa yang karakteristik. Ada beberapa jenis Eudragit yaitu Eudragit E, L dan S, RL dan RS, E30D, NE30D, L30D, L30D-55, L100 dan L100-55. Eudragit RL, RS dan NE merupakan polimer yang pelepasannya tidak tergantung pH saluran cerna. Sedangkan Eudragit L dan S

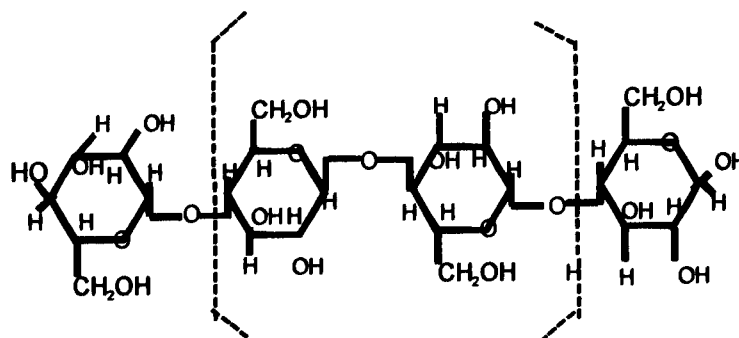
merupakan sistem polimer yang pelepasannya tergantung pH saluran cerna. Penyimpanan serbuk kering stabil pada suhu kamar. Inkompatibilitas terhadap magnesium stearat (Boylan *et al.*, 1986). Eudragit L 100 merupakan kopolimer anion dari asam metakrilat dan metil metakrilat. Perbandingan gugus karboksil bebas dengan ester yaitu 1:1. Larut dalam kondisi basa lemah hingga netral dan membentuk garam dengan basa. Biasa digunakan dalam penyalutan tablet sebagai polimer salut enterik (Al-Taani and Tashtoush, 2003). Fungsi dalam formula sebagai bahan matriks ekstragranular.



Gambar 3. Struktur Eudragit L 100 (Mathiowitz, 1999).

c. Avicel PH 101

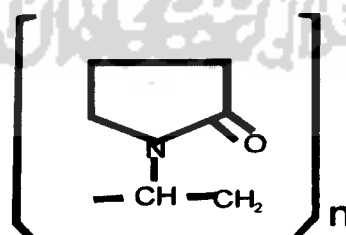
Avicel PH 101 berupa partikel granul kristal putih dan berpori, tidak berbau dan tidak berasa. Nama generik Avicel PH 101 adalah mikrokristalin selulose PH 101. Sinonimnya adalah selulose gel PH 101 dan selulose kristalin PH 101. Avicel PH 101 dapat berfungsi sebagai bahan pengisi tablet dan kapsul, bahan penghancur tablet, dan bahan pensuspensi atau pengemulsi. Berat jenis 0,28 g/cm<sup>3</sup>. Ukuran partikel rata-rata 100 µm. Kelarutannya adalah tidak larut dalam air, larutan asam dan pelarut organik, mudah larut dalam larutan garam hidroksida. Sifat Avicel PH 101 stabil dan higroskopis, aman dan dapat campur. Konsentrasi sebagai bahan pengisi tablet dengan metode granulasi basah antara 5-20 %. Penyimpanan dalam wadah tertutup rapat. Fungsi dalam formula sebagai bahan pengisi (*filler*) (Boylan *et al.*, 1986).



Gambar 4. Struktur Avicel PH 101 (Boylan *et al.*, 1986).

d. Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon (PVP) berupa serbuk putih hingga putih krim, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopis. Nama generik PVP adalah povidone. Sinonim PVP adalah polividon, povidon, kollidon, plasdon. PVP dapat berfungsi sebagai bahan pengikat tablet, bahan pensuspensi atau pengemulsi. Berat jenis 1,17-1,18 g/ml. Sifat fisik PVP yaitu higroskopis dan mudah menyerap lembab pada kelembaban relatif yang rendah. Kelarutannya adalah sangat larut dalam air hingga 60 %, larut dalam pelarut organik, termasuk monohidrat (etanol, metanol) dan polihidrat alkohol, asam, ester, keton, metilenklorida, kloroform, etilen diklorida, butilamin, piridin dan trietanolamin. Tidak larut dalam eter, hidrokarbon, karbon tetraklorida, etil asetat, dan minyak mineral. Konsentrasi PVP sebagai bahan pengikat adalah larutan 0,5-5 %. Penyimpanan pada wadah tertutup rapat. Fungsi dalam formula sebagai bahan pengikat (*binder*) (Boylan *et al.*, 1986).



Gambar 5. Struktur PVP ( $C_6H_9NO$ )<sub>n</sub> (Boylan *et al.*, 1986).

e. Aerosil

Aerosil ( $\text{SiO}_2$ ) berupa serbuk putih, amorf, ringan, berbentuk *finest* dengan ukuran partikel 12-16 nm. Sinonim dari aerosil adalah *Silica, Colloidal Anhydrous (Ph.Eur.)*, *Colloidal Silicon Dioxide (USP/NF)*, *Hochdisperses Siliciumdioxid (DAB)*, *Colloidal Anhydrous Silica (BP)*, *Light Anhydrous Silicic Acid (JP)*, *fumed silica*, *Cab-O-Sil*, dan *Syloid*. Aerosil dapat berfungsi sebagai glidan, *disintegrant*, zat *anti caking*, *suspending agent*, meningkatkan keseragaman bobot dan meningkatkan kekerasan tablet. Luas permukaan spesifik yaitu  $200 \text{ m}^2/\text{g}$ . Sifat alir aerosil yaitu mudah mengalir. Konsentrasi sebagai bahan glidan yaitu 0,2-1,0 % (Anonim, 2004). Penyimpanan di dalam wadah tertutup rapat karena sifatnya higroskopis. Fungsi dalam formula sebagai bahan glidan (Boylan *et al.*, 1986).

f. Talk

Talk berupa serbuk putih hingga putih keabuan, tidak berbau, sangat halus. Nama generik talk adalah *Talc*. Sinonim talk adalah *French chalk*, *stearite*, *soapstone*, *talcum*, *purified talc*. Talk dapat berfungsi sebagai lubrikan, glidan dan zat *anti caking*, *anti adhesif*. Formula empiris yaitu  $\text{Mg}_6 (\text{Si}_2\text{O}_5)_4 (\text{OH})_4$ . Density (*tapping*) yaitu  $48-62,5 \text{ lb}/\text{ft}^3$ . pH talk yaitu 6,5-10. Kelarutan yaitu tidak larut dalam air, pelarut organik, asam dingin dan basa encer. Konsentrasi talk sebagai lubrikan yaitu 1-4 %. Penyimpanan stabil dalam wadah tertutup rapat. Fungsi dalam formula sebagai lubrikan (Boylan *et al.*, 1986).

## 9. Disolusi

a. Tinjauan umum disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Secara sederhana, disolusi adalah proses zat padat melarut. Secara prinsip, proses ini dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut (Syukri, 2002).

b. Faktor yang mempengaruhi laju disolusi

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

1) Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat

Sifat-sifat fisikokimia dari obat yang mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi serta ukuran partikel. Sifat-sifat fisikokimia lain seperti kekentalan serta keterbasahan berperan pada permasalahan yang umum dalam disolusi dalam hal terbentuknya flokulasi, flotasi dan aglomerasi.

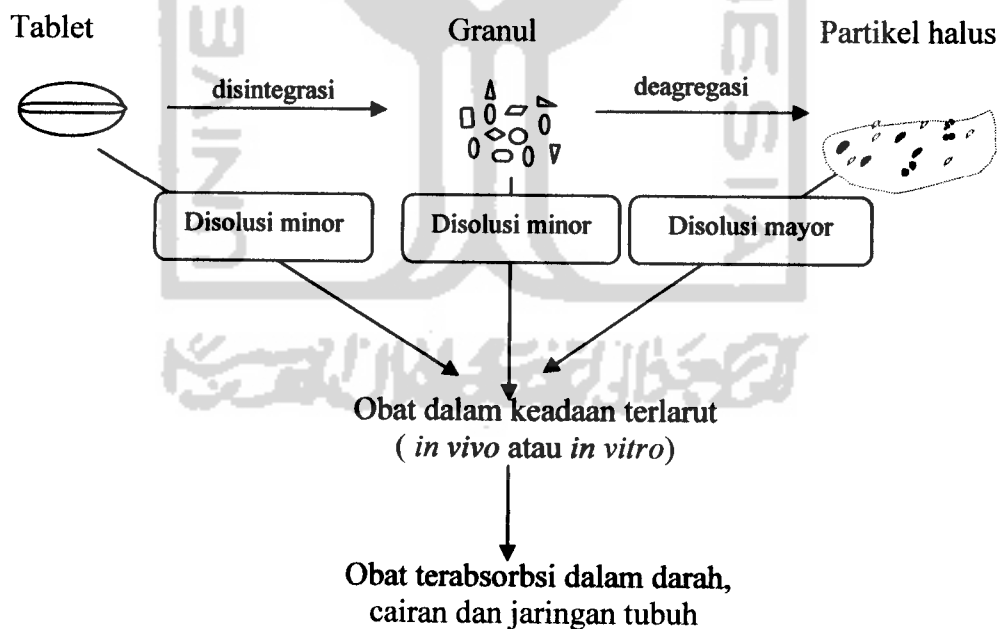
2) Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan

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

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

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

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



Gambar 6. Skema pelepasan obat (Wagner, 1971).

Pada umumnya produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses (gambar 6). Proses tersebut meliputi (1) disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat; (2) pelarutan obat dalam media *aqueous*; (3) absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik (Shargel and Yu, 1999).

Dari gambar 6, dapat disimpulkan bahwa ada dua kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan. Bahan berkhasiat dari sediaan padat tersebut pertama-tama harus melarut, sesudah itu barulah obat yang berada dalam larutan melewati membran saluran cerna. Obat yang larut baik dalam air akan melarut cepat, obat akan berdifusi secara pasif atau transport aktif, kelarutan obat merupakan pembatas kecepatan absorpsi melalui membran saluran cerna (Banakar, 1992).

### c. Persamaan Disolusi

Laju disolusi merupakan kecepatan melarutnya obat dari bentuk sediaan yang ditunjukkan dengan laju pelepasan obat dari bentuk sediaan setelah kontak dengan medium tertentu sebagai fungsi waktu (Abdou, 1989). Disolusi dari suatu partikel obat dikontrol oleh beberapa sifat fisika-kimia, kebiasaan kristal, ukuran partikel, kelarutan, luas permukaan, dan sifat-sifat pembasahan (Lachman *et al.*, 1986).

Noyes dan Whitney menyatakan bahwa laju pelarutan merupakan jumlah zat yang terlarut dari bentuk sediaan padat dalam medium tertentu sebagai fungsi waktu, dengan persamaan sebagai berikut (Martin *et al.*, 1983):

$$\frac{dC}{dt} = kS (C_s - C_t) \dots\dots\dots (1)$$

Dengan  $\frac{dC}{dt}$  = jumlah zat padat yang terlarut tiap satuan waktu,  $k$  = tetapan kecepatan pelarutan,  $S$  = luas permukaan efektif,  $C_s$  = kadar zat pada keadaan jenuh, dan  $C_t$  = kadar zat dalam medium pada saat  $t$ .

Persamaan tersebut menyatakan bahwa tetapnya luas permukaan dan konstannya suhu, menyebabkan kecepatan pelarutan tergantung dari gradien konsentrasi antara konsentrasi larutan jenuh dan konsentrasi pada waktu  $t$  (Voigt, 1984). Persamaan Noyes-Whitney menunjukkan bahwa pelarutan obat dalam suatu medium

dipengaruhi oleh karakteristik fisikokimia obat, formulasi dan pelarutnya (Shargel dan Yu, 1999).

Mekanisme pelarutan dapat diterangkan dengan teori *film* (Nerst), dalam hal ini diasumsikan bahwa partikel zat padat yang terlarut terselubungi oleh lapisan yang berasal dari pelarutnya dengan ketebalan tertentu. Teori ini merupakan hukum Fick pertama dengan persamaan matematikanya sebagai berikut (Martin *et al.*, 1983):

$$J = -D \frac{dc}{dx} \dots\dots\dots (2)$$

Dengan  $J$  = jumlah bahan yang berdifusi secara tegak lurus persatuan waktu dan satuan luas,  $D$  = koefisien difusi dari penetran,  $C$  = konsentrasi,  $X$  = jarak dari pergerakan tegak lurus terhadap permukaan batas.

Teori ini juga menyatakan bahwa adanya lapisan film antara partikel obat dengan medium. Bila bahan ini dimasukkan ke dalam medium cair dan kemudian diaduk, maka bahan padat tersebut akan larut ke dalam medium (Martin *et al.*, 1983).

Kondisi *sink* merupakan salah satu parameter yang perlu diperhatikan selama uji disolusi, atau dengan kata lain  $C_s \gg C$ . Kondisi *sink* adalah kondisi di mana konsentrasi larutan jenuh atau volumenya di dalam medium berlebih sehingga menyebabkan zat padat melarut terus-menerus (Shargel dan Yu, 1999).

Pada uji disolusi, apabila terjadi kondisi sink maka persamaan disolusi dapat disederhanakan menjadi:

$$\frac{dC}{dt} = kSC_s \dots\dots\dots (3)$$

dengan  $S$  = luas permukaan padatan,  $k$  = karakteristik zat pada temperatur konstan dalam pelarut tertentu,  $C_s$  = konsentrasi larutan jenuh.

#### d. Karakteristik pelepasan sediaan lepas lambat

##### 1) Evaluasi karakteristik pelepasan

Pelepasan bahan aktif dari sediaan di dalam saluran cerna dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologi yaitu kekuatan mekanis dari organ pencernaan, volume, komposisi, pH, tegangan permukaan dan viskositas cairan cerna. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian terhadap sifat-sifat pelepasan *in vitro* dalam kondisi yang



sedapat mungkin sama dengan pelepasan *in vivo*. Untuk mencapai konsentrasi stabil dalam darah perlu dibuat sediaan lepas lambat yang laju pelepasannya tergantung pH. Oleh karena itu, pelepasan bahan aktif obat harus dievaluasi pada berbagai tingkatan pH, misalnya 1,2; 4,0; dan 6,8, yang dapat mewakili variasi pH di dalam saluran cerna. Untuk mengantisipasi variasi kecepatan motilitas saluran cerna, diperlukan juga variasi kecepatan putaran alat disolusi (lebih dari 2 tingkatan variasi misal 50, 100 dan 200 rpm dengan alat dayung) pada pH yang tepat. Diperlukan juga penelitian untuk mengantisipasi pengaruh proses pembasahan, kekuatan ion dan komposisi medium uji. Juga diperlukan uji disolusi dengan menggunakan alat disolusi yang berbeda (Anonim, 1988).

## 2) Spesifikasi uji disolusi

Spesifikasi untuk uji disolusi harus dibuat untuk mengendalikan kualitas sediaan lepas lambat. Pada dasarnya, diperlukan uji disolusi yang dapat memprediksi profil kadar obat dalam darah setepat mungkin. Untuk itu perlu dibuat spesifikasi yang meliputi waktu sampling dan jumlah obat yang dilepaskan agar didapatkan profil pelepasan yang setepat mungkin. Rentang perubahan jumlah pelepasan obat yang dapat diterima tergantung pada efek laju pelepasan pada fase absorpsi atau sifat farmakodinamik (rentang terapi, toksisitas atau efek samping). Oleh karena itu, berdasarkan hubungan antara laju pelepasan dan konsentrasi darah atau efek farmakologi maka rentang yang dapat diterima harus dibuat dalam batasan yang tidak menimbulkan perubahan besar pada konsentrasi plasma atau pada efikasi klinis. Batasan toleransi yang sempit dimaksudkan untuk mengurangi variasi dalam pelepasan obat yang memberikan efek klinis yang stabil. Jika hubungan antara laju pelepasan dan konsentrasi darah tidak jelas, atau data yang tersedia tidak memadai untuk membuktikan hubungan ini maka akan terjadi kesulitan dalam membuat spesifikasi yang rasional (Anonim, 1988).

### 3) Uji kontrol

#### a) *In-proses* (jika perlu)

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

#### b) Produk akhir

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

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

#### a) Tes 1:

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

#### b) Tes 2:

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

## B. Landasan Teori

Propranolol HCl adalah obat golongan  $\beta$ -bloker adrenergic yang digunakan secara luas pada penyakit kardiovaskular, terutama pada hipertensi primer dan sekunder, angina pektoris, aritmia ventrikular, dan sebagainya. Penggabungan propranolol HCl dengan matriks tablet yang mengandung polimer yang sesuai dapat membentuk formulasi lepas lambat, yang mampu melepaskan obat dalam jangka waktu yang lama (Mortazavi and Aboofazeli, 2003). Salah satu polimer yang dapat digunakan sebagai matriks adalah Eudragit L 100.

Sistem polimer Eudragit sesuai untuk pembuatan pellet, mikrotablet, granul, kristal padat dan sediaan lepas lambat lainnya. Matriks Eudragit menghasilkan bentuk sediaan dengan sifat mekanis yang baik dan mengontrol difusi zat aktif yang dilepaskan melalui pori dan *channel*. Pelepasan zat aktif dari struktur matriks sering terjadi secara proporsional pada akar waktu, yaitu kenaikan yang cukup tinggi pada awal diikuti dengan slope yang landai. Pada beberapa kasus, jenis dan kuantitas polimetakrilat yang digunakan menentukan pola pelepasan sediaan akhir. Derajat anion Eudragit L dan Eudragit S menghasilkan sistem pH-dependen untuk mencapai profil pelepasan linear atau keseimbangan kelarutan obat yang tergantung pH.

## C. Hipotesis

Eudragit L 100 dapat memperlambat laju pelepasan propranolol HCl dari tablet lepas lambat yang dibuat dengan metode granulasi basah secara ekstragranular. Semakin tinggi konsentrasi Eudragit L 100 yang ditambahkan pada sediaan maka akan semakin memenuhi persyaratan uji disolusi.

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Bahan dan Alat

##### 1. Bahan

Bahan yang dibutuhkan adalah propranolol HCl (Tranzo Pharm, derajat farmasetis) diperoleh dari Dexa Medica, Eudragit L 100 (Röhm Pharm GmbH, derajat farmasetis) diperoleh dari Kalbe Farma, Avicel PH 101 (derajat farmasetis), PVP (derajat farmasetis), KCl (derajat farmasetis), HCl (derajat farmasetis),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (derajat farmasetis), NaOH (derajat farmasetis), talk (derajat farmasetis), aerosil (derajat farmasetis), metanol (teknis) dan aquades (Laboratorium Teknologi Farmasi FMIPA UII, teknis).

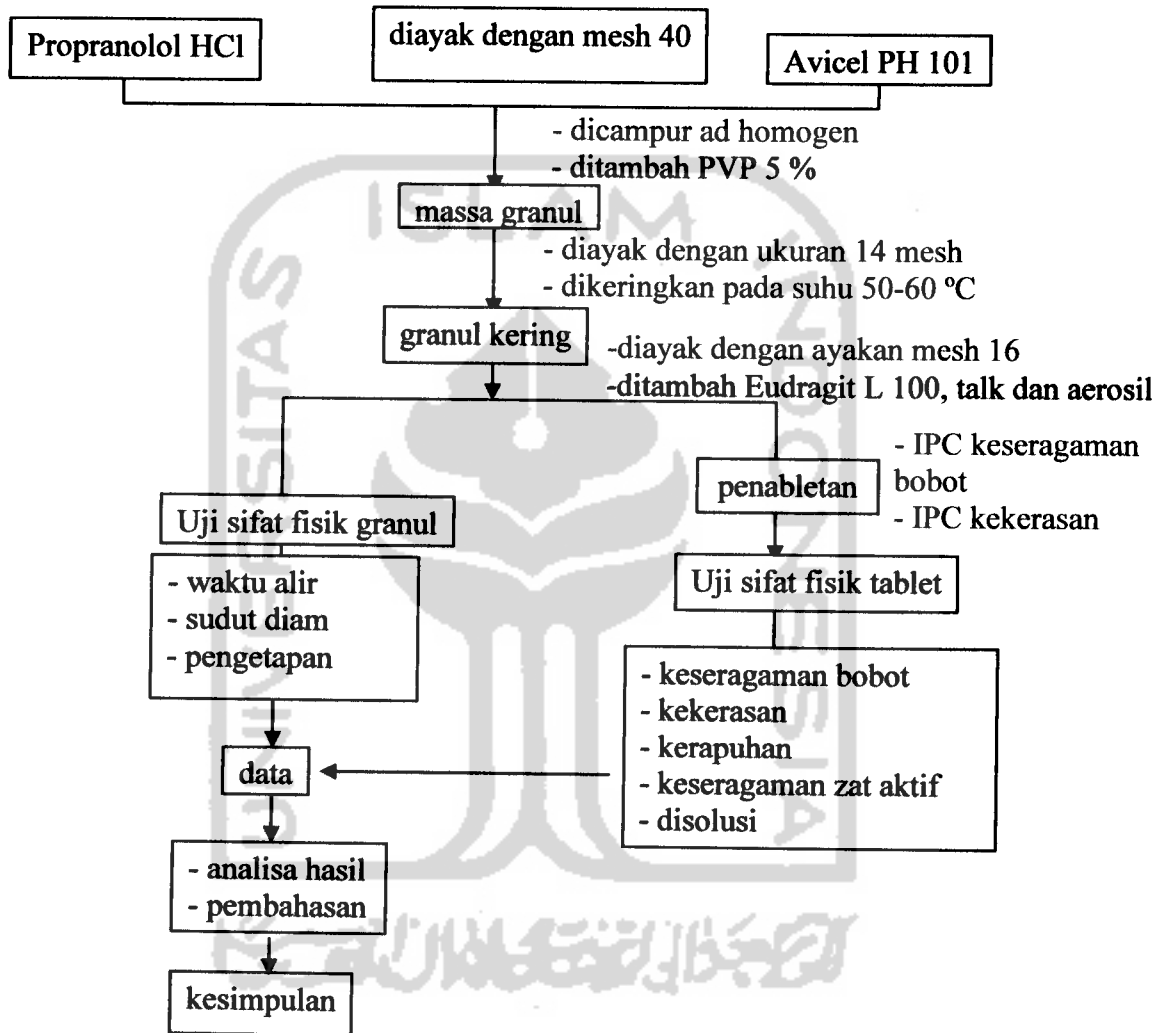
##### 2. Alat

Alat yang dibutuhkan adalah mesin tablet *single punch* (Korsch EK-0), seperangkat alat disolusi tipe dayung (Erweka DT 700), spektrofotometer UV (Hitachi U-2810), alat uji kerapuhan (Erweka TA-200), timbangan analitik (Mettler Toledo Dragon 204), *hardness tester* (Vanguard YD-2), pH meter (WTW), ayakan granul nomor 14, 16 dan 40 mesh, oven, stopwatch, *motorized tapping device*, *vacuum cleaner*, alat uji sifat alir metode corong diameter 10 cm, alat uji sudut diam model penyangga tetap diameter 5 cm, mortir, stamper, dan alat-alat gelas.

## B. Cara Penelitian

### 1. Skematika cara penelitian

Skema jalannya penelitian pembuatan tablet lepas lambat propranolol HCl secara ekstragranular dapat dilihat pada gambar 7:



Gambar 7. Skematika cara penelitian.

## 2. Formula

Tabel II. Formula tablet lepas lambat propranolol HCl

Bahan (mg)	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Propranolol HCl	80	80	80	80
Eudragit L 100	6,25	12,5	18,75	25
Avicel PH 101	146,25	140	133,75	127,5
Larutan PVP 5%	7,5	7,5	7,5	7,5
Aerosil	2,5	2,5	2,5	2,5
Talk	7,5	7,5	7,5	7,5
Total	250	250	250	250

Keterangan :

- Formula I : Konsentrasi Eudragit L 100 2,5 %  
 Formula II : Konsentrasi Eudragit L 100 5 %  
 Formula III : Konsentrasi Eudragit L 100 7,5 %  
 Formula IV : Konsentrasi Eudragit L 100 10 %

## 3. Pembuatan sediaan

Pembuatan sediaan lepas lambat propranolol HCl dalam matriks Eudragit L 100 dilakukan dengan metode granulasi basah dengan konsentrasi 2,5 %; 5 %; 7,5 %; 10 %. Sebelum pembuatan tablet, semua bahan diayak melewati ayakan 40 mesh untuk mendapatkan partikel yang seragam. Propranolol HCl dicampur homogen dengan bahan pembantu yang tergabung dalam fasa internal yaitu Avicel PH 101 (serbuk), kemudian ditambah larutan pengikat PVP 5 % sampai terbentuk massa yang elastis sebanyak 40 ml, diayak dengan pengayak 14 mesh, dikeringkan pada suhu 50-60 °C 24 jam, diayak kembali dengan pengayak 16 mesh. Setelah dicampur homogen dengan fasa eksternal yang terdiri dari Eudragit L 100 berbagai konsentrasi, talk yang sudah digerus terlebih dahulu dan aerosil yang telah diayak dengan ayakan 40 mesh, massa granul dicetak menjadi tablet dengan bobot tablet 250 mg.

## 4. Penabletan

Pembuatan tablet menggunakan mesin tablet *single punch* dengan diameter 1,1 mm. Bobot tablet diatur sekitar 250 mg dan kekerasan tablet sekitar 7 kg. Proses penabletan dilakukan dengan mengontrol bobot dan

kekerasan tablet karena bobot menentukan kadar propranolol HCl dalam tablet dan kekerasan akan mempengaruhi kecepatan disolusinya.

## 5. Uji kualitas granul

### a. Uji waktu alir granul dan sudut diam

Pengujian dilakukan menggunakan 75 gram granul yang ditimbang dan dimasukkan secara perlahan-lahan ke dalam corong yang ditutup pada ujungnya, lalu dibuka dan dibiarkan granul mengalir. Waktu alir dihitung mulai tutup dibuka sampai seluruh granul mengalir. Granul yang mengalir ditampung pada suatu penyangga untuk diukur sudut diamnya.

### b. Pengetapan

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

## 6. Uji kualitas tablet

### a. Uji keseragaman bobot

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

### b. Uji kerapuhan tablet

Dua puluh tablet dibersihkan dari debu, ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam alat uji kerapuhan. Alat diputar pada kecepatan 25 rpm selama 4 menit dan alat tersebut akan menjatuhkan tablet sejauh 6 inci setiap putaran. Seluruh tablet dikeluarkan, dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Dihitung kehilangan bobot dalam persentase (Lachman *et al.*, 1986).

### c. Uji kekerasan tablet

Sebuah tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dan secara otomatis akan menentukan kekerasan tablet yang hasilnya dapat dilihat dari angka yang muncul pada alat tersebut.

## 7. Uji keseragaman kadar zat aktif

### a. Pembuatan larutan stok

Dibuat larutan stok propranolol HCl kadar 1 mg/ml dalam medium metanol dengan cara ditimbang secara seksama kurang lebih 25 mg propranolol HCl dan dilarutkan dalam metanol sampai 25 ml dengan labu takar 25 ml, dari larutan tersebut diambil 1 ml, diencerkan lagi dengan metanol sampai 25 ml dalam labu takar 25 ml hingga diperoleh kadar 40 µg/ml.

### b. Penetapan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl ditentukan terhadap propranolol HCl dalam metanol dengan kadar larutan stok sebesar 40 µg/ml, Serapan diamati menggunakan spektrofotometri UV pada *range* 200-300 nm.

### c. Pembuatan kurva baku

Dari larutan stok dibuat seri kadar 12, 16, 20, 24, 28, 32 dan 36 µg/ml dengan mengambil 1,5 ml; 2,0 ml; 2,5 ml; 3,0 ml; 3,5 ml; 4,25 ml dan 4,75 ml. Seri kadar diencerkan dengan metanol dalam labu takar 5 ml sampai volumenya tepat. Selanjutnya larutan dengan berbagai kadar tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimumnya. Hubungan antara kadar dan serapan dibuat kurva dan persamaan dengan garis regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl dalam tablet dengan medium metanol.

### d. Uji keseragaman kadar zat aktif

Dua puluh tablet propranolol HCl digerus homogen dan ditimbang saksama setara dengan 20 mg propranolol HCl (62,5 mg serbuk), dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml lalu dilarutkan dengan metanol hingga 10,0 ml. Larutan sebanyak 0,1 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml dan diencerkan dengan metanol hingga 10,0 ml. Kemudian diukur serapan pada panjang gelombang maksimum propranolol HCl dalam larutan metanol (Anonim, 1995a).

Larutan baku pembanding propranolol HCl dibuat dengan menimbang saksama 20 mg serbuk propranolol HCl, dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml kemudian dilarutkan dengan metanol hingga 10,0 ml. Larutan sebanyak 0,1 ml dimasukkan ke dalam labu ukur 10,0 ml lalu diencerkan dengan metanol hingga



10,0 ml. Kemudian diukur serapan pada panjang gelombang maksimum propranolol HCl dalam larutan metanol (Anonim, 1995a).

## 8. Pembuatan larutan medium disolusi

### a. Pembuatan larutan medium dapar HCl pH 1,5

Dicampur 250,0 ml KCl 0,2 M dengan 207 ml HCl 0,2 N dan diencerkan dengan aquadest sampai 1000 ml dalam labu takar 1 liter, diaduk dan dicek pH-nya. Jika pH lebih dari 1,5 ditambah larutan HCl bertetes-tetes hingga pH 1,5. Jika pH kurang dari 1,5 maka ditambah aquadest sampai pH 1,5 (Anonim, 1979).

Larutan KCl 0,2 M dibuat dengan cara melarutkan 14,911 gram KCl dalam air bebas CO<sub>2</sub> hingga 1 liter, sedangkan larutan HCl 0,2 N dibuat dengan cara melarutkan 7,293 gram HCl dalam air hingga 1 liter (Anonim, 1979).

### b. Pembuatan larutan medium dapar fosfat pH 6,8

Dicampur 250,0 ml KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2 M dengan 112 ml NaOH 0,2 N dan diencerkan dengan aquadest sampai 1000 ml dalam labu takar 1 liter, diaduk dan dicek pH-nya. Jika pH kurang dari 6,8 ditambah larutan NaOH 0,2 N bertetes-tetes hingga pH 6,8. Jika pH lebih dari 6,8 maka larutan dibuat kembali (Anonim, 1979).

Larutan KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2 M dibuat dengan cara melarutkan 27,218 gram KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> dalam air bebas CO<sub>2</sub> hingga 1 liter, sedangkan larutan NaOH 0,2 N dibuat dengan cara melarutkan 8,001 gram NaOH dalam air hingga 1 liter (Anonim, 1979).

## 9. Uji disolusi tablet

### a. Pembuatan larutan stok medium dapar HCl pH 1,5

Dibuat larutan stok propranolol HCl kadar 1 mg/ml dalam medium dapar HCl pH 1,5 dengan cara ditimbang secara seksama kurang lebih 100 mg propranolol HCl dan dilarutkan dalam dapar HCl pH 1,5 sampai 100 ml dengan labu takar 100 ml.

### b. Pembuatan larutan stok medium dapar fosfat pH 6,8

Dibuat larutan stok propranolol HCl kadar 1 mg/ml dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dengan cara ditimbang secara seksama kurang lebih 100 mg

propranolol HCl dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 6,8 sampai 100 ml dengan labu takar 100 ml.

c. Penetapan panjang gelombang maksimum

Panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl ditentukan terhadap propranolol HCl dalam dapar HCl pH 1,5 dan dapar fosfat pH 6,8 dengan kadar larutan stok sebesar 1000 µg/ml, dari larutan tersebut diambil 1 ml, diencerkan lagi dengan masing-masing dapar sampai 25 ml dalam labu takar 25 ml hingga diperoleh kadar 40 µg/ml. Serapan diamati menggunakan spektrofotometri UV pada *range* 200–350 nm.

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

Dari larutan stok dibuat seri kadar 16, 20, 24,28, 32, 36 dan 40 µg/ml dengan mengambil 0,4 ml; 0,5 ml; 0,6 ml; 0,7 ml; 0,8 ml; 0,9 ml dan 1 ml. Seri kadar diencerkan dengan dapar HCl pH 1,5 dalam labu takar 25 ml sampai volumenya tepat. Selanjutnya larutan dengan berbagai kadar tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimumnya. Hubungan antara kadar dan serapan dibuat kurva dan persamaan dengan garis regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl hasil disolusi dalam medium dapar HCl pH 1,5.

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

Dari larutan stok dibuat seri kadar 20, 24,28, 32, 36, 40 dan 44 µg/ml dengan mengambil 0,5 ml; 0,6 ml; 0,7 ml; 0,8 ml; 0,9 ml; 1,0 ml dan 1,1 ml. Seri kadar diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,8 dalam labu takar 25 ml sampai volumenya tepat. Selanjutnya larutan dengan berbagai kadar tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimumnya. Hubungan antara kadar dan serapan dibuat kurva dan persamaan dengan garis regresi linier, persamaan kurva baku digunakan untuk menentukan kadar propranolol HCl hasil disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

f. Penetapan disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl

Disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl mengacu pada monografi "*Propranolol Hidroklorida Extended Release Capsule*", yang tercantum dalam USP XXIII. Kecepatan disolusi propranolol HCl ditetapkan dengan

menggunakan alat 2 atau metode dayung. Disolusi dilakukan dengan cara sebagai berikut:

Tablet propranolol HCl dimasukkan dalam labu disolusi dan dibiarkan tenggelam ke dasar labu sebelum diaduk. Uji disolusi dilakukan dalam medium disolusi 900 ml dapar HCl pH 1,5 pada suhu  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan putaran pengadukan 50 rpm. Uji disolusi dalam medium dapar HCl dilakukan selama 2 jam dengan pengambilan sampel setelah 15 menit, 30 menit, 1 jam, 1,5 jam dan 2 jam dengan volume 5,0 ml setiap kali pengambilan sampel, volume medium diganti dengan larutan medium baru dengan volume dan suhu yang sama. Setelah 2 jam, medium disolusi diganti dengan 900 ml larutan dapar fosfat pH 6,8. Pengambilan sampel dilakukan kembali sebanyak 5 ml pada medium ini selama 8 jam dengan pengambilan sampel setelah 4 jam, 6 jam dan 8 jam. Volume medium diganti dengan larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan volume dan suhu yang sama. Masing-masing sampel (cuplikan) yang diperoleh ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimal dari propranolol HCl. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku masing-masing medium sehingga harga kadar propranolol HCl diperoleh. Kadar masing-masing cuplikan dikoreksi karena terjadinya pengenceran pada waktu pencuplikan (Anonim, 1995b).

### C. Analisis Hasil

Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan parameter dari Farmakope Indonesia Edisi III (Anonim, 1979) dan Farmakope Indonesia Edisi IV (Anonim, 1995a) dan USP XXII (Anonim, 1990).

#### 1. Parameter uji sifat fisik granul

##### a. Waktu alir

Sifat alir granul bagus jika mempunyai waktu alir tidak lebih dari 10 detik (Fassihi dan Kanfer, 1986).

b. Sudut diam

Granul atau serbuk akan mengalir dengan baik jika mempunyai sudut diam antara  $25^{\circ} - 40^{\circ}$  (Wadke dan Jacobson, 1980).

c. Pengetapan

Granul atau serbuk dengan indeks pengetapan kurang dari 20 % mempunyai sifat alir yang baik (Fudholi, 2001).

## 2. Parameter uji sifat fisik tablet

a. Keseragaman bobot

$$CV (\%) = \frac{SD}{X} \times 100 \% \dots\dots\dots (4)$$

CV = koefisien variasi; SD = simpangan baku; X = harga purata

Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (Anonim, 1979).

Tabel III. Persyaratan uji keseragaman bobot tablet (Anonim, 1979)

Bobot rata-rata (mg)	Penyimpangan bobot rata-rata (%)	
	A	B
<25	15	30
26 – 150	10	20
151 – 300	7,5	15
>300	5	10

b. Kerapuhan tablet

$$\text{Kerapuhan} = \frac{W1 - W2}{W1} \times 100 \% \dots\dots\dots (5)$$

Keterangan: W1 = berat tablet awal; W2 = berat tablet sesudah

Harga kerapuhan yang dapat diterima adalah kurang dari 0,8 % (Lachman *et al.*, 1986).

## c. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet yang digunakan pada tablet ini adalah antara 6-8 kg.

## d. Keseragaman kadar zat aktif

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{A_{\text{sampel}}}{A_{\text{pembanding}}} \times \frac{C_{\text{pembanding}}(\mu\text{g/ml})}{C_{\text{sampel}}(\mu\text{g/ml})} \times 100\% \dots\dots (6)$$

Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV (Anonim, 1995a), syarat keseragaman kadar zat aktif untuk propranolol HCl adalah tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket.

## e. Disolusi tablet

Data disolusi dari tiap-tiap formula dibuat kurva hubungan antara:

- 1) Jumlah propranolol HCl terdisolusi (%) dan waktu
- 2) Jumlah propranolol HCl terdisolusi (%) dan akar waktu

Hasil disolusi yang diperoleh dibandingkan dengan persyaratan USP XXII (Anonim, 1990). Persyaratan disolusi sediaan lepas lambat propranolol HCl dengan pengaduk dayung menurut USP XXII (Anonim, 1990) adalah sebagai berikut:

Tabel IV. Jumlah persentase propranolol HCl terdisolusi

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

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN



Granul dan tablet yang dihasilkan dengan penambahan Eudragit L 100 pada keempat formula berwarna putih. Pada tablet formula I, II dan III diperoleh tablet yang utuh, sedangkan pada formula IV terdapat tablet yang mengalami *capping*. Hal ini dapat disebabkan oleh bahan pengikat yang tidak tepat atau tidak cukup dan jumlah *fines* yang berlebihan sehingga luas permukaan *fines* yang cukup besar menyebabkan pada permukaan *fines* banyak terdapat udara yang terabsorpsi dimana udara ini akan terjebak diantara granul-granul massa cetak sewaktu pencetakan berlangsung, baru setelah tekanan dihilangkan udara ini akan mendesak keluar.

### A. Uji Sifat Fisik Granul Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl

Uji sifat fisik granul akan mempengaruhi keseragaman bobot tablet dan pada akhirnya dapat mempengaruhi keseragaman kandungan zat aktif. Uji sifat fisik granul meliputi uji waktu alir, sudut diam, dan pengetapan. Hasil uji sifat fisik granul dapat dilihat pada tabel V.

Tabel V. Hasil uji sifat fisik granul tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular

Uji granul	FORMULA			
	I	II	III	IV
Waktu alir (detik)	$4,94 \pm 0,15$	$4,46 \pm 0,05$	$5,68 \pm 0,15$	$6,41 \pm 0,40$
Sudut diam (°)	$31,40 \pm 1,24$	$31,94 \pm 1,06$	$32,26 \pm 0,74$	$30,01 \pm 1,73$
Pengetapan (%)	$12,2 \pm 1,30$	$13 \pm 1,22$	$12,8 \pm 1,30$	$16,2 \pm 1,30$

Keterangan :

Formula I : Konsentrasi Eudragit L 100 2,5 %

Formula II : Konsentrasi Eudragit L 100 5 %

Formula III : Konsentrasi Eudragit L 100 7,5 %

Formula IV : Konsentrasi Eudragit L 100 10 %

- Uji dilakukan dengan 5 x replikasi

## 1. Uji waktu alir

Pemeriksaan waktu alir granul akan mempengaruhi keseragaman bobot pada saat pencetakan tablet dan pada akhirnya dapat mempengaruhi keseragaman kadar zat aktif. Hasil uji waktu alir menunjukkan bahwa waktu alir mengalami kenaikan dari formula I sampai formula IV. Hal ini disebabkan semakin banyaknya serbuk Eudragit L 100 yang ditambahkan sebagai matriks secara ekstragranular. Kecilnya ukuran serbuk Eudragit L 100 mengakibatkan kontak antar partikel menjadi lebih luas dan kemungkinan adanya gaya elektrostatis yang besar sehingga granul sukar mengalir. Semakin tinggi kadar Eudragit L 100 semakin kecil sudut kontak granul, maka adhesivitas terhadap alat ukur sifat alir dan kohesivitas semakin tinggi.

Uji ini termasuk uji sifat alir secara langsung. Semakin cepat kemampuan granul mengalir maka semakin baik sifat alirnya. Pada tabel V terlihat waktu alir untuk keempat formula kurang dari 10 detik. Menurut Guyot, suatu serbuk atau granul dikatakan memiliki waktu alir yang baik jika untuk 100 gram granul dapat mengalir kurang dari 10 detik, dan granul akan mengalami kesulitan dalam proses fabrikasi bila granul tersebut memiliki waktu alir lebih dari 10 detik (Fudholi, 1982). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa granul pada formula I sampai formula IV, mempunyai sifat yang cukup baik untuk dilakukan penabletan. Pada penelitian granul diayak sebanyak 2 kali dengan menggunakan ayakan yang mempunyai ukuran berbeda yaitu 14 mesh dan 16 mesh sehingga dihasilkan distribusi granul yang terkontrol dan granul dapat mengalir lebih cepat.

## 2. Uji sudut diam

Uji sudut diam merupakan salah satu bagian dari uji sifat alir granul. Sudut diam yang lebih kecil atau sama dengan  $30^\circ$  biasanya menunjukkan bahan dapat mengalir bebas, sedangkan bila sudut diam lebih besar atau sama dengan  $40^\circ$  maka sifat alirnya kurang baik (Lachman *et al.*, 1986). Semakin kecil sudut diam granul maka kecepatan alirnya semakin baik.

Sudut diam granul dipengaruhi oleh banyak faktor, yaitu bentuk dan ukuran granul serta kelembaban granul. Semakin kecil ukuran granul menyebabkan sudut diam semakin besar. Selain itu jika granul semakin lembab, maka sudut diamnya akan menjadi besar dan waktu alirnya menjadi lambat.

Hasil uji sudut diam dengan menggunakan 75 gram granul menunjukkan sudut diam yang semakin meningkat dari formulasi I sampai formula III karena semakin banyaknya jumlah Eudragit L 100 yang ditambahkan, namun sudut diam menurun pada formula IV. Hal ini mungkin disebabkan karena granul formula I, II dan III lebih lembab dibandingkan granul formula IV. Namun, dapat disimpulkan bahwa sudut diam granul pada formula I sampai formula IV memenuhi persyaratan untuk dilakukan penabletan.

### **3. Uji pengetapan**

Uji ini termasuk uji sifat alir secara tidak langsung. Besar kecilnya indeks pengetapan ditentukan oleh bagaimana granul dapat mengisi ruang antar partikel dan memampat secara lebih rapat setelah terjadinya getaran.

Hasil pengukuran waktu alir granul dapat dilihat pada tabel V. Hasil uji sudut diam dengan menggunakan 75 gram granul menunjukkan persen pengetapan yang semakin meningkat dari formulasi I sampai formula IV karena semakin banyaknya jumlah Eudragit L 100 yang ditambahkan sehingga semakin banyak jumlah partikel kecil atau *fines*. Faktor penyebab yang lain mungkin adalah bentuk granul yang dihasilkan tidak *sferis* sehingga mengalami kesulitan untuk mengisi ruang antar partikel setelah pengetapan. Granul memiliki sifat alir yang baik bila indeks pengetapan kurang dari 20 % sehingga dapat disimpulkan bahwa granul pada formula I sampai formula IV memenuhi persyaratan untuk dilakukan penabletan.

Harga indeks pengetapan yang kecil menunjukkan bahwa granul dapat menata diri dengan baik sehingga pada pengetapan tidak memberikan penurunan volume yang besar. Dengan data sifat alir dan kompresibilitas diperkirakan tablet yang dihasilkan akan semakin tidak kompak dengan meningkatnya kadar Eudragit L 100.

### **B. Uji Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Propranolol HCl**

Pemeriksaan sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl meliputi keseragaman bobot, kekerasan, dan kerapuhan. Hasil uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl disajikan pada tabel VI.



Tabel VI. Hasil uji sifat fisik tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular

Parameter	X ± SD			
	I	II	III	IV
Keseragaman bobot (mg)	253,85 ± 3,678	251,6 ± 2,922	253,4 ± 1,356	255,55 ± 1,83
Kekerasan (kg)	7,485 ± 0,851	6,558 ± 0,973	8,209 ± 0,520	7,69 ± 0,782
Kerapuhan (%)	0,269 ± 0,25	0,577 ± 0,22	0,579 ± 0,299	0,461 ± 0,194

Keterangan :

Formula I : Konsentrasi Eudragit L 100 2,5 %

Formula II : Konsentrasi Eudragit L 100 5 %

Formula III : Konsentrasi Eudragit L100 7,5 %

Formula IV : Konsentrasi Eudragit L 100 10 %

- Uji keseragaman bobot dilakukan dengan 20 x replikasi
- Uji kekerasan tablet dilakukan dengan 10 x replikasi
- Uji kerapuhan dilakukan dengan 5 x replikasi

### 1. Uji keseragaman bobot tablet

Dari hasil penelitian dapat dilihat pada tabel VI bahwa keseragaman bobot tablet mengalami kenaikan pada formula IV. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh sifat alir granul dan konsentrasi Eudragit L 100 yang ditambahkan. Granul dengan sifat alir yang baik akan mudah mengalir pada saat penabletan sehingga diperoleh bobot tablet yang seragam. Eudragit L 100 memiliki partikel yang kecil dan tidak sferis sehingga semakin banyak konsentrasinya dalam formula maka akan dapat mengisi ruang antar granul sehingga massa tablet menjadi bertambah.

Proses penabletan dilakukan dengan mempertahankan bobot tablet dan kekerasan tablet. Hasil uji keseragaman bobot tablet dari 20 tablet yang ditimbang satu persatu ternyata telah memenuhi persyaratan menurut Farmakope Indonesia Edisi IV (Anonim, 1995a), yaitu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 7,5 %, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 15 %, untuk bobot tablet antara 151 sampai 300 mg. Sedangkan tablet yang dibuat dalam penelitian bobotnya 250 mg. Keseragaman bobot ini dapat diperoleh karena sifat alir granul yang digunakan cukup baik dan karena adanya pengontrolan bobot tablet selama proses pencetakan tablet.

## 2. Uji kekerasan tablet

Uji kekerasan tablet bertujuan untuk mengamati kekuatan tablet. Kekerasan tablet berkaitan dengan kekuatan fisiknya terhadap gangguan mekanis saat pengemasan, penyimpanan, dan distribusi. Kekerasan tablet juga dapat menggambarkan kemampuannya terdisintegrasi di dalam medium disolusi. Kekerasan tablet yang ideal adalah konstan. Hal ini dapat dicapai dengan proses pengaturan pada *punch* dan *die* sebelum proses penabletan. Dari hasil penelitian dapat dilihat pada tabel VI bahwa kekerasan tablet mengalami penurunan pada formula II dan kenaikan pada formula IV. Hal ini masih terjadi meskipun telah dilakukan pengontrolan kekerasan setiap pencetakan 20 tablet. Hal ini mungkin disebabkan oleh partikel Eudragit L 100 yang tidak terdistribusi merata sehingga mengisi ruang antar granul yang menyebabkan tablet kurang keras pada formula II sedangkan pada formula III kemungkinan zat pengikat PVP 5 % yang ditambahkan terlalu banyak sehingga tablet menjadi lebih keras.

Dari hasil penelitian diperoleh bahwa kekerasan tablet yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan yaitu antara 4-8 kg. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet antara lain kompresibilitas bahan, tekanan kompresi mesin pencetak tablet, partikel *fines* dan jumlah bahan pengikat yang digunakan. Semakin banyak bahan pengikat yang digunakan maka tablet akan menjadi lebih keras.

## 3. Uji kerapuhan tablet

Dari hasil uji kerapuhan tablet yang dicantumkan pada tabel VI menunjukkan kerapuhan tablet mengalami kenaikan pada formula II, III dan IV. Hal ini dapat disebabkan oleh konsentrasi Eudragit L 100 yang digunakan. Eudragit L 100 yang berupa partikel *fines* menyebabkan adanya rongga-rongga dalam tablet sehingga mengurangi ikatan yang kompak pada tablet setelah pengempaan. Hal ini menyebabkan tablet menjadi rapuh jika ada guncangan.

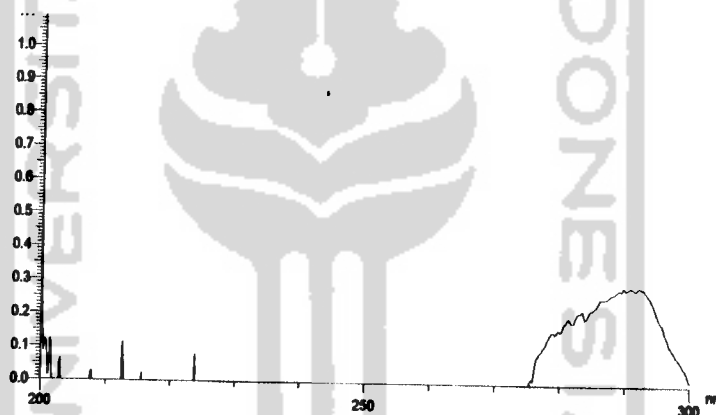
Kerapuhan tablet dipengaruhi oleh kekerasan tablet. Semakin tinggi kekerasan tablet maka kerapuhannya semakin rendah. Formula II dengan kekerasan yang kurang menyebabkan tablet menjadi lebih rapuh. Namun pada formula III dengan kekerasan yang besar juga menghasilkan tablet yang rapuh. Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor konsentrasi Eudragit L 100 yang cukup tinggi. Dari data

kerapuhan pada tabel VI, dapat dilihat bahwa tablet cukup memenuhi syarat kerapuhan tablet yaitu kurang dari 1 %. Semakin tinggi kadar Eudragit L 100, ukuran granul semakin kecil, kompresibilitas semakin buruk, sehingga dihasilkan tablet yang tidak keras dan rapuh.

### C. Uji Keseragaman Kadar Zat Aktif Tablet Lepas Lambat Propranolol

#### 1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Panjang gelombang serapan maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorbansi yang maksimum. Tujuan mengukur pada panjang gelombang maksimum adalah agar diperoleh kepekaan analisis yang maksimal. Pengukuran panjang gelombang propranolol HCl dilakukan dengan spektrofotometer pada kisaran 200-300 nm.



Gambar 8. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan metanol.

Pada penelitian ini diperoleh panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam larutan metanol yaitu 290 nm seperti yang terlihat pada gambar 8.

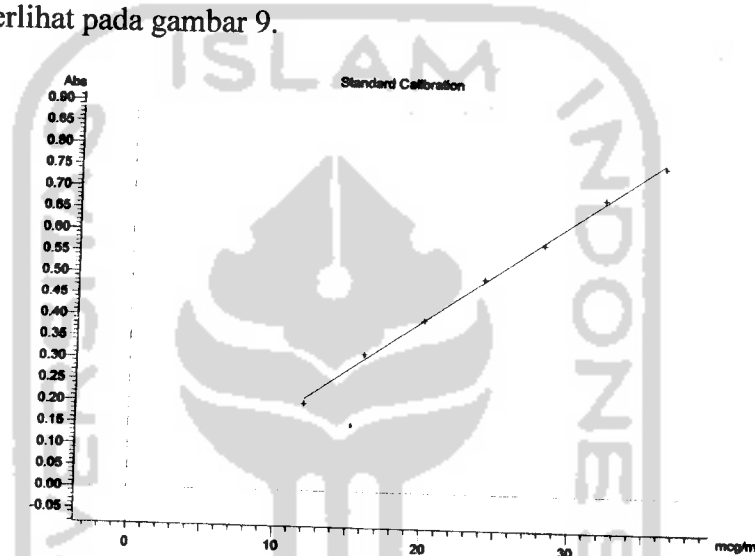
#### 2. Pembuatan kurva baku

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

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

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

Dari hasil tabel VII kemudian dibuat kurva konsentrasi versus absorbansi seperti yang terlihat pada gambar 9.



Gambar 9. Kurva baku propranolol HCl dalam larutan metanol.

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

### 3. Uji keseragaman kadar zat aktif

Uji keseragaman kadar zat aktif dimaksudkan untuk menjamin homogenitas campuran bahan aktif dan bahan tambahan yang bertanggung jawab terhadap keseragaman dosis dan keamanan pemakaian sediaan tablet. Hasil uji keseragaman kadar zat aktif diperoleh hasil sebagai berikut:

Tabel VIII. Hasil uji keseragaman kadar zat aktif tablet lepas lambat propranolol HCl dengan Eudragit L 100 sebagai matriks ekstragranular

Uji keseragaman kadar zat aktif	Formula			
	I	II	III	IV
Kadar propranolol HCl (%)	97,51 ± 1,41	98,23 ± 1,23	99,87 ± 2,43	96,22 ± 1,81

Keterangan :

Formula I : Konsentrasi Eudragit L 100 2,5 %

Formula II : Konsentrasi Eudragit L 100 5 %

Formula III : Konsentrasi Eudragit L 100 7,5 %

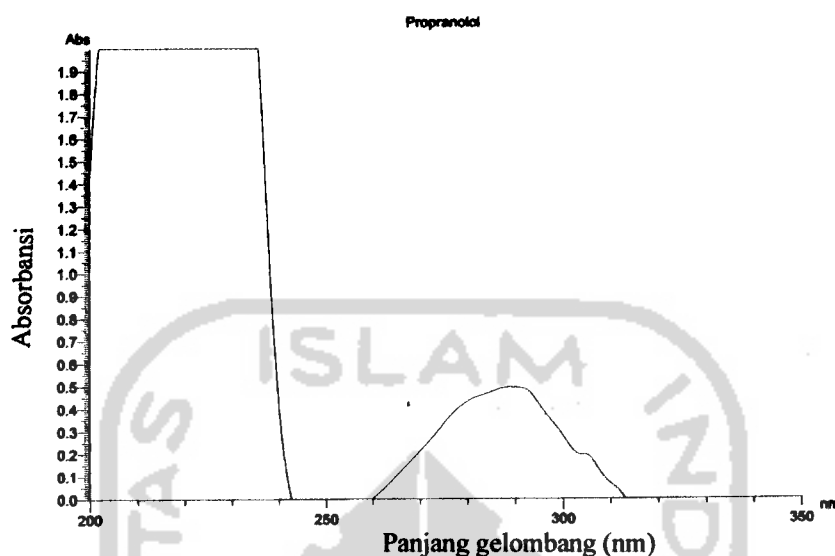
Formula IV : Konsentrasi Eudragit L 100 10 %

- Uji dilakukan dengan 5 x replikasi

Hasil uji keseragaman kadar zat aktif tablet dari 5 kali replikasi menunjukkan bahwa kandungan zat aktif telah memenuhi syarat keseragaman kadar sesuai Farmakope Indonesia Edisi IV (1995a), yaitu kadar yang diperoleh tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % dari jumlah yang tertera pada etiket. Dari hasil yang didapatkan penetapan kadar semakin meningkat dengan semakin banyaknya jumlah Eudragit L 100 yang ditambahkan, namun pada formula IV terjadi penurunan kadar propranolol HCl. Hal ini mungkin disebabkan semakin banyaknya partikel kecil yang menyebabkan terjadinya variasi zat aktif dalam tablet. Namun hasil uji penetapan kadar untuk semua formula memenuhi persyaratan kadar tablet.

## D. Disolusi Obat

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



Gambar 10. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5.

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

Panjang gelombang serapan maksimal diperoleh dengan mengukur serbuk propranolol HCl dengan kadar 40  $\mu\text{g/ml}$  dengan menggunakan spektrofotometer UV. Larutan dibuat dengan melarutkan serbuk propranolol HCl di dalam media disolusi dapar HCl pH 1,5. Pengukuran panjang gelombang propranolol HCl dilakukan dengan spektrofotometer pada kisaran 200-350 nm sehingga panjang gelombang serapan maksimal yang diperoleh adalah 289 nm seperti terlihat pada gambar 10.

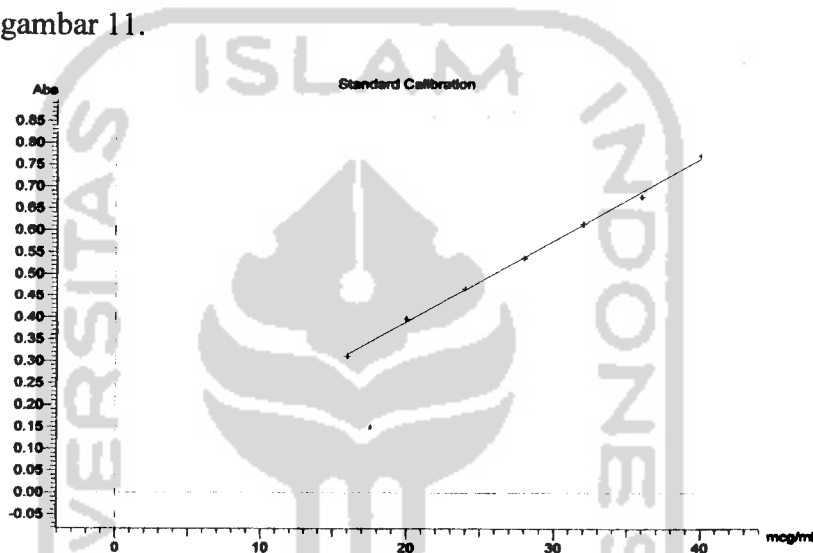
### 2. Pembuatan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5

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

Tabel IX. Hasil absorbansi penetapan kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5

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

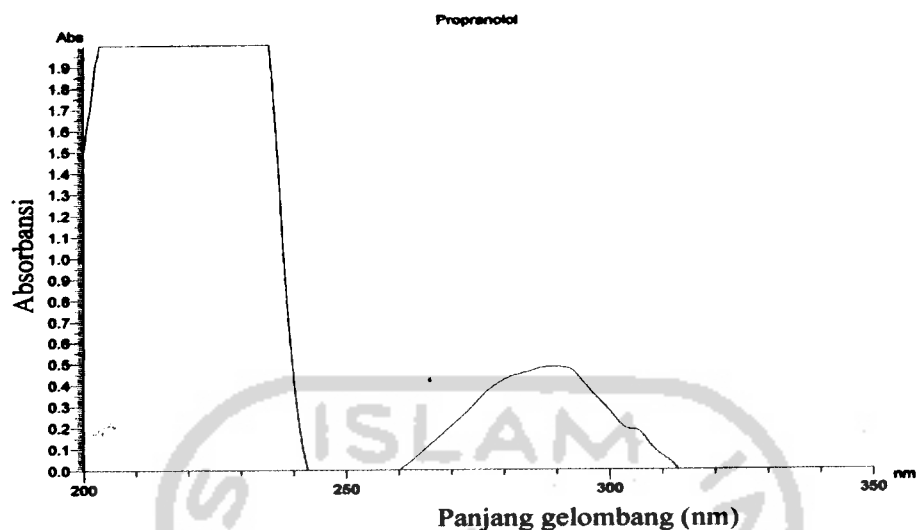
Dari hasil tabel IX dibuat kurva konsentrasi versus absorbansi seperti yang terlihat pada gambar 11.



Gambar 11. Kurva baku propranolol HCl dalam medium dapar HCl pH 1,5.

Dari hasil plot kadar dan absorbansi didapatkan persamaan kurva baku  $y = 0,019x + 0,018$  dengan nilai  $r = 0,9991$ . Persamaan yang didapat akan digunakan untuk menghitung hasil uji disolusi tablet lepas lambat propranolol HCl dengan menggunakan Eudragit L 100 sebagai matriks secara ekstragranular dalam medium asam.

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



Gambar 12. Kurva panjang gelombang serapan maksimum propranolol HCl dalam medium dapar fosfat pH 6,8.

Panjang gelombang serapan maksimal diperoleh dengan mengukur absorbansi propranolol HCl dengan kadar 40  $\mu\text{g/ml}$  menggunakan spektrofotometer UV. Larutan dibuat dengan melarutkan serbuk propranolol HCl dalam media disolusi dapar fosfat pH 6,8. Pengukuran panjang gelombang propranolol HCl dilakukan dengan spektrofotometer pada kisaran 200-350 nm sehingga panjang gelombang serapan maksimal yang diperoleh adalah 289 nm seperti terlihat pada gambar 12.

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

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

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

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



Tabel XI. Jumlah propranolol HCl terdisolusi (%) dibandingkan persyaratan USP XXII (Anonim, 1990)

Waktu (menit)	Propranolol HCl terdisolusi (%)				Syarat
	FI	FII	FIII	FIV	
15	93,61	107,4	104,2	29,45	-
30	105,9	111,7	109,5	41,45	-
60	109,9	110,8	111,6	90,62	-
90	110,3	110,2	110,8	90,39	<30
120	112,6	109,2	111,7	99,06	-
240	125,3	119,3	123,4	102,17	35-60
360	130,5	125,8	120,8	108,4	-
480	117,6	122,2	121,0	115,8	55-80

Keterangan :

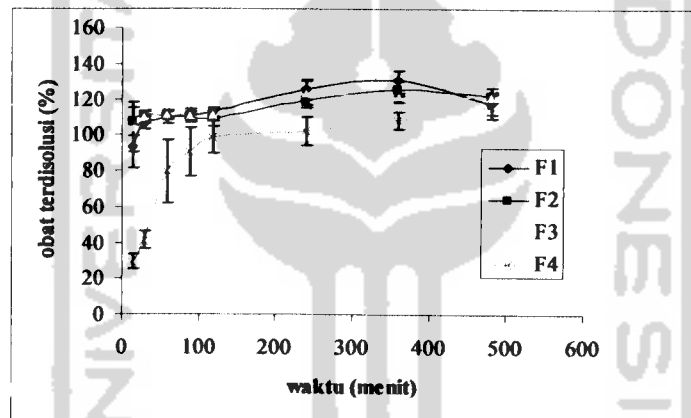
Formula I : Konsentrasi Eudragit L 100 2,5 %

Formula II : Konsentrasi Eudragit L 100 5 %

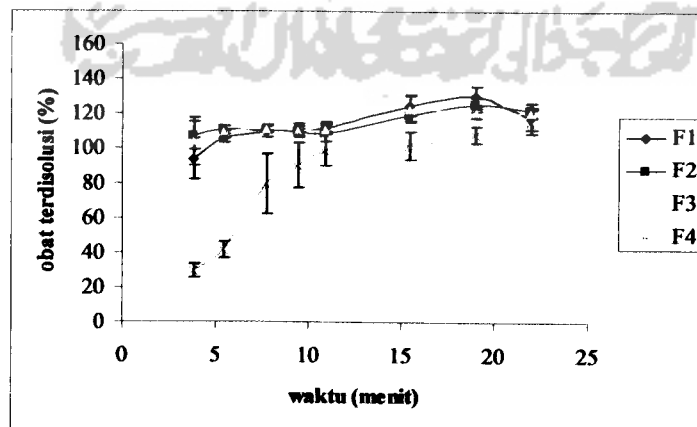
Formula III : Konsentrasi Eudragit L 100 7,5 %

Formula IV : Konsentrasi Eudragit L 100 10 %

- Uji dilakukan dengan 5 x replikasi



Gambar 14. Prosentase propranolol HCl terdisolusi dari tablet lepas lambat sebagai fungsi waktu.



Gambar 15. Prosentase propranolol HCl terdisolusi dari tablet lepas lambat sebagai fungsi akar waktu.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Taani, B.M., and Tashtoush, B.M., 2003, Effect of Microenvironment pH of Swellable and Erodable Buffered Matrices on the Release Characteristics of Diclofenac Sodium, *AAPS PharmSciTech.*, 4 (3):1, available at <http://www.pharmscitech.org> (diakses 2 Mei 2006).
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 7, 744, 748, 753, 755.
- Anonim, 1988, *Guidelines for The Design and Evaluation of Oral Prolonged Release Dosage Forms by Ministry of Health and Welfare*, Japan, available at [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/CR-new.PDF](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/CR-new.PDF), (diakses 23 Oktober 2005).
- Anonim, 1990, *The United States Pharmacopeia USP XXII*, United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, 1175-1177.
- Anonim, 1992, *Quality of Prolonged Release Oral Solid Dosage Forms*, 167-174, available at <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3aq19aen.pdf> (diakses 23 Oktober 2005).
- Anonim, 1995a, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 710.
- Anonim, 1995b, *USP DI, Chemistry and Compendial Requirements*, Vol III, Fifteenth Edition, Rand McNally, Massachusetts, 284, 398.
- Anonim, 1997, *FDA Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*, CDER, Rockville, MD, available at <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm> (diakses 23 Oktober 2005).
- Ansel, H.C., Allen, L.V., and Popovich, N.G., 1999, Modified release dosage forms and drug delivery systems. In: *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 229-243.
- Banakar, U.V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Vol 49, Marcel Dekker, Inc, New York, 2.
- Boylan, C. J., Cooper, J., Chowhan, Z. T., Lund, W., Wade, A., Weir, R. F., Yates, B. J., 1986, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, The Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, USA and England, 53-55, 173-175, 234-239, 321-324.

- Mathiowitz, E., 1999, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol II, John Wiley & Sons, USA, 675, 678.
- Mehvar, R., and Brocks, D.R., 2001, Stereospecific Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Beta-Adrenergic Blockers in Humans, *J.Pharm.Pharmaceut.Sci.*, 4 (2): 185-200, available at [http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4\(2\)/R.Mehvar/betablockers.htm](http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS4(2)/R.Mehvar/betablockers.htm) (diakses 22 Juli 2005).
- Mortazavi, S.A., and Aboofazeli, R., 2003, An Investigation into the Effect of Carbopols on the Release of Propranolol HCl from Tablet Matrices, *Iran.J.Pharm.R.*, 23-27, available at <http://www.jpr-online.htm>, (diakses 8 Mei 2005).
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1988, *Biofarmasetika dan Farmokokinetika Terapan*, diterjemahkan oleh Fasich dan Siti Sjamsiah, Airlangga University Press, Surabaya, 86, 97.
- Sutriyo, Djajadisastra, J., Novitasari, A., 2004, Mikroenkapsulasi propranolol HCl dengan penyalut etil selulosa menggunakan metoda penguapan pelarut, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1 (2): 93.
- Sutriyo, Joshita, D., Indah, R., 2005, Perbandingan pelepasan propranolol HCl dari matriks kitosan, etil selulosa dan HPMC, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2 (3): 152-153.
- Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, Universitas Islam Indonesia Press, Yogyakarta, 31-32, 36-38.
- Voigt, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh: Soendari Noerono Soewandhi, UGM Press, Jogjakarta.
- Wadke, H.A., Jacobson, H., 1980, Preformulation Testing in Lieberman, H.A., and Lachman (Editors), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, Inc, New York, 45-48.
- Wagner, J.G., 1971, *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, 190-196.

## Lampiran 1

## UJI SIFAT FISIK GRANUL

## 1. WAKTU ALIR (granul 75 gram)

Formula	t (detik)					X <sub>±</sub> SD
	Replikasi					
	1	2	3	4	5	
F1	4,96	5,16	4,76	4,92	4,89	4,938 ± 0,14
F2	4,41	4,40	4,48	4,46	4,53	4,456 ± 0,05
F3	5,53	5,68	5,61	5,93	5,66	5,682 ± 0,15
F4	7,10	6,37	6,33	6,08	6,18	6,412 ± 0,40

## 2. SUDUT DIAM (Tan α = h/r)

Rep	Formula 1 (2,5%)				Formula 2 (5%)			
	h (cm)	r (cm)	Tan α	α	h (cm)	r (cm)	Tan α	α
1	4,2	6,38	0,66	33,38	3,8	6,10	0,62	31,92
2	3,9	6,40	0,61	31,36	3,9	6,18	0,63	32,28
3	3,8	6,58	0,58	30,03	3,8	6,15	0,62	31,71
4	3,8	6,38	0,60	30,80	4,0	6,08	0,66	33,36
5	3,9	6,38	0,61	31,46	3,7	6,30	0,59	30,43
X	31,403				31,939			
SD	1,242				1,058			

Rep	Formula 3 (7,5%)				Formula 4 (10%)			
	h (cm)	r (cm)	Tan α	α	h (cm)	r (cm)	Tan α	α
1	4,2	6,88	0,61	31,42	4,1	6,83	0,60	31,00
2	4,2	6,70	0,63	32,08	4,0	6,83	0,59	30,37
3	4,1	6,33	0,65	32,95	4,1	6,53	0,63	32,14
4	4,1	6,63	0,62	31,75	3,6	6,80	0,53	27,90
5	4,4	6,75	0,65	33,10	3,7	6,78	0,55	28,64
X	32,261				30,010			
SD	0,737				1,732			

h = tinggi

r = jari-jari

## Lampiran 2

## UJI SIFAT FISIK TABLET

## 1. KESERAGAMAN BOBOT

Replikasi	Formula			
	I	II	III	IV
1	257	251	256	253
2	250	254	253	257
3	251	253	254	257
4	253	254	253	252
5	251	251	250	254
6	252	255	254	255
7	254	250	253	255
8	255	254	255	252
9	257	255	252	255
10	257	253	253	256
11	248	252	255	256
12	248	251	253	254
13	254	252	254	254
14	260	245	252	257
15	247	246	253	257
16	254	246	255	257
17	257	252	253	258
18	259	250	252	258
19	257	255	253	257
20	256	253	255	257
X	253,9	251,6	253,4	255,6
Y	272,9	270,5	272,4	274,7
Z	234,8	232,7	234,4	236,4
SD	3,678	2,922	1,356	1,83
CV (%)	1,449	1,161	0,535	0,716

X= Bobot rata-rata

Y = Batas atas 7,5% dari bobot rata-rata

Z = Batas bawah 7,5% dari bobot rata-rata



Lanjutan (lampiran 2)

## 3. KERAPUHAN TABLET

Formula		Wo	Wt	Kerapuhan (%)	X ± SD
F1	1	5,004	4,989	0,2998	0,27 ± 0,25
	2	4,974	4,940	0,6836	
	3	4,986	4,977	0,1805	
	4	4,971	4,969	0,0402	
	5	4,980	4,973	0,1406	
F2	1	5,029	5,008	0,4176	0,58 ± 0,22
	2	5,128	5,083	0,8775	
	3	5,086	5,064	0,4326	
	4	5,079	5,041	0,7482	
	5	5,115	5,094	0,4106	
F3	1	5,207	5,169	0,7298	0,58 ± 0,3
	2	5,235	5,203	0,6113	
	3	5,199	5,187	0,2308	
	4	5,214	5,163	0,9781	
	5	5,199	5,181	0,3462	
F4	1	5,080	5,056	0,4724	0,46 ± 0,19
	2	5,163	5,123	0,7747	
	3	5,108	5,086	0,4307	
	4	5,114	5,095	0,3715	
	5	5,115	5,102	0,2542	

## Lampiran 3

## PENETAPAN KADAR ZAT AKTIF

Replikasi	Pembanding		Formula I (2,5%)		Formula II (5%)		Formula III (7,5%)		Formula IV (10%)	
	A	Kadar	A	% PK	A	% PK	A	% PK	A	% PK
1	0,446	21,927	0,382	96,355	0,484	99,458	0,477	99,282	0,360	95,492
2	0,487	23,682	0,409	97,306	0,393	96,756	0,439	98,243	0,444	98,389
3	0,545	26,164	0,488	99,556	0,475	99,231	0,503	99,913	0,370	95,895
4	0,575	27,448	0,376	96,128	0,403	97,104	0,429	97,944	0,416	97,535
5	0,481	23,425	0,437	98,184	0,451	98,588	0,757	103,979	0,322	93,769
X	0,507	24,529	97,506		98,227		99,872		96,216	
SD	0,052	2,230	1,407		1,232		2,428		1,808	

## Penetapan Kadar

$$\text{Rumus : Kadar (\%)} = \frac{\text{Asampel}}{\text{Apembanding}} \times \frac{\text{Cpembanding}(\mu\text{g/ml})}{\text{Csampel}(\mu\text{g/ml})} \times 100 \%$$

Contoh perhitungan penetapan kadar (Formula 1 Replikasi 1):

$$\text{Asampel} = 0,382$$

$$\text{Persamaan regresi } y = 0,076 x - 0,203$$

Keterangan, y : serapan

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

Dari data diatas diperoleh x = 19,188  $\mu\text{g/ml}$

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{0,382}{0,507} \times \frac{24,529}{19,188} \times 100\%$$

Jadi kadar propranolol HCl dalam tablet = 96,355 %.



## Lampiran 4

## DISOLUSI OBAT

## 1. Formula 1 ( 2,5% Eudragit L 100)

Rep	Waktu	P	A	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P (y)	kadar terdissolusi (y x 0,9)	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
1	15	5x	0,288	14,550	72,750	65,475	0,000	65,475	81,844
	30	5x	0,352	17,942	89,710	80,739	0,364	81,103	101,378
	60	5x	0,382	19,584	97,920	88,128	0,812	88,940	111,175
	90	5x	0,377	19,300	96,500	86,850	1,302	88,152	110,190
	120	5x	0,393	20,175	100,875	90,788	1,784	92,572	115,715
	240	5x	0,411	22,116	110,580	99,522	2,289	101,811	127,263
	360	5x	0,428	23,087	115,435	103,892	2,842	106,733	133,416
	480	5x	0,364	19,421	97,105	87,395	3,419	90,813	113,517
2	15	5x	0,285	14,378	71,890	64,701	0,000	64,701	80,876
	30	5x	0,366	18,715	93,575	84,218	0,359	84,577	105,721
	60	5x	0,393	20,175	100,875	90,788	0,827	91,615	114,519
	90	5x	0,389	19,955	99,775	89,798	1,332	91,129	113,912
	120	5x	0,386	19,778	98,890	89,001	1,831	90,832	113,539
	240	5x	0,407	21,876	109,380	98,442	2,325	100,767	125,959
	360	5x	0,44	23,789	118,945	107,051	2,872	109,922	137,403
	480	5x	0,363	19,404	97,020	87,318	3,467	90,785	113,481
3	15	5x	0,371	18,967	94,835	85,352	0,000	85,352	106,689
	30	5x	0,373	19,075	95,375	85,838	0,474	86,312	107,890
	60	5x	0,365	18,683	93,415	84,074	0,951	85,025	106,281
	90	5x	0,375	19,214	96,070	86,463	1,418	87,881	109,851
	120	5x	0,371	18,999	94,995	85,496	1,898	87,394	109,242
	240	5x	0,386	20,717	103,585	93,227	2,373	95,600	119,500
	360	5x	0,396	21,294	106,470	95,823	2,891	98,714	123,393
	480	5x	0,36	19,227	96,135	86,522	3,424	89,945	112,432
4	15	5x	0,358	18,307	91,535	82,382	0,000	82,382	102,977
	30	5x	0,369	18,876	94,380	84,942	0,458	85,400	106,750
	60	5x	0,38	19,493	97,465	87,719	0,930	88,648	110,810
	90	5x	0,381	19,515	97,575	87,818	1,417	89,234	111,543
	120	5x	0,385	19,735	98,675	88,808	1,905	90,712	113,390
	240	5x	0,388	20,831	104,155	93,740	2,398	96,138	120,172
	360	5x	0,413	22,247	111,235	100,112	2,919	103,030	128,788
	480	5x	0,394	21,174	105,870	95,283	3,475	98,758	123,448
5	15	5x	0,334	17,003	85,015	76,514	0,000	76,514	95,642
	30	5x	0,372	19,053	95,265	85,739	0,425	86,164	107,704
	60	5x	0,367	18,752	93,760	84,384	0,901	85,285	106,607
	90	5x	0,363	18,538	92,690	83,421	1,370	84,791	105,989
	120	5x	0,377	19,311	96,555	86,900	1,834	88,733	110,916
	240	5x	0,431	23,264	116,320	104,688	2,316	107,004	133,756
	360	5x	0,415	22,373	111,865	100,679	2,898	103,577	129,471
	480	5x	0,4	21,505	107,525	96,773	3,457	100,230	125,287

Lanjutan (lampiran 4)

## 2. Formula 2 ( 5 % Eudragit L 100)

Rep	Waktu	P	A	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P (y)	kadar terdisolusi (y x 0,9)	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
1	15	5x	0,414	21,280	106,400	95,760	0,000	95,760	119,700
	30	5x	0,392	20,126	100,630	90,567	0,532	91,099	113,874
	60	5x	0,39	20,024	100,120	90,108	1,035	91,143	113,929
	90	5x	0,382	19,558	97,790	88,011	1,536	89,547	111,933
	120	5x	0,388	19,917	99,585	89,627	2,025	91,651	114,564
	240	5x	0,364	19,432	97,160	87,444	2,523	89,967	112,458
	360	5x	0,405	21,768	108,840	97,956	3,008	100,964	126,206
	480	5x	0,395	21,208	106,040	95,436	3,553	98,989	123,736
2	15	5x	0,375	19,176	95,880	86,292	0,000	86,292	107,865
	30	5x	0,38	19,477	97,385	87,647	0,479	88,126	110,157
	60	5x	0,372	19,053	95,265	85,739	0,966	86,705	108,381
	90	5x	0,378	19,348	96,740	87,066	1,443	88,509	110,636
	120	5x	0,347	17,684	88,420	79,578	1,926	81,504	101,880
	240	5x	0,387	20,757	103,785	93,407	2,368	95,775	119,719
	360	5x	0,404	21,728	108,640	97,776	2,887	100,663	125,829
	480	5x	0,398	21,391	106,955	96,260	3,431	99,690	124,613
3	15	5x	0,353	18,012	90,060	81,054	0,000	81,054	101,318
	30	5x	0,38	19,456	97,280	87,552	0,450	88,002	110,003
	60	5x	0,381	19,515	97,575	87,818	0,937	88,754	110,943
	90	5x	0,375	19,182	95,910	86,319	1,425	87,744	109,679
	120	5x	0,372	19,058	95,290	85,761	1,904	87,665	109,581
	240	5x	0,394	21,123	105,615	95,054	2,381	97,434	121,793
	360	5x	0,396	21,254	106,270	95,643	2,909	98,552	123,190
	480	5x	0,37	19,764	98,820	88,938	3,440	92,378	115,473
4	15	5x	0,348	17,743	88,715	79,844	0,000	79,844	99,804
	30	5x	0,389	19,960	99,800	89,820	0,444	90,264	112,829
	60	5x	0,379	19,434	97,170	87,453	0,943	88,396	110,494
	90	5x	0,37	18,908	94,540	85,086	1,428	86,514	108,143
	120	5x	0,373	19,085	95,425	85,883	1,901	87,784	109,730
	240	5x	0,39	20,946	104,730	94,257	2,378	96,635	120,794
	360	5x	0,424	22,847	114,235	102,812	2,902	105,713	132,142
	480	5x	0,402	21,596	107,980	97,182	3,473	100,655	125,819
5	15	5x	0,377	19,295	96,475	86,828	0,000	86,828	108,534
	30	5x	0,385	19,713	98,565	88,709	0,482	89,191	111,489
	60	5x	0,378	19,354	96,770	87,093	0,975	88,068	110,085
	90	5x	0,377	19,311	96,555	86,900	1,459	88,359	110,448
	120	5x	0,374	19,150	95,750	86,175	1,942	88,117	110,146
	240	5x	0,394	21,123	105,615	95,054	2,421	97,474	121,843
	360	5x	0,392	21,008	105,040	94,536	2,949	97,485	121,856
	480	5x	0,388	20,820	104,100	93,690	3,474	97,164	121,455

Lanjutan (lampiran 4)

## 3. Formula 3 ( 7,5% Eudragit L 100 )

Rep	Waktu	P	A	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P (y)	kadar terdisolusi (y x 0,9)	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
1	15	5x	0,433	22,316	111,580	100,422	0,000	100,422	125,528
	30	5x	0,387	19,831	99,155	89,240	0,558	89,797	112,247
	60	5x	0,389	19,965	99,825	89,843	1,054	90,896	113,620
	90	5x	0,377	19,327	96,635	86,972	1,553	88,524	110,655
	120	5x	0,386	19,815	99,075	89,168	2,036	91,203	114,004
	240	5x	0,429	23,150	115,750	104,175	2,531	106,706	133,383
	360	5x	0,392	21,031	105,155	94,640	3,110	97,750	122,187
	480	5x	0,385	20,631	103,155	92,840	3,636	96,475	120,594
2	15	5x	0,361	18,441	92,205	82,985	0,000	82,985	103,731
	30	5x	0,383	19,611	98,055	88,250	0,461	88,711	110,888
	60	5x	0,387	19,853	99,265	89,339	0,951	90,290	112,862
	90	5x	0,375	19,209	96,045	86,441	1,448	87,888	109,860
	120	5x	0,375	19,193	95,965	86,369	1,928	88,296	110,370
	240	5x	0,409	22,019	110,095	99,086	2,408	101,493	126,866
	360	5x	0,393	21,117	105,585	95,027	2,958	97,985	122,481
	480	5x	0,401	21,556	107,780	97,002	3,486	100,488	125,610
3	15	5x	0,357	18,237	91,185	82,067	0,000	82,067	102,583
	30	5x	0,371	18,962	94,810	85,329	0,456	85,785	107,231
	60	5x	0,376	19,252	96,260	86,634	0,930	87,564	109,455
	90	5x	0,368	18,838	94,190	84,771	1,411	86,182	107,728
	120	5x	0,368	18,806	94,030	84,627	1,882	86,509	108,137
	240	5x	0,375	20,060	100,300	90,270	2,352	92,622	115,778
	360	5x	0,394	21,145	105,725	95,153	2,854	98,006	122,508
	480	5x	0,381	20,432	102,160	91,944	3,383	95,327	119,158
4	15	5x	0,304	15,371	76,855	69,170	0,000	69,170	86,462
	30	5x	0,363	18,565	92,825	83,543	0,384	83,927	104,908
	60	5x	0,375	19,171	95,855	86,270	0,848	87,118	108,897
	90	5x	0,372	19,010	95,050	85,545	1,328	86,873	108,591
	120	5x	0,378	19,370	96,850	87,165	1,803	88,968	111,210
	240	5x	0,388	20,803	104,015	93,614	2,287	95,901	119,876
	360	5x	0,374	20,021	100,105	90,095	2,807	92,902	116,127
	480	5x	0,385	20,660	103,300	92,970	3,308	96,278	120,347
5	15	5x	0,358	18,275	91,375	82,238	0,000	82,238	102,797
	30	5x	0,388	19,890	99,450	89,505	0,457	89,962	112,452
	60	5x	0,389	19,928	99,640	89,676	0,954	90,630	113,288
	90	5x	0,400	20,550	102,750	92,475	1,452	93,927	117,409
	120	5x	0,390	19,992	99,960	89,964	1,966	91,930	114,913
	240	5x	0,392	21,020	105,100	94,590	2,466	97,056	121,320
	360	5x	0,389	20,837	104,185	93,767	2,991	96,758	120,947
	480	5x	0,381	20,432	102,160	91,944	3,512	95,456	119,320

## Lanjutan (lampiran 4)

## 4. Formula 4 (10 % Eudragit L 100 )

Rep	Waktu	P	A	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P (y)	kadar terdisolusi (y x 0,9)	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
1	15	1x	0,510	26,460	26,460	23,814	0,000	23,814	29,768
	30	1x	0,780	40,945	40,945	36,851	0,132	36,983	46,229
	60	5x	0,358	18,302	91,510	82,359	0,337	82,696	103,370
	90	5x	0,354	18,060	90,300	81,270	0,795	82,065	102,581
	120	5x	0,376	19,252	96,260	86,634	1,246	87,880	109,850
	240	5x	0,336	17,856	89,280	80,352	1,727	82,079	102,599
	360	5x	0,350	18,639	93,195	83,876	2,174	86,049	107,562
	480	5x	0,358	19,118	95,590	86,031	2,640	88,671	110,838
2	15	1x	0,456	23,567	23,567	21,210	0,000	21,210	26,513
	30	1x	0,643	33,571	33,571	30,214	0,118	30,332	37,915
	60	5x	0,280	14,088	70,440	63,396	0,286	63,682	79,602
	90	5x	0,326	16,552	82,760	74,484	0,638	75,122	93,902
	120	5x	0,339	17,282	86,410	77,769	1,052	78,821	98,526
	240	5x	0,346	18,416	92,080	82,872	1,484	84,356	105,445
	360	5x	0,364	19,450	97,250	87,525	1,944	89,469	111,836
	480	5x	0,409	22,025	110,125	99,113	2,430	101,543	126,929
3	15	1x	0,417	21,441	21,441	19,297	0,000	19,297	24,121
	30	1x	0,596	31,070	31,070	27,963	0,107	28,070	35,088
	60	2,5x	0,374	19,150	47,875	43,088	0,263	43,350	54,188
	90	5x	0,239	11,883	59,415	53,474	0,502	53,975	67,469
	120	5x	0,296	14,974	74,870	67,383	0,799	68,182	85,228
	240	5x	0,368	19,649	98,245	88,421	1,173	89,594	111,992
	360	5x	0,373	19,935	99,675	89,708	1,665	91,372	114,215
	480	5x	0,380	20,357	101,785	91,607	2,163	93,769	117,212
4	15	1x	0,573	29,841	29,841	26,857	0,000	26,857	33,571
	30	1x	0,737	38,643	38,643	34,779	0,149	34,928	43,660
	60	5x	0,291	14,679	73,395	66,056	0,342	66,398	82,997
	90	5x	0,324	16,471	82,355	74,120	0,709	74,829	93,536
	120	5x	0,353	18,006	90,030	81,027	1,121	82,148	102,685
	240	5x	0,298	15,687	78,435	70,592	1,571	72,163	90,204
	360	5x	0,332	17,605	88,025	79,223	1,963	81,186	101,482
	480	5x	0,365	19,518	97,590	87,831	2,404	90,235	112,793
5	15	1x	0,569	29,589	29,589	26,630	0,000	26,630	33,288
	30	1x	0,749	39,260	39,260	35,334	0,148	35,482	44,352
	60	5x	0,278	13,986	69,930	62,937	0,344	63,281	79,102
	90	5x	0,326	16,590	82,950	74,655	0,694	75,349	94,186
	120	5x	0,340	17,303	86,515	77,864	1,109	78,972	98,715
	240	5x	0,330	17,485	87,425	78,683	1,541	80,224	100,280
	360	5x	0,348	18,507	92,535	83,282	1,978	85,260	106,575
	480	5x	0,360	19,198	95,990	86,391	2,441	88,832	111,040

Lanjutan (lampiran 4)

**Contoh Perhitungan Kadar Propranolol HCl  
Terdisolusi Hasil Uji Disolusi (Formula 1 Replikasi 1)**

Untuk menit 15-120 menit dalam dapar HCl pH 1,5

Persamaan kurva baku =  $y = 0,019 x + 0,018$

$r = 0,9991$

Waktu	P	A	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P (y)	kadar terdisolusi (y x 0,9)	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
15	5x	0,288	14,550	72,750	65,475	0,000	65,475	81,844
30	5x	0,352	17,942	89,710	80,739	0,364	81,103	101,378
60	5x	0,382	19,584	97,920	88,128	0,812	88,940	111,175
90	5x	0,377	19,300	96,500	86,850	1,302	88,152	110,190
120	5x	0,393	20,175	100,875	90,788	1,784	92,572	115,715

Untuk menit 240-480 menit dalam dapar fosfat pH 6,8

Persamaan kurva baku =  $y = 0,0175 x + 0,024$

$r = 0,999$

Waktu	P	A	mg/1000 ml	mg/1000 ml x P (y)	kadar terdisolusi (y x 0,9)	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi
240	5x	0,411	22,116	110,580	99,522	2,289	101,811	127,263
360	5x	0,428	23,087	115,435	103,892	2,842	106,733	133,416
480	5x	0,364	19,421	97,105	87,395	3,419	90,813	113,517

Keterangan :

1. Kadar mg/1000 ml didapat dengan memasukkan serapan yang diperoleh pada persamaan kurva baku.
2. Pengambilan medium tiap selang waktu sebanyak 5 ml, lalu diganti dengan medium disolusi yang volume dan suhunya sama. Agar konsentrasi dalam medium dapat dianggap tetap, maka konsentrasi medium disolusi yang diambil dijadikan faktor koreksi. Faktor koreksi dijumlahkan dengan konsentrasi yang diperoleh sebelumnya (mg/1000ml) sehingga didapatkan kadar setelah koreksi.

Faktor koreksi pada menit ke-30 =  $(5 \text{ ml}/900 \text{ ml} \times 65,475) + 0,00$

$= 0,364$

Kadar setelah koreksi pada menit ke-10 =  $80,739 + 0,364 = 81,103$ .

3. Persentase propranolol HCl terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar propranolol HCl setelah koreksi dengan kadar awal propranolol HCl (80 mg).

## Lampiran 5. Sertifikat analisis Propranolol HCl

**TRANSO-PHARM**

Transo-Pharm Handels-GmbH • Bülthof 5 • 22942 Slet • Germany

M / Salimah

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

**INDONESIA****ORIGINAL**

Transo-Pharm Handels-GmbH  
 Bülthof 5  
 22942 Slet • Germany  
 fax: +49-(0) 4107-8770-0  
 fax: +49-(0) 4107-8770-  
 (sales -100 | shipping -080)  
 e-mail: info@transopharm.de  
 http://www.transopharm.de  
 VAT number DE 118 600 907  
 Commerzbank AG, Hamburg  
 Bankleitzahl 250 400 00  
 Kto.-Nr. 22 45 945 ( € & US\$ )  
 SWIFT CODE: COBADE33XXX  
 Geschäftsführer: Philipp Thiele  
 Amtsgericht Altona Hamburg HRB 6790

13271/4/us  
 August 26, 2005

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

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

**Mfg. date** : **July 2004**  
**Exp. date** : **June 2009**

**Characters** : **a white or almost white powder, soluble in water and in alcohol**  
**Identification B,C,D** : **conforms**  
**Melting point** : **165°C**

**Appearance of Solution** : **conforms**  
**Acidity or Alkalinity** : **conforms**

**Related substances by HPLC**  
**- Individual impurity** : **0.02%**  
**- Sum of impurities** : **0.07%**

**Heavy metals** : **less than 20 ppm**  
**Loss on drying** : **0.35% w/w**  
**Sulphated ash** : **0.08% w/w**

**Assay** : **100.2% w/w**

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

Transo-Pharm  
 Handels-GmbH

*(Signature)*  
 I.A. U. Strive

## Lampiran 6. Sertifikat analisis Eudragit L 100

degussa.

Röhm Pharma Polymers

RÖHM GmbH &amp; Co. KG, D-64275 Darmstadt

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

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

Lot No. B041203032  
 Quantity 80 KG

## &gt; CERTIFICATE OF ANALYSIS &lt;

## Pharma Polymers

Date	2005-03-15
Customer order item/date	242089 / 2005-03-01
Delivery item/date	32678118 000004 / 2005-03-17
Order item/date	22481440 000004 / 2005-03-07
Invoice number/date	62616594 / 2005-03-15
Contact person/phone/fax	Katja Maul / 06151/18-3551

Dry substance/Residue on evaporation (%)	97,1
Loss on drying (%)	0,9
Methacrylic acid units, based on L. (%)	49,3
Acid value (mg KOH per g dry substance)	320
Viscosity/Apparent viscosity (mPa s)	88
Viscosity (mm <sup>2</sup> /s)	18
Monomers (ppm)	116

The product conforms to:

Specification (INFO 7.3/E, 2004/09)

Ph. Eur.: "Methacrylic Acid - Methyl Methacrylate Copolymer (1:1)"

USP/NF: "Methacrylic Acid Copolymer, Type A"

Ph. Mex.: "Polimetacrilatos Tipo A"

JPE: "Methacrylic Acid Copolymer L"

Stability: at least until 2008-01

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

Roehm GmbH &amp; Co. KG

Wuber (Head of Sales)

Dr. Brendel (Head of Quality Assurance)

(Written by computer and therefore not signed)