

**STUDI PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI DUA MEREK DAGANG  
TABLET PROPRANOLOL HIDROKLORIDA 10Mg MENGGUNAKAN  
PARAMETER FAKTOR PERBEDAAN (F1) dan FAKTOR PERSAMAAN (F2)**

**INDAH USWATUN HASANAH**

**0305250271**



**UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
DEPARTEMEN FARMASI  
PROGRAM EKSTENSI  
DEPOK  
2008**

**STUDI PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI DUA MEREK DAGANG  
TABLET PROPRANOLOL HIDROKLORIDA 10Mg MENGGUNAKAN  
PARAMETER FAKTOR PERBEDAAN (F1) dan FAKTOR PERSAMAAN (F2)**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**Oleh:**

**INDAH USWATUN HASANAH**

**0305250271**



**DEPOK**

**2008**

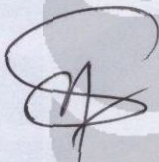
SKRIPSI : STUDI PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI DUA MEREK  
DAGANG TABLET PROPRANOLOL HIDROKLORIDA 10Mg  
MENGUNAKAN PARAMETER FAKTOR PERBEDAAN (F1) dan  
FAKTOR PERSAMAAN (F2)

NAMA : INDAH USWATUN HASANAH

NPM : 0305250271

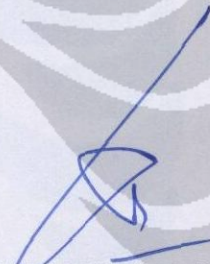
SKRIPSI INI TELAH DIPERIKSA DAN DISETUJUI

DEPOK, JULI 2008



SUTRIYO, M.Si

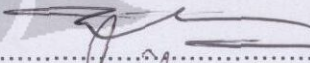
PEMBIMBING I

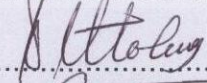


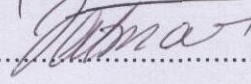
Dr. ISKANDARSYAH, M.Si

PEMBIMBING II

Tanggal Lulus Ujian Sarjana: 22-7-08

Penguji I : Dr. Hasan Rahmat, M.S. 

Penguji II : Dra. Sabarijah WittoEng, SKM. 

Penguji III : Drs. Jahja Atmadja. 

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkah dan kekuatan-Nya yang memberikan kesanggupan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak dapat diselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada :

1. Sutriyo, M.Si dan Dr. Iskandarsyah, M.Si selaku pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan perhatian selama penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Drs. Hayun, M.Si selaku Pembimbing Akademik atas segala nasihat dan semangat yang diberikan selama penulis menempuh perkuliahan.
3. Dr. Yahdiana Harahap, M.S selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI dan seluruh dosen Departemen Farmasi FMIPA UI lainnya atas segala pengajaran dan bimbingannya.
4. Dr. Abdul Munim, M.S selaku Ketua Program Sarjana Ekstensi Farmasi FMIPA UI.
5. Bapak/Ibu laboran dan seluruh staf karyawan Departemen Farmasi FMIPA UI atas segala bantuan yang diberikan, khususnya selama penelitian berlangsung.
6. Keluargaku tercinta mama, ayah, adikku Akbar, Bunga, kakakku Sari, dan kakak iparku mas Mulyadi atas seluruh dukungan moral, material serta doa yang diberikan selama ini.
7. Teman-teman KBI Farmasetika, khususnya team cream difusi kholik, Vany, Vira, Ari, Ajie, Bilal, Firman, Titi, Agung, Ditha, Heni dll. Terima

kasih untuk kerja sama, semangat dan persahabatannya selama penelitian.

8. Teman-teman Ekstensi Farmasi Angkatan 2005, terima kasih atas persahabatan selama perkuliahan.
9. Sahabat terbaikku Erwin dan Eva, juga sahabat spesialku yang lain mas Ahmad, mas Erwin, mas Udin, dan mas Teguh. Terimakasih untuk bantuannya dalam mencari sampel obatku.
10. Sahabat baikku yang kerja di India Junaid Ahmed terimakasih telah mau menungguku dengan sabar sampai lulus dan doanya supaya aku berhasil.
11. Sahabatku yang sudah lulus seperti Rini, Rani, Retno, Pipit, dan Uci. Terimakasih sudah mengajarku membuat Grafik, perhitungan Exel, translate, serta doa agar aku sukses.

Penulis menyadari penelitian dan penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna dan karena itu penulis memohon maaf atas segala kesalahan yang ada. Kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan bagi setiap orang yang membacanya.

Penulis

2008

## ABSTRAK

Propranolol Hidroklorida merupakan obat penghambat reseptor  $\beta$ -adrenergik non selektif. Penghambat reseptor  $\beta$ -adrenergik oleh Propranolol Hidroklorida akan mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Kecepatan disolusi merupakan tahap penentu pada absorpsi obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan profil disolusi dua merek dagang tablet Propranolol Hidroklorida 10 mg yang diproduksi oleh PMA dan PMDN dengan menggunakan parameter faktor perbedaan (F1) dan faktor persamaan (F2). Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah Propranolol Hidroklorida yang terdisolusi setelah 1 jam dari tablet A (tablet pembanding) 104,87% dan tablet B 106,84%. Hasil perhitungan nilai f1 dan f2 menunjukkan bahwa profil disolusi tablet A (tablet pembanding) dengan tablet B dalam media dapar klorida pH 1,2 tidak berbeda.

Kata kunci: Propranolol Hidroklorida, antihipertensi,  $\beta$ -bloker adrenergik non selektif, profil disolusi, tablet, absorpsi.

ix + 66 hlm.; gbr.; tab.; lamp.

Bibliografi : 16 (1970-2006)

## ABSTRACT

Propranolol Hydrochloride to belong to the drug of reseptor  $\beta$ -adrenergik inhibitor non selective. Reseptor  $\beta$ -adrenergik inhibitor by propranolol hydrochloride will lessen the heartbeat and contractility miokard. Dissolution rate represent the limiting step drug absorption. The aim of is to know the comparison of dissolution profile two trademark of tablet of propranolol hydrochloride 10 mg produced by PMA and PMDN with using parameter of difference factor (F1) and similarity factor ( F2). The result showed that the amount of propranolol hydrochloride which dissolution after 1 hour from tablet A (comparator tablet) 104,87% and tablet B 106,84%. Calculation result the difference factor (F1) and similarity factor (F2) indicate that dissolution profile of tablet A (comparator tablet) with the tablet B in medium buffer chloride pH 1,2 showed the dissolution profile which do not different.

Keyword: propranolol hydrochloride, antihypertension,  $\beta$ -bloker adrenergik non selective, dissolution profile, tablet, absorption.

ix + 66 pages.; picture.; tab.; appendix

Bibiliography: 16 (1970-2006)

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	i
ABSTRAK .....	iii
ABSTRACT .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR TABEL .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	viii
DAFTAR LAMPIRAN .....	ix
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
A. LATAR BELAKANG .....	1
B. TUJUAN PENELITIAN .....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. TABLET .....	4
B. DISOLUSI .....	8
C. PROPRANOLOL HIDROKLORIDA .....	19
D. SPEKTROFOTOMETER UV-VIS .....	21
BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA.....	22
A. BAHAN .....	22
B. ALAT .....	22
C. CARA KERJA .....	22
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....	29
A. HASIL .....	29
B. PEMBAHASAN .....	32



BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....	43
A. KESIMPULAN .....	43
B. SARAN .....	43
DAFTAR PUSTAKA .....	44



## DAFTAR TABEL

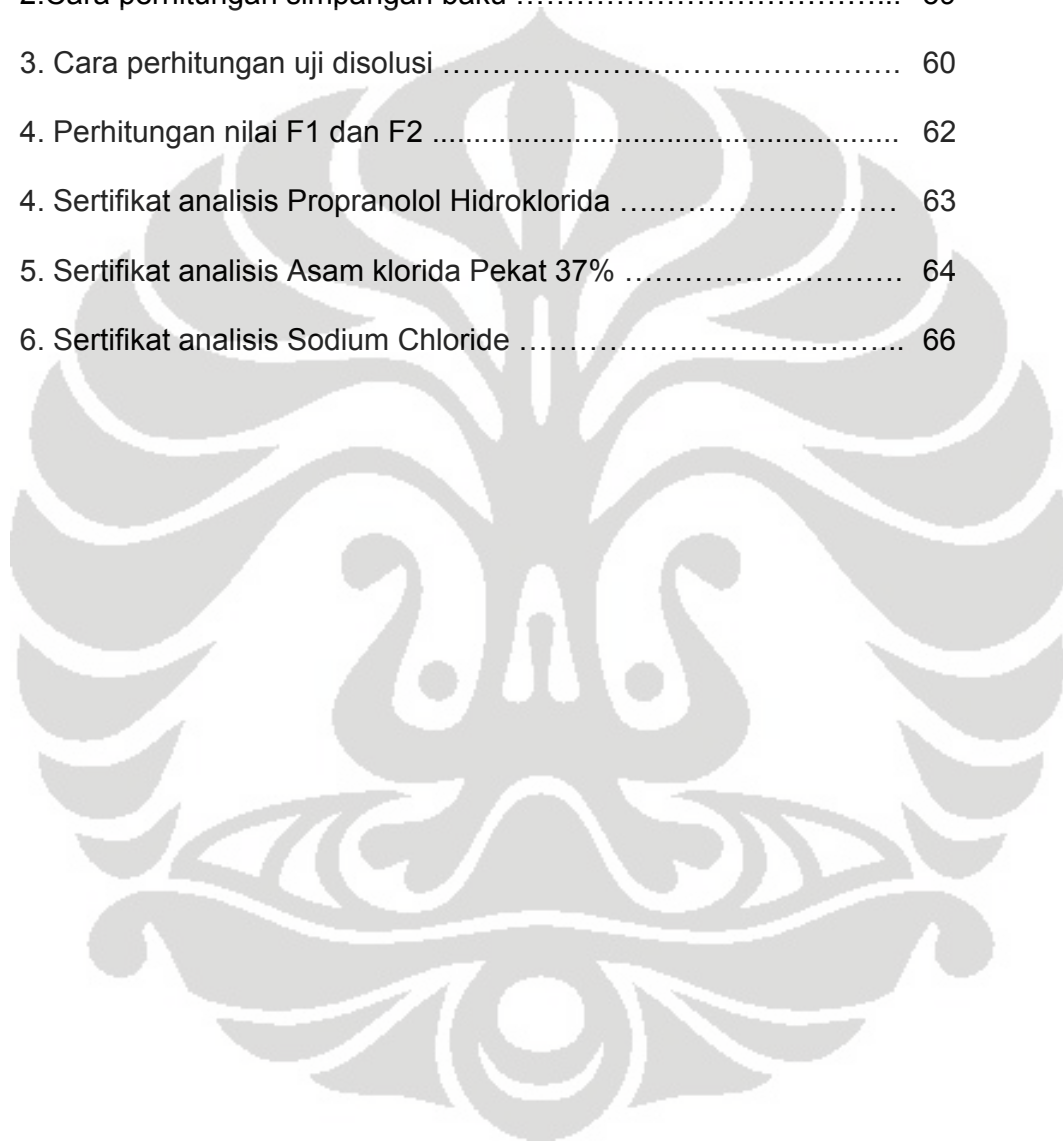
Tabel	Halaman
1. Data serapan Propranolol Hidroklorida standar dalam pelarut dapar klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm .....	47
2. Data serapan Propranolol Hidroklorida Standar dalam pelarut asam klorida 0,1 N pada panjang gelombang 287,5nm .....	47
3. Data kadar Propranolol Hidroklorida dalam tablet dengan pelarut asam klorida 0,1N pada panjang gelombang 287,5nm (%).....	48
4. Data kekerasan tablet Propranolol Hidroklorida 10mg tablet A dan tablet B .....	48
5. Data waktu hancur tablet A dan tablet B .....	49
6. Data evaluasi tablet A dan tablet B .....	49
7. Data persen terdisolusi tablet A dalam pelarut dapar klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm .....	50
10. Data persen terdisolusi tablet B dalam pelarut dapar klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm .....	51
11. Persen obat terdisolusi rata-rata tablet A dan tablet B dalam medium dapar klorida pH 1,2 panjang gelombang 288,5nm .....	52
12. Nilai F1 (faktor perbedaan) dan F2 (faktor persamaan) Tablet Propranolol Hidroklorida 10 mg dalam Tablet A dan tablet B.....	52

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus bangun Propranolol Hidroklorida .....	19
2. Tablet Propranolol Hidroklorida .....	53
3. Alat uji waktu hancur .....	53
4. Alat uji kekerasan .....	54
5. Alat spektrofotometer UV-Vis .....	54
6. Alat uji disolusi .....	55
7. Spektrum serapan Propranolol Hidroklorida 10 ppm dalam medium 1000 ml dapar klorida pH 1,2 .....	55
8. Spektrum serapan Propranolol Hidroklorida 20 ppm dalam asam klorida 0,1N untuk penetapan kadar .....	56
9. Persamaan kurva kalibrasi Propranolol Hidroklorida standar dalam medium larutan dapar klorida pH 1,2 pada $\lambda=288,5\text{nm}$ .....	56
9. Persamaan kurva kalibrasi Propranolol Hidroklorida standar dalam medium asam klorida 0,1 N pada $\lambda=287,5\text{nm}$ .....	57
10. Grafik disolusi tablet A dan tablet B dalam medium 1000ml dapar klorida pH 1,2 pada $\lambda=288,5\text{nm}$ .....	57

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Cara memperoleh garis regresi linier .....	58
2. Cara perhitungan simpangan baku .....	59
3. Cara perhitungan uji disolusi .....	60
4. Perhitungan nilai F1 dan F2 .....	62
4. Sertifikat analisis Propranolol Hidroklorida .....	63
5. Sertifikat analisis Asam klorida Pekat 37% .....	64
6. Sertifikat analisis Sodium Chloride .....	66



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

Salah satu hambatan dalam upaya dan pemerataan obat pada masyarakat antara lain tingginya harga obat. Untuk mengatasi hal ini salah satu upaya pemerintah adalah membuat obat generik yang harganya relatif lebih murah dibandingkan obat paten, Karena komponen yang tidak perlu dan tidak rasional dapat ditekan misalnya biaya promosi, produksi, dan kemasan yang terlalu mewah. (3,17)

Obat generik adalah obat yang diproduksi dan dipasarkan dengan nama yang diambil dari INN (*International Non proprietary Namus*) yang ditetapkan oleh WHO, atau berdasarkan Farmakope Indonesia adalah nama zat berkhasiat yang dikandungnya.

Sifat fisikokimia dan formulasi dapat mengakibatkan sediaan obat dan kadar zat aktif yang sama dari pabrik yang berbeda akan menghasilkan bioavailabilitas yang berbeda. Bioavailabilitas adalah ukuran kecepatan dan jumlah zat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik. Untuk sampai pada tahap ini suatu obat dalam bentuk sediaan padat yang diberikan secara oral misalnya tablet harus melalui beberapa proses yaitu disintegrasi, deagregasi, disolusi dan absorpsi. Dengan mengetahui jumlah relatif obat yang diabsorpsi dan kecepatan obat berada dalam sirkulasi sistemik, dapat diperkirakan tercapai tidaknya efek terapi yang dikehendaki menurut formulasinya. Obat-obat yang penggunaannya melalui oral, sebelum diabsorpsi melalui dinding usus,

bahan obat harus larut dalam cairan saluran cerna. Dengan demikian faktor kelarutan dan kecepatan pelarutan berpengaruh terhadap absorpsi bahan obat. (3, 16, 17, 19)

Dibanyak negara saat ini, pravelensi hipertensi meningkat sejalan dengan perubahan gaya hidup seperti merokok, obesitas, in aktivitas fisik, dan stres psikososial. (20) Tujuan pengobatan antihipertensi adalah untuk mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas akibat tekanan darah tinggi, yakni untuk menurunkan tekanan darah pada level tekanan darah diastolik di bawah 110mmHg. Strategi terapi dapat dilakukan dengan terapi non farmakologis maupun terapi farmakologis. Terapi farmakologis dapat dilakukan dengan penggunaan obat-obat antihipertensi seperti golongan  $\beta$ -bloker non selektif yakni propranolol hidroklorida. Propranolol Hidroklorida 10mg merupakan obat yang digunakan dalam penelitian ini karena obat antihipertensi banyak digunakan pada orang dewasa dan anak-anak. Selain itu pengujian kadar propranolol hidroklorida dapat digunakan dengan dua metode yaitu KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi) dan Spektrofotometri UV-VIS. Dosis 10mg yang digunakan berfungsi untuk mengetahui sejauh mana bioavailabilitas yang dihasilkan oleh obat tersebut di dalam tubuh.(11)

## B. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan profil disolusi dua merek dagang tablet Propanolol Hidroklorida dengan menggunakan parameter faktor perbedaan ( $f_1$ ) dan faktor persamaan ( $f_2$ ).



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. TABLET**

Pemberian obat secara oral merupakan cara yang paling utama untuk memperoleh efek sistemik. Besar kemungkinan lebih dari 90% obat untuk efek sistemik diberikan melalui oral. Obat-obatan yang digunakan peroral biasanya dapat dilakukan sendiri oleh penderita. Dari obat-obat yang diberikan kepada penderita, maka sediaan padat yang diberikan secara oral merupakan bentuk yang lebih disenangi, salah satu bentuk sediaan adalah tablet. (1)

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan farmasetika yang sesuai. Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancur, dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet dibuat dengan penambahan zat warna, zat pemberi rasa, dan lain-lain. (8)

Beberapa keuntungan dari tablet adalah sebagai berikut: (1)

1. Tablet mempunyai ketepatan ukuran serta variabilitas kandungan yang rendah dari sediaan oral lainnya.
2. Dosisnya tepat
3. Biaya pembuatannya paling rendah
4. Sediaan oral yang paling ringan dan paling kompak
5. Sediaan oral yang paling mudah dan murah untuk dikemas serta dikirim



6. Dapat dijadikan produk dengan profil pelepasan khusus, seperti pelepasan di usus atau produk lepas lambat
7. Merupakan bentuk sediaan oral yang paling mudah untuk diproduksi secara besar-besaran
8. Merupakan bentuk sediaan oral yang memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik, dan stabilitas mikrobiologi yang paling baik.

Tetapi tablet juga memiliki beberapa kerugian diantaranya sebagai berikut: (1)

1. Sukar diberikan pada anak-anak, penderita yang sukar menelan, dan pada penderita yang tidak sadarkan diri (koma).
2. Efek terapi relatif lebih lambat dibandingkan dengan bentuk sediaan yang lain seperti larutan.
3. Obat yang rasanya tidak menyenangkan, dan obat yang juga peka terhadap oksigen atau kelembaban udara perlu penyelubungan (*coating*) sebelum dikempa.

#### Bahan-bahan tambahan

Tablet selain mengandung zat aktif juga memiliki satu atau lebih zat-zat tambahan seperti pengikat, pengisi, penghancur, pelicin, pelincir, zat warna, pemanis dan adsorben. (1)

##### a. Bahan pengisi (1,2)

Ditambahkan jika jumlah zat aktif sedikit atau sulit dikempa.

Bahan pengisi tablet yang umumnya digunakan adalah laktosa USP, laktosa USP anhidrat, laktosa USP spray-dried, amilum, avicel, manitol USP, sukrosa.

b. Bahan pengikat (1, 2)

Bahan pengikat memberi daya adhesi pada massa serbuk sewaktu granulasi dan pada tablet kempa, serta menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Zat pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering, tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam bentuk larutan. Bahan pengikat yang umum digunakan adalah akasia (GOM), gelatin, sukrosa, glukosa, polivinil pirolidon (PVP), amilum pasta, sorbitol, tragakan, natrium alginat, metil selulosa.

c. Bahan penghancur (desintegran) (1, 2, 4)

Bahan penghancur (desintegran) membantu hancurnya tablet setelah ditelan. Bahan penghancur juga berfungsi menarik air ke dalam tablet, sehingga desintegran mengembang, dan menyebabkan tablet pecah menjadi agregat atau granul. Bahan penghancur yang umum digunakan adalah amilum dan derivatnya, selulosa dan derivatnya, alginat, PVP.

d. Lubrikan (bahan pelicin) (1,2)

Lubrikan mengurangi gesekan selama proses pengempaan tablet dan mencegah tablet melekat pada cetakan sehingga memudahkan pengeluaran tablet dari alat pencetak (die). Contoh lubrikan diantaranya senyawa asam stearat dengan logam, magnesium stearat, polietilenglikol, natrium benzoat, natrium lauril sulfat, malam (wax), talk.

e. Glidan (bahan pelincir) (1,2)

Glidan adalah bahan yang dapat meningkatkan kemampuan mengalir serbuk, umumnya digunakan dalam kempa langsung tanpa proses granulasi. Contoh glidan diantaranya aerosil, amilum, talk.

f. Antiadheren (anti lekat) (1)

Bahan yang berfungsi mencegah melekatnya bahan yang dikempa pada permukaan punch atau dinding die, serta memberikan kilap pada tablet. Contoh antiadheren diantaranya talk, parafin, aerosil, asam stearat.

g. Adsorben (1)

Digunakan untuk melindungi zat aktif dari pengaruh kelembaban, membantu meningkatkan homogenitas campuran, menghindari lembab akibat reaksi dengan bahan tablet lainnya. Contohnya aerosil, avicel, kaolin, bentonit.

h. Pemanis (1)

Digunakan untuk memberikan rasa manis atau menutupi rasa yang tidak enak dari bahan-bahan yang terdapat dalam tablet. Contoh manitol, laktosa, sukrosa.

i. Pengharum (1)

Digunakan untuk memberikan aroma atau bau tertentu sekaligus untuk menutupi bau yang tidak enak dari bahan-bahan yang terkandung dalam tablet. Contohnya oleum menthae piperitae, oleum rosae, oleum citri.

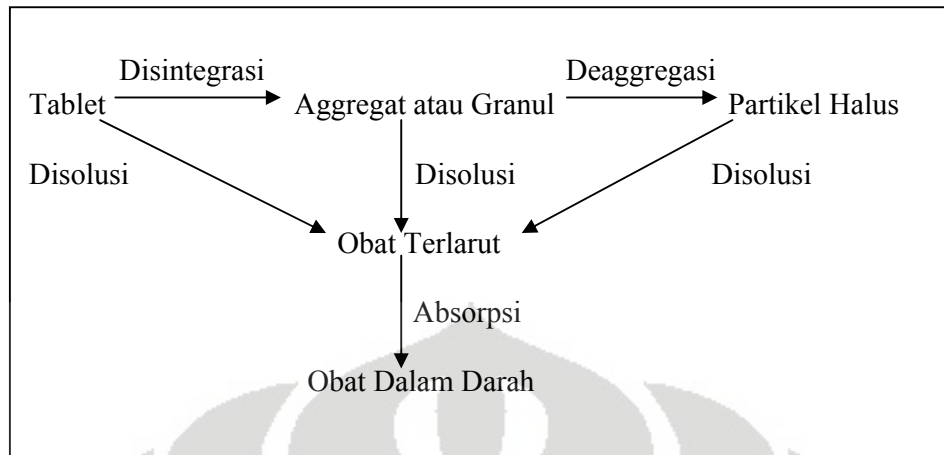
j. Pewarna (1, 2)

Bahan yang digunakan untuk meningkatkan nilai estetika, memudahkan kontrol selama pembuatan, dan sebagai identifikasi hasil produksi, serta membuat suatu produk menjadi lebih menarik.

**B. DISOLUSI**

Kecepatan suatu obat dalam memberikan efek terapeutik sangat tergantung dari bioavailabilitasnya. Bioavailabilitas suatu obat merupakan ukuran kecepatan absorpsi obat dan jumlah obat tersebut yang diabsorpsi secara utuh oleh tubuh dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Untuk sampai pada tahap ini suatu obat dalam bentuk padatan yang diberikan secara oral misalnya tablet harus melalui beberapa proses yaitu disintegrasi, deagregasi, disolusi dan absorpsi. Dengan mengetahui jumlah relatif obat yang diabsorpsi dan kecepatan obat berada dalam sirkulasi sistemik, dapat diperkirakan tercapainya tidaknya efek terapi yang dikehendaki menurut formulasinya. Dengan demikian bioavailabilitas dapat dipergunakan untuk mengetahui faktor formulasi yang dapat mempengaruhi efektivitas obat. (3, 17, 19)

Faktor-faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas dapat dilihat pada mekanisme fisik pelepasan obat dan absorpsi bahan berkhasiat dari sediaan obat ( tablet, kapsul, dan dragee). Hal ini dapat digambarkan sebagai berikut: (3, 7, 16, 19)



Gambar 1: Skema Proses Obat Sampai Pada Tahap Absorpsi

Pada gambar di atas terlihat bahwa obat dalam bentuk padat akan pecah menjadi granul melalui proses disintegrasi dan akhirnya menjadi partikel halus melalui proses deagregasi, kemudian bentuk-bentuk tadi akan melarut (proses disolusi). Setelah obat melarut proses selanjutnya adalah zat aktif akan diabsorpsi melalui dinding lambung maupun usus setelah itu masuk ke dalam sirkulasi sistemik.

laju disolusi didefinisikan sebagai laju melarutnya obat dari bentuk sediaannya yang ditunjukkan dengan laju pelepasan obat dari bentuk sediaannya setelah kontak dengan medium tertentu sebagai fungsi waktu. Dalam sistem biologis, disolusi obat dalam media cair sangatlah penting sebagai prakondisi dari sistem absorpsi. (1,5)

Pelarutan adalah proses kehilangan kohesi suatu padatan karena pengaruh cairan yang menghasilkan dispersi homogen dalam bentuk ion atau molekul. Model matematika yang dipakai adalah persamaan Noyes-whitney, yaitu: (6)

$$dc/dt = k (C_s - C)$$

$dc/dt$  = perubahan konsentrasi terhadap fungsi waktu

$k$  = konstanta kecepatan disolusi

$C_s$  = konsentrasi jenuh (kelarutan)

$C$  = konsentrasi larutan pada waktu tertentu

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi antara lain: (5, 7)

#### 1. Faktor fisika

Faktor fisika antara lain suhu, kecepatan pengadukan, dan medium pelarutan. Suhu yang semakin tinggi akan menyebabkan peningkatan jumlah zat terlarut. Dalam uji disolusi in-vitro, suhu yang digunakan adalah  $37^{\circ}\text{C}$  sesuai dengan suhu tubuh. Kemudian kecepatan pengadukan, dimana semakin tinggi kecepatan pengadukan maka lapisan difusi akan makin tipis dan kecepatan disolusi makin besar. Dan medium pelarutan, medium yang digunakan disesuaikan dengan ukuran wadah yang dipakai dan zat aktif serta bahan tambahan yang akan diuji. Volume medium biasanya dalam jumlah yang lebih besar dari yang dibutuhkan untuk melarutkan obat hingga jenuh.

#### 2. Faktor fisikokimia

Faktor fisikokimia seperti kelarutan, ukuran partikel dan luas permukaan kontak zat aktif dengan medium mempengaruhi laju disolusi bahan obat. Apabila kelarutan bahan obat makin baik maka disolusi yang terjadi akan semakin cepat. Sebaliknya jika kelarutan dalam medium rendah, laju disolusi akan rendah yang

menyebabkan absorpsi di saluran cerna berjalan lebih lambat. Kelarutan obat dapat ditingkatkan dengan pembentukan senyawa kompleks, *salting out*, atau perubahan bentuk kristal menjadi bentuk amorf.

### 3. Faktor formulasi

Faktor bentuk sediaan, metode pembuatan dan lama penyimpanan obat akan mempengaruhi kecepatan disolusi. Selain itu dalam pembuatan suatu sediaan selain zat aktif juga digunakan bahan-bahan tambahan, dimana bahan-bahan tersebut dapat memberikan efek terhadap kecepatan disolusi misalnya bahan pengisi, penghancur dan pengikat.

### 4. Bentuk sediaan

Metode pembuatan, ukuran granul, dan bentuk sediaan yang rusak akan mempengaruhi laju disolusi obat.

### 5. Alat uji yang digunakan

Alat pemutar, kecepatan pengadukan, cara pengambilan sampel disolusi, posisi pengambilan sampel disolusi, penyaringan sampel disolusi, posisi bentuk sediaan sewaktu disolusi, serta tipe alat yang digunakan.

### 6. Kondisi percobaan

- a. intensitas pengadukan
- b. suhu percobaan
- c. medium yang digunakan

Uji disolusi, uji ini dilakukan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera pada masing-masing monografi,

terutama untuk sediaan kapsul dan tablet. Kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah. Persyaratan disolusi tidak berlaku untuk kapsul gelatin lunak kecuali bila dinyatakan dalam masing-masing monografi. Bila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enterik, sedangkan pada masing-masing monografi uji disolusi dan uji waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan bersalut enterik maka digunakan cara pengujian untuk sediaan lepas lambat seperti yang tertera pada uji pelepasan obat, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.(2)

Uji disolusi dilakukan dengan tujuan sebagai berikut: (7)

1. Untuk membentuk formulasi terbaik dan mereformulasi bentuk padat yang absorpsinya baik dan dapat digunakan untuk memperkirakan bioekivalensi produk obat pada tiap batch.
2. Untuk memonitor formulasi, proses dan bahan baku.
3. Untuk jaminan kualitas yang dapat dilakukan oleh apotik, farmasi rumah sakit, dan laboratorium kontrol kualitas.
4. Untuk mencari senyawa baru, pengembangan, dan reformulasi produk lain.
5. Aplikasi teknik
6. Memenuhi persyaratan kompedial yang bersifat nasional maupun internasional.



Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif dari suatu sediaan diantaranya:

1. Faktor Kimia Fisik

- a. Ukuran Partikel: Menurut Noyes-Whitney hubungan antara luas permukaan obat dan kecepatan melarut adalah makin kecil ukuran partikel, maka makin besar luas permukaan obat sehingga kecepatan disolusinya akan meningkat. (16,21)
- b. Kondisi pH: sangat penting memilih kondisi pH yang tepat pada percobaan in vitro. Kondisi pH yang berlainan baik dalam lambung maupun dalam usus, erat kaitannya dengan kelarutan suatu obat. Suatu obat yang bersifat basa lebih mudah larut dalam suasana asam dan sebaliknya. (16,22)
- c. Koefisien Partisi: koefisien partisi disini sangat dipengaruhi oleh pengocokan. Koefisien partisi adalah perbandingan jumlah yang terlarut antara fraksi yang non polar dengan yang polar. Wurster dan Taylor telah membuktikan bahwa makin cepat pengocokan maka kecepatan melarut juga akan semakin cepat, karena akan memperluas permukaan partikel yang kontak dengan pelarut.(3)
- d. Temperatur: Niebergall dan Goyan telah menyelidiki pengaruh temperatur terhadap kecepatan melarut. Mereka membuktikan bahwa suhu yang berbeda dapat menyebabkan kecepatan melarut yang berbeda pula. Hal ini dihubungkan dengan energi kinetik dimana semakin tinggi temperatur maka energi kinetik dari molekul pelarut dan zat terlarut semakin besar dan

viskositas berkurang maka proses difusi semakin cepat akibatnya laju larut akan semakin bertambah cepat. (16,22)

e. Bentuk Molekul (7, 21)

- Bentuk kristal: beberapa bahan obat ada yang mempunyai beberapa macam bentuk kristal, dan amorf. Bentuk-bentuk ini pada umumnya berbeda dalam sifat kimia fisik dan kelarutannya.
- Bentuk Garam: jika suatu obat merupakan elektrolit lemah maka kelarutannya dalam air tergantung pada pH disekeliling partikel atau di lapisan difusi. Dimana suatu obat yang bersifat asam lemah yang sukar larut, jika obat tersebut diubah menjadi bentuk garamnya dari basa kuat maka akan meningkatkan laju larutnya. Begitupun sebaliknya.

2. Faktor Formulasi

Telah banyak dibicarakan bahwa faktor formulasi berpengaruh terhadap kecepatan disolusi dan bioavailabilitas obat. Faktor-faktor tersebut antara lain:

- a. Bentuk Sediaan: pengaruh bentuk pemberian terhadap kecepatan absorpsi dan bioavailabilitas tergantung pada kecepatan pelepasan bahan obat yang terkandung didalamnya.(16)
- b. Bahan Pembantu: dalam pembuatan preperat jadi sering digunakan beberapa bahan pembantu seperti bahan pengisi, bahan pengikat, bahan penghancur, dan bahan pelincir. Tetapi pemakaian bahan pembantu dalam formulasi dan pengolahan

mungkin akan menghambat atau mempercepat absorpsi, tergantung pada bahan pembantu yang dipakai. (3, 16, 21)

c. Kekerasan Tablet: telah banyak dilaporkan bahwa makin tinggi kekerasan tablet maka makin lambat laju disolusinya, tetapi korelasi ini tidak selalu linier. Hal ini tergantung dari jenis serta konsentrasi bahan penghancur dan pengikat yang digunakan.

(3, 16, 17)

d. Cara Pengolahan: bahan baku, bahan pembantu, dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi pada sediaan padat oral dapat berpengaruh pada kecepatan disolusi dan absorpsinya.(3)

### 3. Faktor Teknologi (5, 23)

a. Jenis Mesin Tablet: pada mesin rotasi pons atas dan bawah sama-sama memberi tekanan secara homogen pada masa cetak.

b. Metode pembuatan: waktu hancur dan kecepatan disolusi sangat tergantung pada eksipient yang digunakan. Granulasi kering umumnya menunjukkan waktu disolusi yang lebih cepat bila dibandingkan dengan granulasi basah.

Macam alat uji disolusi yang terdapat dalam FI ada dua, yaitu: (1, 2)

1. alat tipe 1: alat ini terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan yang transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang, logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Jarak antara bagian dalam wadah dan keranjang adalah  $25\text{mm} \pm 2\text{mm}$  selama pengujian berlangsung.

2. alat tipe 2: sama seperti pada alat 1, bedanya pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Jarak antara bagian dalam wadah dan dayung adalah  $25\text{mm} \pm 2\text{mm}$  selama pengujian berlangsung.

Prosedur uji disolusi untuk kapsul, tablet tidak bersalut dan tablet bersalut bukan enterik: (2)

Masukkan sejumlah volume media disolusi seperti yang tertera dalam masing-masing monografi ke dalam wadah, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Masukkan 1 tablet atau 1 kapsul kedalam alat, dan segera jalankan alat pada laju kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditetapkan atau pada tiap waktu yang dinyatakan, ambil cuplikan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari keranjang yang berputar atau daun dari alat dayung, tidak kurang dari 1cm dari dinding wadah. Lakukan penerapan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi.

Interpretasi uji disolusi: kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan. Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap  $S_1$  dan  $S_2$ . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera dalam masing-masing monografi.(2)

Tabel Penerimaan (2)

Tahap	Jumlah yang Diuji	Kriteria Penerimaan
S <sub>1</sub>	6	Tiap unit sediaan tablet tidak kurang dari Q + 5%
S <sub>2</sub>	6	Rata-rata dari 12 unit (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> ) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak satupun unit sediaan yang lebih kecil dari Q – 5%
S <sub>3</sub>	12	Rata-rata dari 24 unit (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari Q – 5% dan tidak satu unitpun yang lebih kecil dari Q – 25%

Perhitungan menggunakan faktor perbedaan (f1) dan faktor persamaan (f2) untuk membandingkan profil disolusi dari dua produk. Faktor perbedaan dihitung berdasarkan persen (%) perbedaan antara dua kurva dalam waktu tertentu dan merupakan ukuran kesalahan relative antara dua kurva. (10)

$$f_1 = \left\{ \left[ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[ \sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \cdot 100$$

n = jumlah waktu

R<sub>t</sub> = nilai disolusi batch standar (pre change) berbanding waktu t

T<sub>t</sub> = nilai disolusi batch sampel (post change) berbanding waktu t

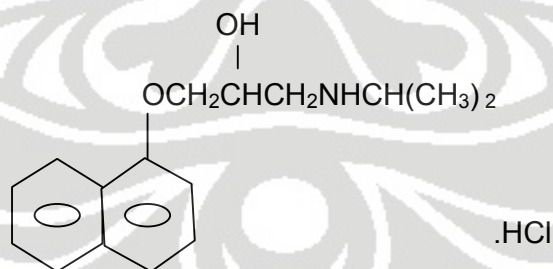
$$f_2 = 50 \cdot \text{Log} \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \cdot 100$$

spesifik prosedur untuk menunjukkan faktor perbedaan dan faktor persamaan adalah sebagai berikut: (10)

1. Menentukan profil disolusi dari dua produk (12 unit) dari sampel dan produk standar.
2. Menggunakan nilai disolusi dari kedua kurva dalam beberapa interval waktu, menghitung faktor persamaan dan faktor perbedaan dengan menggunakan persamaan diatas.
3. Dari profil untuk dapat diperhatikan kesamaan, nilai  $f_1$  harus ditutup 0 dan  $f_2$  nilainya harus ditutup dengan angka 100. umumnya, nilai  $f_1$  naik hingga 15 (0-15) dan nilai  $f_2$  lebih tinggi dari 50 (50-100) akan menjamin kesamaan atau ekuivalen dari kedua profil disolusi, dengan demikian sampel uji dan banding akan mempunyai profil disolusi yang baik.

### C. Propranolol Hidroklorida

Rumus bangun (12) :



Rumus molekul (2) :  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

Berat molekul (12) : 295,81

Sinonim Propranolol Hidroklorida (2) :

1-(isopropilamino)-3-(1-naftiloksi)-2-propanol hidroklorida [318-98-9]

Sifat fisikokimia propranolol hidroklorida:

Tablet Propranolol Hidroklorida mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  ditimbang terhadap zat yang telah dikeringkan. Propranolol Hidroklorida merupakan serbuk hablur, putih atau hampir putih; tidak berbau; rasa pahit. (2)

Toleransi untuk tablet Propranolol Hidroklorida yaitu dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  dari jumlah yang tertera pada etiket. Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada persentase kadar dalam etiket. (24)

Kelarutan, 1:20 larut dalam air dan dalam etanol; sukar larut dalam kloroform; praktis tidak larut dalam eter. (15)

Sifat farmakologi Propranolol Hidroklorida:

Propranolol Hidroklorida merupakan obat penghambat reseptor  $\beta$ -adrenergik non selektif. Penghambat reseptor  $\beta$ -adrenergik oleh propranolol hidroklorida akan mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Penggunaan propranolol hidroklorida terutama sebagai obat antihipertensi, antiangina dan antiaritmia. (13)

#### **D. Spektrofotometer UV-Vis (14)**

Spektrum UV-Vis merupakan hasil interaksi antara radiasi elektromagnetik (REM) dengan molekul. REM merupakan bentuk energi radiasi yang mempunyai sifat gelombang dan partikel (foton).

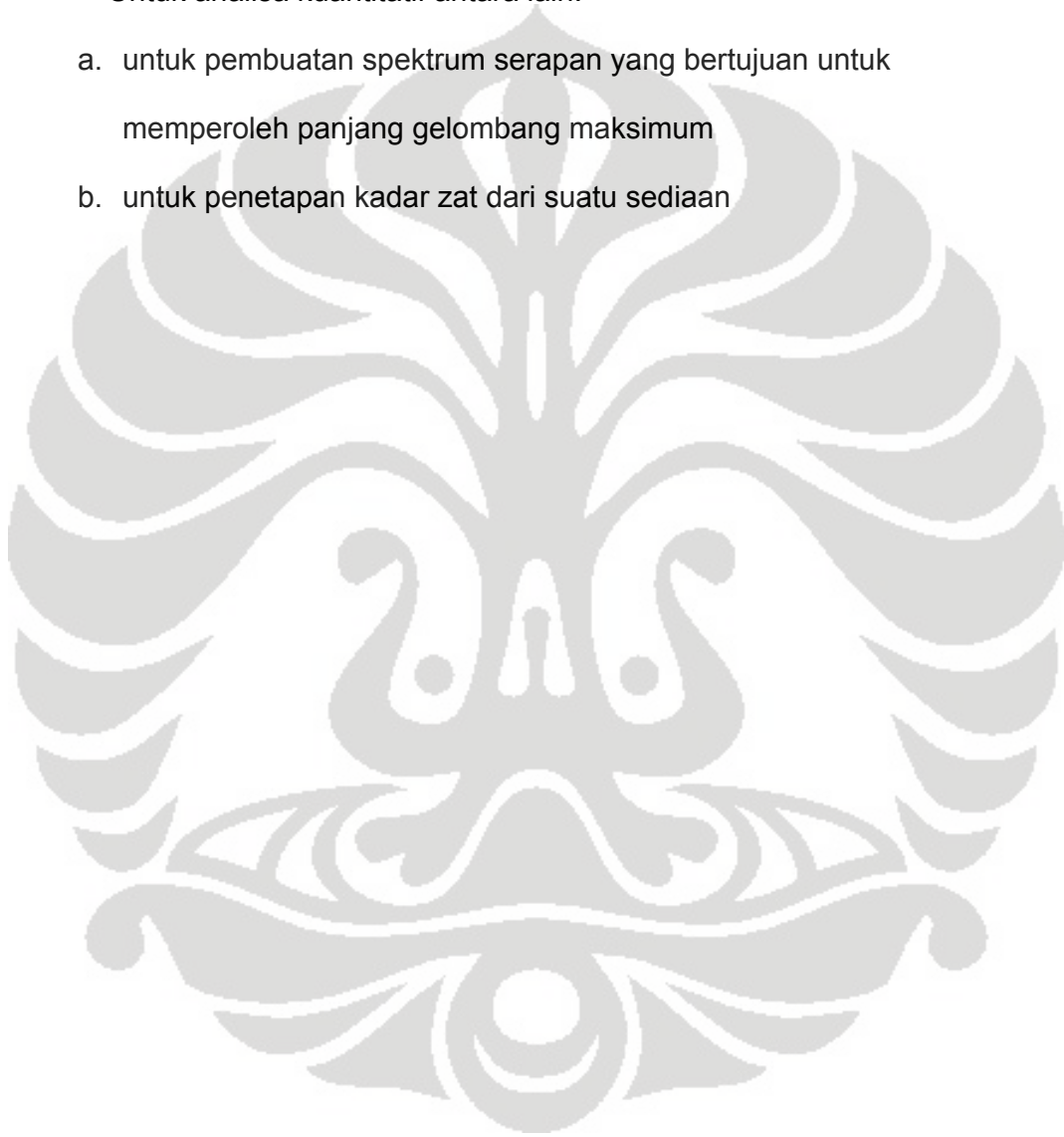
Spektrofotometer UV-Vis digunakan terutama untuk analisa kuantitatif, namun dapat juga untuk analisa kualitatif.

Untuk analisa kualitatif antara lain:

- a. untuk membandingkan panjang gelombang maksimum
- b. untuk membandingkan serapan (A), daya serap (a),  $E^{1\%}_{1\text{cm}}$
- c. untuk membandingkan spektrum serapan

Untuk analisa kuantitatif antara lain:

- a. untuk pembuatan spektrum serapan yang bertujuan untuk memperoleh panjang gelombang maksimum
- b. untuk penetapan kadar zat dari suatu sediaan





## BAB III

### BAHAN DAN CARA KERJA

#### A. Bahan

Serbuk propranolol hidroklorida standar *BPFI*, Tablet propranolol hidroklorida, tablet A (PMA), tablet B (Generik). asam klorida P (Merck), *sodium chloride*, aquadest.

#### B. Alat

Spektrofotometer UV-Visible (Jasco V-530), alat uji disolusi tipe 1 (Electrolab TDT-08L), neraca analitik (Ohaus 160 D), ultrasonik (Branson 3200), *Hardness tester* (Erweka TBH 28), *Disintegration tester* (Erweka ZT-3), dan alat-alat gelas.

#### C. Cara Kerja

##### 1. Pembuatan larutan dapar pH 1,2

dilarutkan 2 gram natrium klorida dalam sedikit air kemudian tambahkan 7ml asam klorida pekat, lalu diencerkan dengan air sampai 1000ml. (2, 24)

##### 2. Pembuatan larutan standar propranolol hidroklorida dalam dapar klorida pH 1,2

Ditimbang seksama  $\pm 50,0\text{mg}$  propranolol hidroklorida standar. Kemudian dimasukkan dalam labu ukur 50,0ml. Lalu dilarutkan dengan larutan dapar klorida pH 1,2 sampai larut, kemudian diencerkan hingga batas (1000ppm).

### **3. Penentuan spektrum serapan propranolol hidrokorida standar dalam larutan dapar klorida pH 1,2**

Pipet sebanyak 5,0ml larutan standar propranolol hidrokorida (1000ppm) dimasukkan dalam labu ukur 50,0ml. Lalu ditambahkan larutan dapar klorida pH 1,2 kocok sampai homogen kemudian diencerkan dengan larutan dapar klorida tersebut sampai batas (100ppm). Isi kuvet dengan larutan yang diperoleh ini kemudian diukur spektrum serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum dari 200-400nm. Diukur serapan pada panjang gelombang maksimum  $\pm$  288nm.

### **4. Pembuatan kurva kalibrasi larutan standar propranolol hidrokorida dalam larutan dapar Klorida pH 1,2**

Siapkan 5 labu ukur 10,0ml dimasukkan berturut-turut pada masing-masing labu ukur 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; dan 5,0ml larutan standar propranolol hidrokorida (100ppm), ditambahkan larutan dapar klorida pH 1,2 kocok sampai homogen lalu diencerkan sampai batas labu ukur. Sehingga didapatkan konsentrasi larutan berturut-turut 10; 20; 30; 40; dan 50ppm. Kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum 288nm. Kemudian dicatat serapan pada masing-masing konsentrasi dan tentukan persamaan kurva kalibrasinya.

## 5. Penetapan kadar tablet propranolol hidroklorida secara spektrofotometri.

- a. Pembuatan larutan standar propranolol hidroklorida dalam larutan asam klorida 0,1 N

Propranolol hidroklorida standar ditimbang seksama sebesar  $\pm 50,0\text{mg}$  dimasukkan dalam labu ukur 50,0ml lalu dilarutkan dengan asam klorida 0,1 N. Dikocok selama 5 menit, diencerkan kembali dengan asam klorida 0,1 N hingga batas labu ukur (1000ppm).

- b. Penentuan spektrum serapan propranolol hidroklorida standar dalam larutan asam klorida 0,1 N

Pipet 5,0ml larutan standar propranolol hidroklorida (1000ppm) dimasukkan dalam labu ukur 50,0ml. Ditambahkan dengan asam klorida 0,1 N kocok sampai homogen. Lalu diencerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai batas, kocok kembali sampai homogen (100ppm). Isi kuvet dengan larutan yang diperoleh ini kemudian diukur spektrum serapannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum dari 200-400nm. Tentukan panjang gelombang maksimumnya pada 288nm.

c. Pembuatan kurva kalibrasi propranolol hidroklorida dalam asam klorida 0,1 N

Siapkan 5 labu ukur 10,0ml pipet dan dimasukkan berturut-turut pada masing-masing labu ukur 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; dan 5,0ml larutan standar propranolol hidroklorida (100ppm), ditambahkan asam klorida 0,1 N kocok sampai homogen, baru diencerkan kembali dengan asam klorida 0,1 N sampai batas. diukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh. Panjang gelombang maksimum  $\pm$  288nm.

d. Penetapan kadar tablet propranolol hidroklorida dalam asam klorida 0,1 N (15)

Sebanyak 20 tablet ditimbang dan diukur bobot rata-ratanya, lalu digerus sampai homogen. Sejumlah serbuk yang ditimbang seksama setara dengan 20mg propranolol hidroklorida standar, ditimbang serbuk propranolol hidroklorida yang sudah digerus  $\pm$  250mg lalu dimasukkan dalam labu ukur 100,0ml. dilarutkan dengan asam klorida 0,1N. Dikocok selama 15 menit lalu diencerkan kembali dengan asam klorida 0,1 N sampai batas. Lalu disaring dan 20ml filtrat pertama dibuang. Filtrat selanjutnya dipipet 10,0ml masukkan ke dalam labu ukur 50,0ml diencerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai batas. Larutan ini dipipet kembali sebanyak 10,0ml dimasukkan ke dalam labu ukur 25,0ml diencerkan dengan asam klorida 0,1 N sampai batas, dikocok sampai homogen sehingga didapati

konsentrasi larutan 200ppm. Larutan ini diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh.

## **6. Evaluasi tablet**

### **a. Uji kekerasan**

Tiap tablet dari sampel diletakkan diantara dua penjepit pada alat pengukur kekerasan tablet. Alat dijalankan sampai tablet pecah dan dicatat angka yang tertera pada tekanan tablet tersebut pecah. (1)

### **b. Uji waktu hancur**

Enam tablet dimasukkan satu persatu pada masing-masing tabung dari keranjang. Digunakan media air bersuhu  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$  sebanyak 1000ml. Kemudian keranjang diturun-naikkan 30 kali permenit secara teratur sampai tablet hancur. Tablet dinyatakan hancur jika tidak lagi mempunyai inti yang jelas. Waktu yang tertera pada alat dicatat sebagai waktu hancur tablet. Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan keenam tablet tidak lebih dari 15 menit. (15)

### **c. Uji Disolusi (2, 9, 15, 24)**

Uji disolusi tablet propranolol hidroklorida dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 (tipe basket). Uji disolusi tablet propranolol hidroklorida menggunakan 12 tablet dari satu sampel, ini dilakukan untuk memenuhi persyaratan uji disolusi menggunakan parameter (f1) dan (f2). Satu tablet dimasukkan dalam labu disolusi. Uji disolusi dilakukan dengan media disolusi 1000ml larutan dapar klorida pH 1,2 pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  dengan kecepatan 100 rpm dan jarak basket dari dasar adalah 2,5cm. Uji dilakukan selama 1 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke 10; 15; 20; 30; 45 dan 60 dengan

volume 10ml. Setiap kali pengambilan sampel, volume medium diganti dengan larutan medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Masing-masing sampel yang diperoleh ditentukan serapannya dengan spektrofotometer UV-VIS. Lalu catat spektrum serapan yang diperoleh.

Toleransi untuk tablet propranolol hidroklorida yaitu dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q)  $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$  dari jumlah yang tertera pada etiket. Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera dalam persentase kadar dalam etiket. (2,24)

#### d. Analisis Data

Perhitungan dengan menggunakan faktor perbedaan (f1) dan faktor persamaan (f2) untuk membandingkan profil disolusi dari dua produk. Faktor perbedaan dihitung berdasarkan persen (%) perbedaan antara dua kurva dalam waktu tertentu dan merupakan ukuran kesalahan relatif antara dua kurva.(10)

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100$$

Dimana:

n= jumlah waktu

Rt= nilai disolusi batch standar (pre-change) berbanding waktu t.

Tt= nilai disolusi batch sampel (post-change) berbanding waktu t.

$$f_2 = 50 \cdot \text{Log} \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \right\} \cdot 100$$

Nilai f1 harus ditutup 0 dan f2 nilainya harus ditutup dengan angka 100. Umumnya nilai f1 naik hingga 15 (0-15) dan f2 lebih tinggi dari 50 (50-100) akan menjamin kesamaan atau ekuivalen dari kedua

profil disolusi. Dengan demikian sampel uji dan pembanding akan mempunyai profil disolusi yang baik. (10)



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. HASIL

##### 1. Evaluasi Tablet

###### a. Kekerasan

Tablet A (tablet pembanding) dan tablet B memiliki rentang kekerasan tablet rata-rata 7,179 Kp, dan 3,279 Kp. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 4 yaitu tabel data kekerasan tablet propranolol hidroklorida 10mg.

###### b. Waktu Hancur

Tablet B memiliki waktu hancur yang cepat yaitu 9 menit 3 detik. Dan tablet A memiliki waktu hancur yang lama yaitu 12 menit 56 detik. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 5 yaitu tabel data waktu hancur tablet A dan tablet B.

##### 2. Penentuan Spektrum Serapan Propranolol Hidroklorida Standar Dalam Asam Klorida 0,1 N Untuk Penetapan Kadar

Hasil pengukuran Spektrofotometer UV-Vis larutan propranolol hidroklorida standar 20 ppm pada panjang gelombang antara 200nm-400nm, didapatkan serapan maksimum 0,39839 pada panjang gelombang 287,5nm. Spektrum serapan propranolol hidroklorida standar 20 ppm dapat dilihat pada gambar 7 dan data serapan propranolol hidroklorida standar dalam pelarut asam klorida 0,1 N pada panjang gelombang 287,5nm pada tabel 2.



### 3. Pembuatan Kurva Kalibrasi Propranolol Hidroklorida Standar Dalam Larutan Asam Klorida 0,1 N Untuk Penetapan Kadar

Persamaan kurva kalibrasi propranolol hidroklorida standar dalam media asam klorida 0,1 N pada panjang gelombang 287,5nm adalah  $Y = 7,1324 \cdot 10^{-3} + 0,01949714 X$  dengan nilai  $r^2=0,9999$ . Hasil serapan untuk masing-masing konsentrasi pada panjang gelombang 287,5nm dapat dilihat pada tabel 2.

### 4. Penentuan Spektrum Serapan Propranolol Hidroklorida Standar Dalam Dapar Klorida pH 1,2

Hasil pengukuran Spektrofotometer UV-Vis larutan propranolol hidroklorida standar 10ppm pada panjang gelombang antara 200nm-400nm, didapatkan serapan maksimum 0,21723 pada panjang gelombang 288,5nm. Spektrum serapan propranolol hidroklorida standar 10 ppm dapat dilihat pada gambar 6 dan data serapan propranolol hidroklorida standar dalam pelarut dapar klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm pada tabel 1.

### 5. Pembuatan Kurva Kalibrasi Propranolol Hidroklorida Standar Dalam Larutan Dapar Klorida pH 1,2

Persamaan kurva kalibrasi propranolol hidroklorida standar dalam media dapar klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm adalah  $Y = 0,018812 + 0,0194792 X$  dengan nilai  $r^2=0,9999$ . Hasil serapan untuk masing-masing konsentrasi pada panjang gelombang 288,5nm dapat dilihat pada tabel 1.

## 6. Uji Disolusi

Dari hasil perhitungan persentase diketahui bahwa persentase terdisolusi terbesar yaitu tablet B dengan persen terdisolusi sebesar 108,41 pada menit ke 60 dan persen terdisolusi terkecil adalah 62,41. Sedangkan tablet A (tablet pembanding) persentase terdisolusi terkecil 62,40 dan persen terdisolusi terbesar 108,01. Hasil persen kadar terdisolusi tablet A dan tablet B dalam pelarut dapar klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm dapat dilihat pada tabel 7 dan tabel 8. Grafik profil disolusi tablet A dan tablet B dalam media 1000ml larutan dapar klorida pH 1,2 dapat dilihat pada gambar 10.

Hasil persen terdisolusi rata-rata tablet A (tablet pembanding) pada menit ke 10 yakni 62,78% dan 104,87% pada menit ke 60. sedangkan tablet B mempunyai nilai persen terdisolusi rata-rata adalah 65,39% pada menit ke 10 dan 106,84% pada menit ke 60. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 9. Untuk grafiknya dapat dilihat pada gambar 10 yaitu gambar disolusi tablet A dan tablet B dalam medium 1000ml larutan dapar klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm.

Nilai  $f_1$  (faktor perbedaan) dan  $f_2$  (faktor persamaan) tablet propranolol hidroklorida 10mg merek dagang dengan tablet propranolol hidroklorida 10mg tablet pembanding adalah 3,31 dan 74,69 hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 10.

## B. PEMBAHASAN

Banyak orang berfikir bahwa obat yang harganya lebih mahal atau produk perusahaan asing akan memberikan efek yang jauh lebih baik dari pada obat yang murah atau produk dalam negeri. Padahal belum tentu obat produk perusahaan asing jauh lebih baik dari pada obat produk perusahaan dalam negeri. Hal ini perlu dibuktikan melalui penelitian ilmiah. Sebelum memberikan efek, obat harus berikatan dengan reseptor terlebih dahulu. Sedangkan sebelum berikatan dengan reseptor obat harus diabsorpsi menembus membran sel, agar dapat diabsorpsi menembus membran sel maka obat harus terlarut terlebih dahulu. propranolol hidroklorida adalah obat yang mudah larut dalam air. Untuk itu penelitian ini bertujuan untuk membandingkan profil disolusi tablet propranolol hidroklorida yang diproduksi oleh perusahaan dalam negeri dan perusahaan asing.

### 1. Evaluasi Tablet

#### a. Kekerasan

Kekerasan tablet berpengaruh pada ketahanannya terhadap guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, maupun pada saat distribusinya. Kekerasan tablet selain dipengaruhi oleh bahan pengikat juga dipengaruhi oleh beban kempa (tekanan punch) yang digunakan. Pada tablet A memiliki kekerasan tablet yang lebih besar bila dibandingkan dengan tablet B. Hal ini dapat terjadi karena beberapa faktor antara lain lamanya penyimpanan obat, konsentrasi bahan pengikat atau jenis bahan pengikatnya. Semakin banyak

konsentrasi bahan pengikat yang digunakan dan semakin baik maka kekerasan tablet akan semakin meningkat.

#### b. Waktu Hancur

Pengujian waktu hancur merupakan prediksi invitro ketersediaan hayati obat. Kedua tablet memenuhi persyaratan waktu hancur untuk tablet tidak bersalut enterik dari FI edisi III tahun 1979, yaitu tidak lebih dari 15 menit. Semua tablet dapat hancur dengan sempurna dalam waktu kurang dari 15 menit, semakin keras suatu tablet maka akan semakin lama tablet itu akan hancur. Hal ini disebabkan karena bila tablet terlalu keras maka pori-pori tablet semakin kecil sehingga air akan sulit berpenetrasi ke dalam tablet dan menyebabkan tablet sulit hancur. Tetapi yang mempengaruhi waktu hancur tablet tidak hanya kekerasan tablet, konsentrasi bahan penghancur dan cara pembuatan tablet dapat juga mempengaruhi waktu hancur tablet.

### 2. Penetapan Kadar

#### a. Penentuan Spektrum Serapan Propranolol Hidroklorida Standar Dalam Larutan Asam Klorida 0,1 N

Penentuan panjang gelombang maksimum penting dalam mendapatkan serapan yang maksimum. Serapan yang maksimum akan memberikan hasil yang optimum. Panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida standar menurut literatur adalah 219nm, 288nm (14,15). Hasil penentuan panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida standar adalah

287,5nm penentuan spektrum serapan ini selain bertujuan untuk analisis kualitatif yaitu dalam hal identifikasi Propranolol Hidroklorida dapat juga digunakan untuk analisis kuantitatif dalam hal pembuatan kurva kalibrasi atau penetapan kadar sampel suatu obat.

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi Propranolol Hidroklorida Standar Dalam Larutan Asam Klorida 0,1 N

Rumus kurva kalibrasi penting dalam penentuan jumlah zat aktif yang terlarut dalam sampel yang diukur serapannya masing-masing dengan konsentrasi 10; 20; 30; 40; dan 50ppm mendapatkan hasil persamaan  $Y=7,1324 \cdot 10^{-3}+0,01949714X$  dengan nilai  $r^2= 0,9999$ . Dengan nilai regresi linier yang mendekati satu akan didapatkan hasil yang lebih presisi dan akurat. Hasil yang presisi dan akurat akan menentukan kadar yang didapatkan optimal. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2 yaitu tabel data serapan propranolol hidroklorida standar dalam pelarut asam Klorida 0,1 N pada panjang gelombang 287,5nm.

Untuk mendapatkan kurva kalibrasi yang linier maka zat aktif harus dapat melarut sempurna dalam pelarut yang digunakan. Bila zat aktif tidak melarut sempurna maka tidak akan memberikan serapan yang maksimum walaupun pada panjang gelombang maksimum pengukurannya. Propranolol hidroklorida adalah zat yang mudah larut dalam air, sehingga tidak perlu penambahan zat apapun untuk dapat melarutkannya.

Setelah zat dilarutkan dengan larutan asam klorida 0,1 N kemudian zat diencerkan dengan larutan asam klorida 0,1 N hingga 50,0ml. Untuk mendapatkan kurva kalibrasi yang linier maka kesalahan pada saat penimbangan atau pada saat memipet larutan harus dikurangi atau dicegah.

Hasil persentase kadar obat B yang diperoleh dari penetapan kadar dengan pelarut larutan asam klorida 0,1 N yakni: 93,794% ; 94,312% ; 97,398% pada konsentrasi 200ppm. Sedangkan nilai persen kadar obat A yang diperoleh dari hasil penetapan kadar tablet adalah 105,386% ; 105,597% ; 105,816% dalam medium larutan asam klorida 0,1 N dengan konsentrasi 200ppm. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 3.

### 3. Uji Disolusi

#### a. Penentuan Spektrum Serapan Propranolol Hidroklorida Standar Dalam Larutan Dapar Klorida pH 1,2

Penentuan panjang gelombang maksimum penting dalam mendapatkan serapan yang maksimum. Serapan yang maksimum akan memberikan hasil yang optimum. Panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida standar menurut literatur adalah 219nm, 288nm (14, 15). Hasil penentuan panjang gelombang maksimum propranolol hidroklorida standar adalah 288,5nm penentuan spektrum serapan ini selain bertujuan untuk analisis kualitatif yaitu dalam hal identifikasi propranolol hidroklorida dapat juga digunakan untuk analisis

kuantitatif dalam hal pembuatan kurva kalibrasi atau penetapan kadar sampel suatu obat.

b. Pembuatan Kurva Kalibrasi Propranolol Hidroklorida Standar Dalam Larutan Dapar Klorida pH 1,2

Rumus kurva kalibrasi penting dalam penentuan jumlah zat aktif yang terlarut dalam sampel yang diukur serapannya masing-masing dengan konsentrasi 10; 20; 30; 40; dan 50ppm mendapatkan hasil persamaannya  $Y = 0,018812 + 0,0194792 X$  dengan nilai  $r^2 = 0,9999$ . Dengan nilai regresi linier yang mendekati satu akan didapatkan hasil yang lebih presisi dan akurat. Hasil yang presisi dan akurat akan menentukan kadar yang didapatkan optimal. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel 1 yaitu tabel data serapan propranolol hidroklorida standar dalam pelarut dapar klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm.

Untuk mendapatkan kurva kalibrasi yang linier maka zat aktif harus dapat melarut sempurna dalam pelarut yang digunakan. Bila zat aktif tidak melarut sempurna maka tidak akan memberikan serapan yang maksimum walaupun pada panjang gelombang maksimum pengukurannya. Propranolol hidroklorida adalah zat yang mudah larut dalam air, sehingga tidak perlu penambahan zat apapun untuk dapat melarutkannya. Setelah zat dilarutkan dengan larutan dapar klorida pH 1,2 kemudian zat diencerkan dengan larutan dapar klorida pH 1,2 ± 0,4 hingga 50,0ml. Larutan dapar klorida harus dipastikan pH

sesuai sebelum digunakan, karena bila tidak akan mempengaruhi spektrum serapan yang nantinya akan diukur. Selain itu untuk mendapatkan kurva kalibrasi yang linier maka kesalahan pada saat penimbangan atau pada saat memipet larutan harus dikurangi atau dicegah.

c. Uji Disolusi

Studi perbandingan profil disolusi ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana persamaan maupun perbedaan dua produk obat atau lebih dengan zat aktif yang sama. Pada studi perbandingan profil disolusi ini dipilih tablet propranolol hidroklorida 10mg karena tablet propranolol hidroklorida merupakan obat penghambat reseptor  $\beta$ -adrenergik non selektif. Penghambat reseptor  $\beta$ -adrenergik oleh propranolol hidroklorida akan mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Penggunaan propranolol hidroklorida terutama sebagai obat antihipertensi, antiangina dan antiaritmia. (13)

Propranolol hidroklorida yang dibandingkan adalah produk propranolol hidroklorida yang berasal dari perusahaan asing dengan perusahaan dalam negeri. Harga obat yang lebih mahal tadi seharusnya sebanding dengan efek yang akan ditimbulkan. Propranolol hidroklorida memiliki kelarutan yang cukup baik dalam air sehingga absorpsi dari obat juga dipengaruhi oleh disolusi dari obat tersebut agar dapat memberikan efek yang optimal.



Produk Propranolol hidroklorida yang digunakan ada 2 jenis yaitu satu produk yang diproduksi oleh PMA (salah satu produk inovator) dan yang satunya lagi diproduksi oleh PMDN yang kesemuanya pada batch yang sama. Media disolusi yang digunakan adalah dapar klorida pH 1,2 dengan volume 1000ml. Temperatur media yang digunakan adalah  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  atau sesuai dengan suhu tubuh. Alat yang digunakan adalah alat tipe I atau tipe basket, kecepatan disolusi yang digunakan yaitu 75rpm-100rpm. Untuk penelitian ini kecepatan yang digunakan adalah 100 rpm. Jarak antara basket dan wadah harus sesuai yaitu 2,5 cm dari dasar wadah. Disolusi dilakukan selama 1 jam dengan waktu pengambilan sampel sebanyak 6 kali yaitu 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 menit. Sampel yang diambil sebanyak 10ml dimana setiap kali pengambilan sampel, volume medium diganti dengan larutan medium yang baru dengan volume dan suhu yang sama agar *sink condition* dapat tetap terjaga. Pengambilan sampel juga harus tepat yaitu tidak kurang 1 cm dari dinding wadah.

Hasil disolusi propranolol hidroklorida selama 1 jam dari tablet A (tablet pembanding) dengan tablet B adalah 104,87% dan 106,84%. Untuk tablet A (tablet pembanding) dan tablet B memenuhi persyaratan disolusi karena dalam waktu 30 menit obat yang terdisolusi sudah mencapai 80% (Q+5). (2)

Hasil pengukuran dari kekerasan tablet menunjukkan bahwa tablet A memiliki kekerasan yang lebih besar yaitu 7,179 Kp bila dibandingkan dengan tablet B yaitu 3,279 Kp. Kekerasan

tablet merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi waktu hancur dan disolusi. Tablet yang keras akan memiliki struktur yang kompak atau rigid dengan pori-pori yang kecil sehingga menyebabkan medium atau air menjadi sulit berpenetrasi ke dalam tablet, hal inilah yang menyebabkan tablet sulit hancur.

Hasil evaluasi tablet menunjukkan bahwa tablet A yang memiliki kekerasan yang lebih tinggi juga waktu hancur yang lebih lama dan disolusi zat aktifnya lebih kecil bila dibandingkan dengan tablet B yang memiliki kekerasan yang lebih kecil, waktu hancur yang lebih cepat dan disolusi zat aktif yang lebih besar.

Perbedaan waktu hancur, kekerasan dan disolusi disebabkan oleh faktor formulasi, pembuatan dan penyimpanan tablet tersebut.

Hasil perbandingan profil disolusi tablet Propranolol Hidroklorida 10mg PMA dan PMDN diketahui bahwa tablet tersebut memenuhi persyaratan f1 dan f2 yaitu persyaratan nilai f1 adalah antara 0 hingga 15. Dimana semakin mendekati nilai 0 maka semakin sedikit perbedaan profil disolusi kedua tablet Propranolol Hidroklorida tersebut. Nilai f1 tablet A (tablet pembanding) dengan tablet B adalah 3,31. Untuk persyaratan nilai f2 yaitu antara 50 hingga 100. Bila makin mendekati 100 makin banyak persamaan profil disolusinya. Nilai f2 tablet A (tablet pembanding) dengan tablet B adalah 74,69. Data nilai f1 dan f2 tablet Propranolol Hidroklorida 10mg dalam tablet A dan tablet B dapat dilihat pada tabel 10.

Nilai  $f_1$  dan  $f_2$  ini sangat dipengaruhi oleh persen terdisolusi Propranolol Hidroklorida yang didapat. Grafik perbandingan profil disolusi tablet Propranolol Hidroklorida 10 mg dalam medium dapar klorida pH 1,2 dengan volume 1000ml dapat dilihat pada gambar 10. Dari nilai  $f_1$  dan  $f_2$  yang didapatkan bisa disimpulkan bahwa tablet A (tablet pembanding) dengan tablet B memenuhi persyaratan nilai  $f_1$  dan  $f_2$ .

Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil disolusi tablet Propranolol Hidroklorida tersebut adalah: (7)

1. Kondisi pada setiap uji disolusi

Kondisi disini dapat berupa pH larutan dapar klorida yang dibuat sama. Cara pengambilan sampel yang baik dan benar. Volume medium yang sama, serta posisi obat tersebut pada saat disolusi juga dapat mempengaruhi hasil disolusi tersebut.

2. Faktor formulasi

Formulasi yang berbeda-beda dari tiap produk tersebut menyebabkan profil disolusi yang tidak sama dari kedua produk tersebut. Faktor formulasi yang mempengaruhi disolusi obat adalah bahan tambahan seperti bahan penghancur, bahan pengikat, metode pembuatan, dan lama penyimpanan obat.

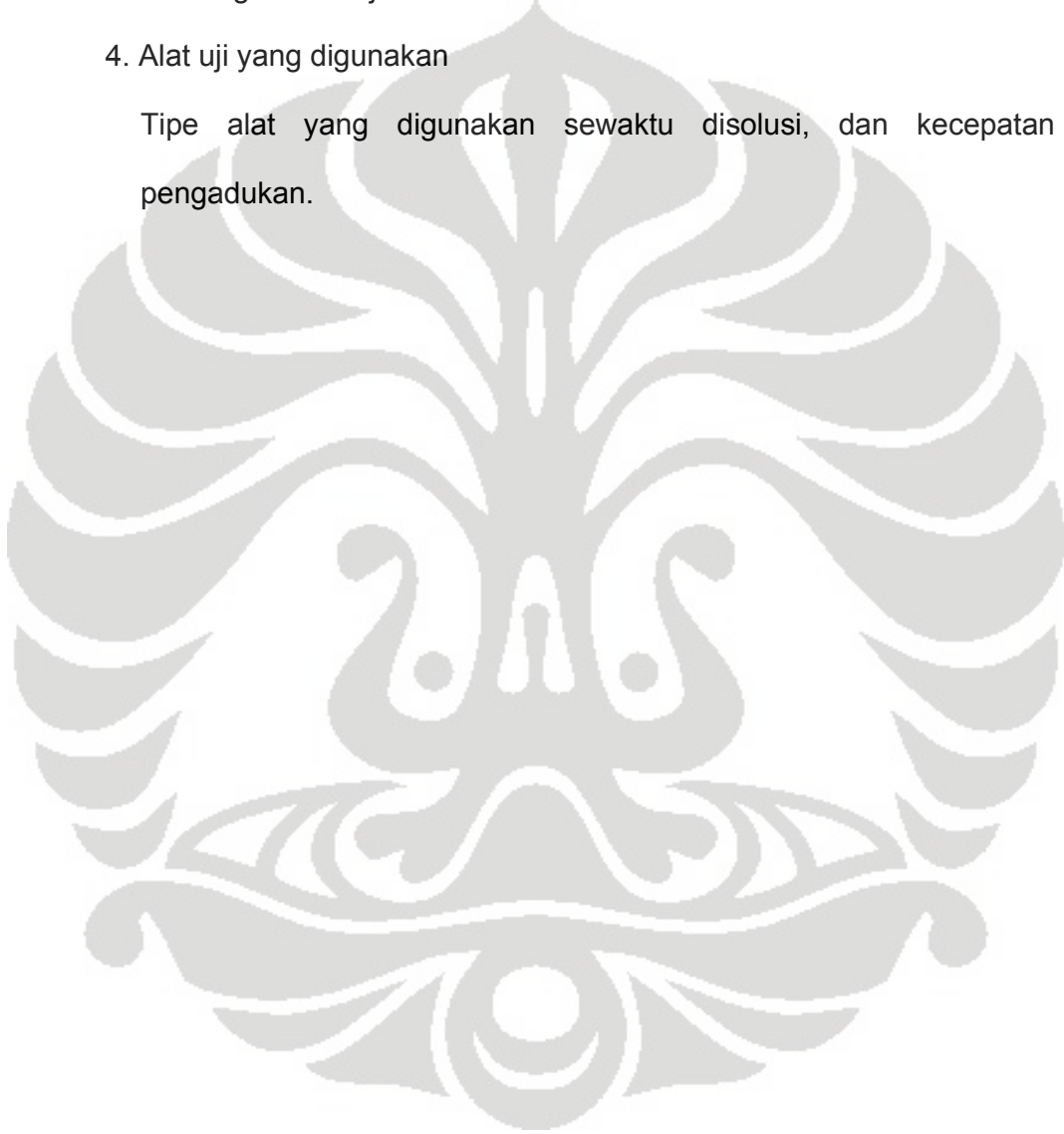
3. Faktor fisikokimia

Faktor fisikokimia yang mempengaruhi laju disolusi adalah ukuran partikel, kelarutan obat dalam medium, suhu medium, dan bentuk kristal. Obat dengan ukuran partikel lebih kecil akan lebih mudah

terdisolusi bila dibandingkan dengan ukuran partikel yang lebih besar. Obat dengan kelarutan yang baik akan lebih mudah terdisolusi. Suhu yang semakin tinggi akan meningkatkan laju disolusi obat. Perubahan bentuk kristal menjadi bentuk amorf akan meningkatkan laju kelarutan obat.

#### 4. Alat uji yang digunakan

Tipe alat yang digunakan sewaktu disolusi, dan kecepatan pengadukan.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan nilai  $f_1$  dan  $f_2$ , profil disolusi tablet A (tablet pembanding) dengan tablet B adalah 3,31 dan 74,69 yang memenuhi persyaratan nilai  $f_1$  dan  $f_2$ . Sehingga dapat disimpulkan bahwa tablet A (tablet pembanding) dengan Tablet B profil disolusi obatnya tidak berbeda.

#### B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai studi perbandingan profil disolusi tablet Propranolol Hidroklorida pada batch dan pH yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL., Teori dan Praktek Farmasi Industri Jilid 11 Diterj.dari *The theory and practice of Industrial pharmacy*. Volume 2, edisi ketiga. Alih Bahasa Siti Suyatmi. UI Press. Jakarta: 1994: 643-731
2. Anonim, Farmakope Indonesia Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995: 709-711, 1083-1087, 1133, 1210-1211.
3. Fachdiana fidia. Pemeriksaan Laju Larut Kapsul Amoksisilin Generik Berlogo dan Beberapa Merek Dagang. UI. Jurusan Farmasi. Jakarta. 1991. halaman 4-9 ; 10-12
4. Marshall, k. & Runic, E. M. 1990. *Tablet dosage Forms*. Dalam: Banker, G.S. & Rhodes, C.T (eds.). *Modern Pharmaceutics*. Newyork & Basel: Marcel Dekker, Inc.,: 372
5. Abdou, H.M., *Dissolution, Bioavaibility and Bioequivalence*. Easton-Pennsywania, Mack Publishing Company. 1989: 11-93
6. Cartensen, Jens T. 1997. *Pharmaceutic of Solid and Solid Dosage Forms*. A Wiley. Interscience Publication: 133-143
7. Banakar, urnesh V. *Drug and The Pharmaceutical Sciences* Vol 49. Pharmaceutical Dissolution Testing. Marcel Dekker, Inc, 1992. Newyork. Halaman 47-60
8. Ansel H. 1989. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Alih Bahasa Farida Ibrahim. Edisi 4. UI Press. Jakarta: 244-259

9. US Pharmacopoeia & National Formulary. *The Official Compendia of Standards USP 28 – NF 23*. Volume 2. Philadelphia, USA: The US Pharmacopoeial Convention, Inc., 2005: 1660-1661
10. US Department of Health and Human Services. *Food and Drug Administration Center For Drug Evaluation and Research (CDER)*. 1997. *Guidance of Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Form*.
11. Gan, Sulistia. *Farmakologi dan Terapi*, edisi keempat. Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1995. Cetakan Ulang 2002. Jakarta: 315-342
12. Anonim. *The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics*, 11<sup>th</sup> ed. The Pharmaceutical Press, London. 1994: 1025-1028
13. Hoan Tjay Tan dan Kirana R. *Obat-obat Penting, Khasiat, Penggunaan dan Efek Sampingnya*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo, Kelompok Gramedia. 2002: 522
14. Harmita, et all. *Analisa Kuantitatif Bahan Baku dan Sediaan Farmasi*, edisi Pertama. Dalam: *Spektrofotometri*. Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. Depok. 2006: 197
15. Anonim., *Farmakope Indonesia*, edisi III, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 6-8 ; 532-533
16. Swarbrick, J., *Current Concepts in The Pharmaceutical Science: Biopharmaceutic*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1970. 58-62 ; 265-294

17. Evrina. Pemeriksaan Laju Larut Tablet Paracetamol Generik Berlogo dan Beberapa Merek Dagang. UI. Jurusan Farmasi. Jakarta. 1991. 1-2 ; 4-8
18. Harmita, et all. Kimia Medisinal, edisi Pertama. Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia. Depok. 2006: halaman 231-235
19. Blanchard, J., et al, Principles and Prespectives in Drug Bioavailabitiy, Karger, Basel (Switzerland), 1979. 1-83
20. <http://www.depkes.go.id/index.php?option=news&task=viewarticle&sid=2406> .Tanggal 9 januari 2008. Jam 14.00
21. Lachman L., Herbert A.L, Joseph L.K., *The theory and practice of Industrial pharmacy*, 1<sup>nd</sup> ed., Lea and Fibiger, Philadelphia,1976. 96-97
22. Swarbrick, J., *Current Concepts in The Pharmaceutical Science, dosage form design & Bioavailability*,. Lea and Febiger, Philadelphia, 1973. 184-185
23. Siregar. J. Charles, Uji Disolusi, Perpustakaan Farmasi ITB, 1986: 1-24
24. US Pharmacopoeia & National Formulary. *The Official Compendia of Standards USP 29 – NF 24*. Volume 2. Philadelphia, USA: The US Pharmacopoeial Convention, Inc., 2006: 1843-1846





# TABEL

**Tabel 1**

Data serapan Propranolol Hidroklorida standar dalam pelarut dapar Klorida pH 1,2 pada panjang gelombang 288,5nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
10,04	0,21723
20,08	0,40560
30,12	0,60067
40,16	0,79690
50,20	0,99554

$$y = 0,018812 + 0,0194792 x$$

$$r = 0,9999$$

**Tabel 2**

Data serapan Propranolol Hidroklorida standar dalam pelarut asam Klorida 0,1 N pada panjang gelombang 287,5nm

Konsentrasi (ppm)	Serapan (A)
10,04	0,203570
20,08	0,398392
30,12	0,588586
40,16	0,784124
50,20	0,985561

$$y = 7,1324 \cdot 10^{-3} + 0,01949714 x$$

$$r = 0,9999$$

**Tabel 3**

Data kadar Propranolol Hidroklorida dalam tablet dengan pelarut asam Klorida 0,1 N (%)

NO	KADAR PROPRANOLOL HIDROKLORIDA (%)	
	TABLET A	TABLET B
1	105,386	93,794
2	105,597	94,312
3	105,816	97,398
<b>Rata-rata</b>	105,599	95,168
<b>SD</b>	0,215	1,948

**Tabel 4**

Data Kekerasan Tablet Propranolol Hidroklorida 10 mg Tablet A dan Tablet B

No	Tablet A	Tablet B
1.	4,68	2,24
2.	7,03	3,36
3.	8,84	3,36
4.	7,54	3,46
5.	8,97	3,26
6.	7,84	3,16
7.	7,74	3,36
8.	7,13	3,36
9.	5,70	3,36
10.	6,32	3,87
<b>Rata-rata</b>	7,179	3,279
<b>SD</b>	1,335	0,409

**Tabel 5**

Data Waktu Hancur Tablet A dan Tablet B

Jenis	Menit
Tablet A	12 menit 56 detik
Tablet B	9 menit 3 detik

**Tabel 6**

Data evaluasi tablet A dan Tablet B

Jenis Evaluasi	Tablet A	Tablet B
Kekerasan (Kp)	7,179	3,279
Waktu Hancur	12 menit 56 detik	9 menit 3 detik
Penetapan Kadar (%)	105,599	95,168
Jumlah Obat Terdisolusi (%)	104,87	106,84

**Tabel 7**

Persen Terdisolusi Tablet A (%) Dengan Pelarut Dapar Klorida pH 1,2 Pada Panjang Gelombang 288,5nm

Waktu (menit)	Jumlah Propranolol Hidroklorida Terdisolusi (%)											
	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Tablet 7	Tablet 8	Tablet 9	Tablet 10	Tablet 11	Tablet 12
10	62,44	62,73	62,59	62,92	63,03	62,77	62,40	63,07	62,83	62,62	63,12	62,95
15	68,00	68,47	69,76	68,46	68,74	69,91	68,53	69,07	68,18	68,49	69,25	68,99
20	74,24	74,36	74,43	74,50	74,82	75,23	74,20	74,31	74,44	74,32	74,46	74,91
30	79,65	79,94	80,27	80,13	80,31	81,27	79,86	80,20	80,37	80,13	80,34	80,48
45	91,14	91,34	93,44	91,46	91,87	92,31	91,41	91,79	92,55	91,49	91,85	92,95
60	107,02	102,19	105,14	107,61	101,84	105,90	108,01	106,91	101,34	107,49	105,29	99,83

**Tabel 8**

Persen Terdisolusi Tablet B (%) Dengan Pelarut Dapar Klorida pH 1,2 Pada Panjang Gelombang 288,5nm

Waktu (menit)	Jumlah Propranolol Hidroklorida Terdisolusi (%)											
	Tablet 1	Tablet 2	Tablet 3	Tablet 4	Tablet 5	Tablet 6	Tablet 7	Tablet 8	Tablet 9	Tablet 10	Tablet 11	Tablet 12
10	64,31	66,88	67,35	62,41	64,84	65,95	62,80	65,03	67,40	64,11	66,32	67,35
15	72,00	73,22	70,12	69,41	71,46	73,02	72,60	73,18	69,06	72,08	70,92	73,26
20	74,98	74,40	74,93	74,48	73,84	75,35	74,97	74,38	74,92	74,61	75,39	75,01
30	82,45	84,41	84,88	80,39	81,86	84,01	83,67	82,50	84,89	84,81	85,02	81,57
45	96,58	94,79	96,10	92,96	95,24	96,00	96,50	101,07	99,17	95,89	97,66	103,96
60	103,68	107,95	107,25	107,68	104,55	107,14	105,02	107,51	107,81	107,92	107,16	108,41

**Tabel 9**

Persen Obat Terdisolusi Rata-Rata (%) Tablet A dan Tablet B Dengan Pelarut Dapar Klorida pH 1,2 Pada Panjang Gelombang 288,5nm

Waktu (menit)	Obat Terdisolusi (%)	
	Tablet A	Tablet B
10	62,78 ± 0,23	65,39 ± 1,75
15	68,82 ± 0,59	71,69 ± 1,51
20	74,51 ± 0,31	74,76 ± 0,44
30	80,25 ± 0,39	83,37 ± 1,56
45	91,96 ± 0,71	97,15 ± 2,98
60	104,87 ± 2,84	106,84 ± 1,53

**Tabel 10**

Nilai f1 (faktor perbedaan) dan f2 (faktor persamaan)

Propranolol Hidroklorida 10mg dalam Tablet A dan Tablet B

Time	Tablet A (Rt)	Tablet B (Tt)	(Rt-Tt)	(Rt-Tt) <sup>2</sup>	Similarity Factor (f2)	Different Factor (f1)
10	62,79	65,40	2,61	6,80	<b>74,69</b>	<b>3,31</b>
15	68,82	71,69	2,87	8,26		
20	74,52	74,77	0,25	0,06		
30	80,25	83,37	3,21	10,33		
45	91,97	97,16	5,19	26,98		
60	104,88	106,84	1,96	3,85		
	483,22	499,23	16,01	55,72		



# GAMBAR





Gambar 1. Tablet A (PMA)/ Tablet pembanding dan Tablet B (Generik)



Gambar 2. Alat Uji Waktu Hancur (Erweka ZT-3)



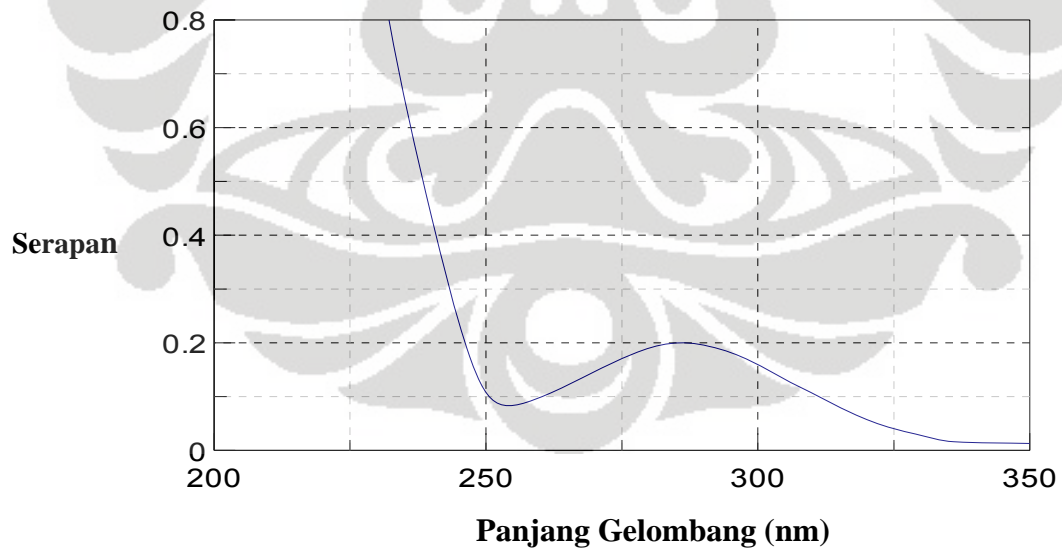
Gambar 3. Alat Uji Kekerasan (Erweka TBH-28)



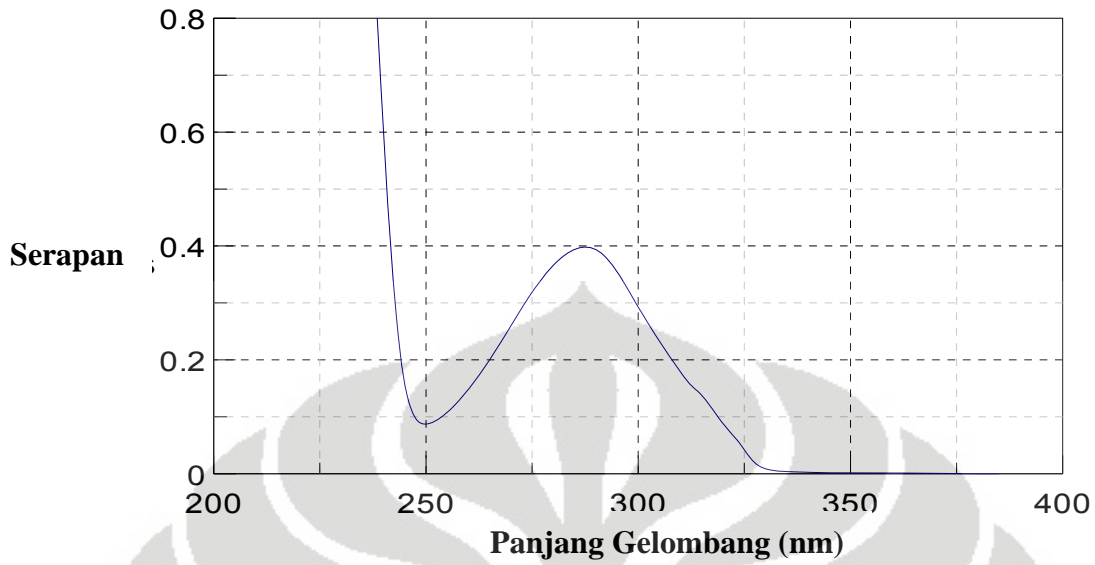
Gambar 4. Alat Spektrofotometer UV-VIS ( Jasco V-530)



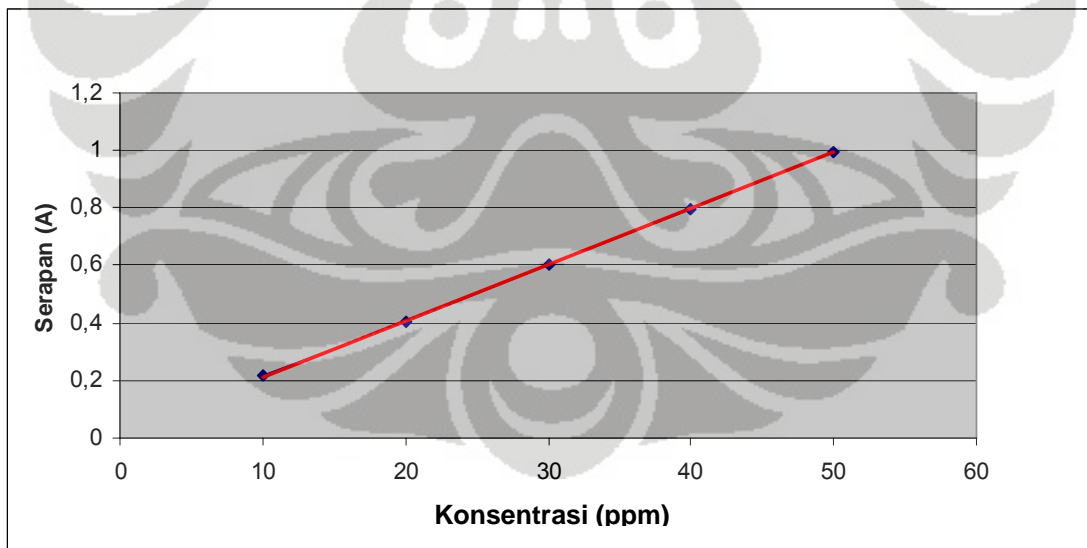
Gambar 5. Alat Uji Disolusi (Electrolab TDT- 08 L)



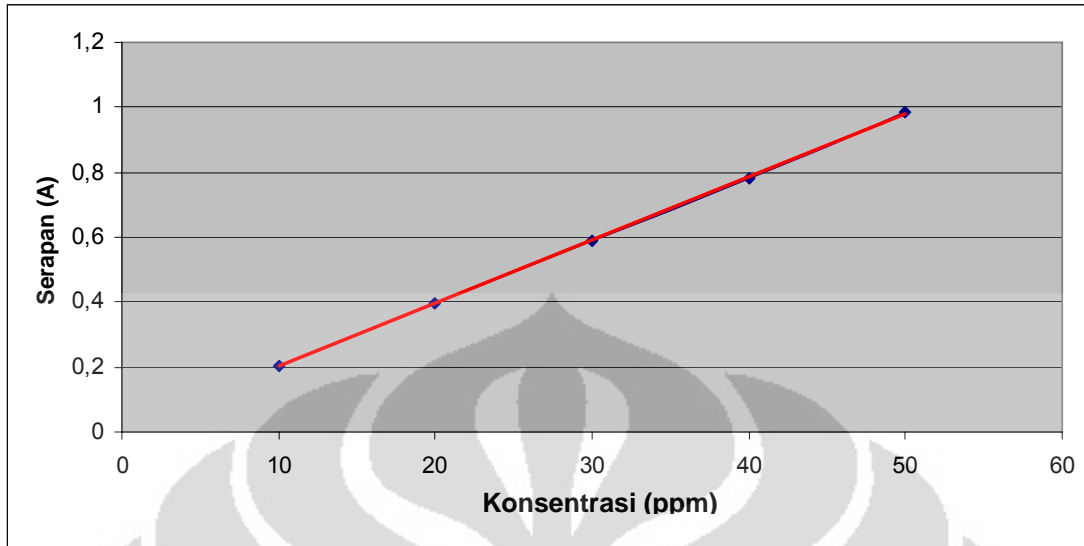
Gambar 6. Spektrum serapan propranolol hidroklorida 10 ppm dalam medium 1000ml dapar klorida pH 1,2



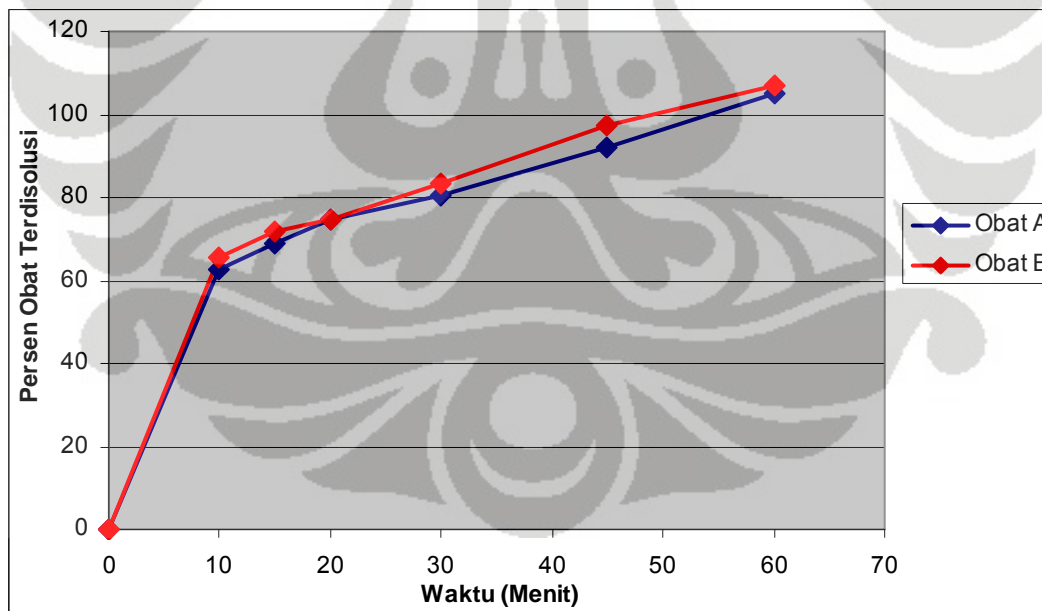
Gambar 7. Spektrum serapan propranolol hidroklorida 20 ppm dalam asam klorida 0,1N untuk penetapan kadar



Gambar 8. Kurva kalibrasi propranolol hidroklorida standard dalam medium larutan dapar klorida pH 1,2 pada  $\lambda = 288,5\text{nm}$



Gambar 9. Persamaan kurva kalibrasi propranolol hidroklorida standard dalam medium larutan asam klorida 0,1 N pada  $\lambda = 287,5$



Gambar 10. Grafik disolusi tablet A dan tablet B dalam medium 1000ml larutan dapar klorida pH 1,2 pada  $\lambda = 288,5\text{nm}$ .



# LAMPIRAN

## Lampiran 1

### Cara memperoleh persamaan garis regresi linier

$$y = a + bx$$

a dan b adalah bilangan normal, dihitung dengan rumus:

$$a = \frac{(\sum y)(\sum x^2) - (\sum x)(\sum y)}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$b = \frac{n\sum xy - (\sum x)(\sum y)}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

Derajat kelinieran dihitung dengan rumus:

$$r = \frac{n\sum xy - n\sum x\sum y}{\sqrt{\{n\sum x^2 - (\sum x)^2\} \{n\sum y^2 - (\sum y)^2\}}}$$

## Lampiran 2

## Cara perhitungan simpangan baku

$$\text{Rata-rata hitung : } \bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

n = jumlah data

$$\text{Simpangan baku : } SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$\text{Koefisien variasi : } KV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$



Lampiran 3

Perhitungan Uji disolusi

Menit ke-	Konsentrasi Propranolol HCl yang terdisolusi (mg)
10	$X_{10} = \frac{(Y_{10} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000}$
15	$X_{15} = \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{10} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$
20	$X_{20} = \frac{(Y_{20} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{10} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$
30	$X_{30} = \frac{(Y_{30} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \frac{(Y_{20} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{15} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000} + \frac{(Y_{10} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$
45	$X_{45} = \frac{(Y_{45} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{10} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$
60	$X_{60} = \frac{(Y_{60} - a) \times F_p \times M}{b \times 1000} + \dots + \frac{(Y_{10} - a) \times F_p \times S}{b \times 1000}$

### Lampiran 3 (lanjutan)

Keterangan :

Y = Serapan Propranolol Hidroklorida

Y<sub>n</sub> = Serapan Propranolol Hidroklorida pada menit ke-n  
(n = 10, 15, 20, ....)

X = Konsentrasi Propranolol Hidroklorida

X<sub>n</sub> = Konsentrasi Propranolol Hidroklorida pada menit ke-n  
(n = 10, 15, 20, ....)

F<sub>p</sub> = Faktor pengenceran

M = Volume medium disolusi (1000 ml)

S = volume aliquot (10 ml)

a = intersep

b = sloop

Contoh perhitungan :

Persamaan regresi linear :  $Y = 0,018812 + 0,0194792X$

Diketahui

Y<sub>10</sub> = 0,14409      Y<sub>20</sub> = 0,16222      b = 0,0194792

M = 1000 ml      F<sub>p</sub> = 1      Y<sub>15</sub> = 0,15781

S = 10 ml      a = 0,018812

### Lampiran 3 (lanjutan)

Konsentrasi Propranolol Hidroklorida setiap tablet adalah 10 mg

$$\begin{aligned} X_{20} &= \frac{(0,16222-0,018812) \times 1 \times 1000}{0,0194792 \times 1000} + \frac{(0,15781-0,018812) \times 1 \times 10}{0,0194792 \times 1000} + \frac{(0,14409-0,018812) \times 1 \times 10}{0,0194792 \times 1000} \\ &= 7,3621 + 0,0714 + 0,0643 \\ &= 7,4978 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi yang terdisolusi} &= \frac{7,4978}{10} \times 100\% \\ &= 74,978\% \end{aligned}$$

## Lampiran 4

### Perhitungan Nilai F1 dan F2

$$F2 = 50 \cdot \text{Log} \left( \frac{100}{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}} \right)$$

$$F2 = 50 \cdot \text{Log} \left( \frac{100}{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=6} 55,72}{6}} \right) = 74,69$$

$$F1 = 100 \cdot \frac{\sum_{t=1}^{t=n} R(t) - T(t)}{\sum_{t=1}^{t=n} R(t)}$$

$$F1 = 100 \cdot \frac{\sum_{t=1}^{t=6} 16,01}{\sum_{t=1}^{t=6} 483,22} = 3,31$$


**Plant Jakarta**

Jl. Rawagelam V No. 1 Kawasan Industri Pulogadung

Telp. +62 21 4609354, 4603144 Fax. + 62 21 4603143

e.mail : dpj@cbn.net.id

Jakarta Timur 13930

**Working Standard PROPRANOLOL HCl**

Nama Bahan Baku : **Propranolol HCl**  
 No. Lot / Batch : 26020  
 Asal Bahan : Italy  
 Kadar terhadap zat kering : 99,72%  
 Tanggal Uji : 18 Desember 2006  
 Tanggal Uji Ulang : 23 Desember 2008  
 M D : Pebruari 2006  
 E D : Pebruari 2011

Jakarta 29 Pebruari 2008

Disiapkan oleh :


**Dra. Tia Mutianingsih**

Asman Lab.Pengujian

Disetujui oleh :


**Drs. Agung Kisworo**

Manager Pengelolaan Mutu

Lampiran 6

# Certificate of Analysis

Date of print

14.05.2007

1.00317.2500 Hydrochloric acid fuming 37% GR for analysis  
 ACS,ISO,Reag. Ph Eur  
 Batch K36246017

	Specification Values		Batch Values	
	37.0 - 38.0	%	37.7	%
Assay (nucleometric)	passes test		passes test	
Identity	max 10	Hazen	< 10	Hazen
Colour	passes test		passes test	
Appearance	passes test		passes test	
Appearance of solution	max 50	ppm	< 10	ppm
Bromide (Br)	max 0.4	ppm	< 0.4	ppm
Free chlorine (Cl)	max 0.5	ppm	< 0.1	ppm
Phosphate (PO <sub>4</sub> )	max 0.5	ppm	< 0.5	ppm
Sulphate (SO <sub>4</sub> )	max 0.5	ppm	< 0.5	ppm
Sulfite (SO <sub>3</sub> )	max 1	ppm	< 1	ppm
Heavy metals (as Pb)	max 0.020	ppm	< 0.010	ppm
Ag (Silver)	max 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Al (Aluminium)	max 0.010	ppm	< 0.010	ppm
As (Arsenic)	max 0.050	ppm	< 0.050	ppm
Au (Gold)	max 0.100	ppm	< 0.010	ppm
B (Boron)	max 0.010	ppm	< 0.010	ppm
Ba (Barium)	max 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Be (Beryllium)	max 0.300	ppm	< 0.100	ppm
Bi (Bismuth)	max 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Ca (Calcium)	max 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Cd (Cadmium)	max 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Co (Cobalt)	max 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Cr (Chromium)	max 0.010	ppm	< 0.050	ppm
Cu (Copper)	max 0.100	ppm	< 0.010	ppm
Fe (Iron)	max 0.050	ppm	< 0.020	ppm
Ga (Gallium)	max 0.020	ppm		
Ge (Germanium)				

Merck KGaA 64271 Darmstadt (Germany) Tel. (06151)72-0

# Certificate of Analysis

1.00317.2500 Hydrochloric acid fuming 37% GR for analysis  
 ACS, ISO, Reag. Ph Eur  
 Batch K36246017

	Specification Values		Batch Values	
Hg (Mercury)	max 0.010	ppm	< 0.010	ppm
K (Potassium)	max 0.100	ppm	< 0.050	ppm
Li (Lithium)	max 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Mg (Magnesium)	max 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Mn (Manganese)	max 0.010	ppm	< 0.010	ppm
Mo (Molybdenum)	max 0.010	ppm	< 0.010	ppm
NH <sub>4</sub> (Ammonium)	max 1	ppm	< 1	ppm
Na (Sodium)	max 0.300	ppm	< 0.010	ppm
Ni (Nickel)	max 0.020	ppm	< 0.010	ppm
Pb (Lead)	max 0.010	ppm	< 0.005	ppm
Pt (Platinum)	max 0.100	ppm	< 0.050	ppm
Sn (Tin)	max 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Sr (Strontium)	max 0.010	ppm	< 0.010	ppm
Ti (Titanium)	max 0.020	ppm	< 0.010	ppm
Tl (Thallium)	max 0.020	ppm	< 0.010	ppm
V (Vanadium)	max 0.010	ppm	< 0.010	ppm
Zn (Zinc)	max 0.050	ppm	< 0.010	ppm
Zr (Zirconium)	max 0.020	ppm	< 0.010	ppm
Extractable organic substances	max 5	ppm	< 5	ppm
Residue on ignition (as SO <sub>4</sub> )	max 3	ppm	< 2	ppm
Non volatile matter	max 10	ppm	< 5	ppm

Test date (DD.MM.YYY):

29.06.2006

Date of expiry: see product label

Dr. Klaus Klemm

responsible laboratory manager quality control

*This document has been produced electronically and is valid without a signature*



**PT. PANCA KIMIA**  
 Jl. Kayu Putih Tongah No. 17  
 Phone: 4723464 Jakarta 13260



Direzione, Uffici e Stabilimento  
Strada Rivoltana Km 6/7  
20090 Rodano (MI)  
Telefono 02-95325.1  
Fax 02-95325.310/320 Lampiran 7

Capitale Sociale € 5.000.000 i.v.  
R.I., C.F., P.IVA n. 03273990964  
R.B.A. Milano n. 166225

S.O.A. CERTIFICATO ISO 9001: 2000 N° 038/4

## Certificate of Analysis

**PRODUCT** : SODIUM CHLORIDE RPE-ACS - Reag. Ph.Eur. - Reag. USP  
**CODE** : 479687  
**LOT N°** : 6E003276L **METHOD** : 6601  
**EXPIRING DATE** : 05/2012 **EDITION** 4

TEST	U.M.	SPECIFICS	RESULT
Description	-	White crystals	Conform
Acidità o alcalinità	-	Conform	Conform
Appearance of solution	-	Conform	Conform
Ferrocyanide	ppm	≤ 1	< 1
Nitrite	-	Conform	Conform
Magnesium and alkali metals	ppm	≤ 50	< 50
Identification	-	Positive	Positive
pH sol. 5% at 25° C	-	5.0 + 9.0	5.6
Loss on drying	%	≤ 0.1	0.02
Bromide	ppm	≤ 50	< 50
Nitrate, Chlorate (NO <sub>3</sub> )	ppm	≤ 30	< 30
Phosphate	ppm	≤ 5	< 5
Water-insoluble matter	ppm	≤ 50	< 50
Iodide	ppm	≤ 20	< 20
Heavy metals (Pb)	ppm	≤ 5	< 5
Sulphate	ppm	≤ 40	< 40
Al	ppm	≤ 0.1	< 0.1
As	ppm	≤ 1	< 1
Ba	ppm	≤ 10	< 10
Ca	ppm	≤ 20	< 20
Fe	ppm	≤ 2	< 2
K	ppm	≤ 50	< 50
Mg	ppm	≤ 5	< 5
Assay (argentimetric)	% s.s.	99.9 + 100.5	99.9

Statistical sampling executed in conformity with  $\sqrt{n} + 1$  and CER CQ000 procedure

Approve Date : 09/05/2006

QUALITY CONTROL RESPONSIBLE

G. Daddotti