

**OPTIMASI KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA DAN NATRIUM KARBOKSI
METILSELULOSA UNTUK FORMULA TABLET KAPTOPRIL
LEPAS LAMBAT SISTEM *FLOATING***

NASKAH PUBLIKASI



Oleh :

**FERY WAHYU PURNAMA
K100 080 120**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2012**

PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

Berjudul :

**OPTIMASI KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA DAN NATRIUM KARBOKSI
METILSELULOSA UNTUK FORMULA TABLET KAPTOPRIL
LEPAS LAMBAT SISTEM *FLOATING***


**Oleh :
FERY WAHYU PURNAMA
K100080120**

**Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada tanggal : 12 Juli 2012**

**Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Dekan,**


Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.

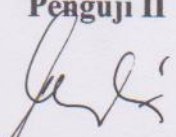
Penguji I


Drs. Mufrod, M.Sc., Apt.


Pembimbing Utama


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

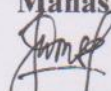
Penguji II


Dedi Hanwar, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping


Suprpto, S.Si., Apt.

Mahasiswa


Fery Wahyu Purnama

**OPTIMASI KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL
METILSELULOZA DAN NATRIUM KARBOKSI
METILSELULOZA UNTUK FORMULA TABLET KAPTOPRIL
LEPAS LAMBAT SISTEM *FLOATING***

**COMBINATION OF OPTIMIZATION MATRIX
HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE AND SODIUM
CARBOXYMETHYLCELLULOSE TO FORMULA SUSTAINED
RELEASE CAPTOPRIL TABLET WITH FLOATING SYSTEM**

Fery Wahyu Purnama*), T.N. Saifullah S.***) dan Suprpto*)

*) *Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl. A. Yani Tromol
Pos 1 Pabelan Kartasura Surakarta 57102*

***) *Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta 55551*

ABSTRAK

Kaptopril merupakan obat golongan inhibitor Angiotensin Converting Enzyme (ACE) yang banyak digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat 1,7 jam setelah pemberian dosis oral sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi matriks HPMC dan NaCMC tablet kaptopril lepas lambat sistem floating terhadap pemeriksaan granul dan tablet serta profil disolusi, dan untuk mengetahui formula yang optimum. Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah, yaitu dengan perbandingan jumlah matriks HPMC dan NaCMC untuk F I (100% : 0%), F II (75% : 25%), F III (50% : 50%), F IV (25% : 75%), F V (0% : 100%). Uji yang dilakukan: waktu alir granul, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, uji floating, keseragaman kandungan dan disolusi. Hasil penelitian dianalisis dengan program *Design Expert 8.0* model *Simplex Lattice Design*. Hasil penelitian menunjukkan semakin banyak HPMC meningkatkan waktu alir granul, meningkatkan kekerasan tablet, dan mempercepat pelepasan obat. Kinetika pelepasan tablet kaptopril lepas lambat floating mengikuti kinetika orde nol, dengan mekanisme difusi dan erosi dimana mekanisme erosi lebih dominan. Perbandingan HPMC 85,60 mg dan NaCMC 14,40 mg merupakan proporsi formula yang optimum.

Kata kunci : Kaptopril, HPMC, NaCMC, floating, tablet lepas lambat

ABSTRACT

Captopril is an inhibitor Angiotensin Converting Enzyme (ACE), which is widely used for the treatment of hypertension and heart failure. Captopril has a short half-life of 1,7 hours after oral dosing so suitable for sustained release tablets made preparations. This research aims to determine the influence of HPMC and NaCMC matrix combination sustained release captopril tablet floating system of examination and tablets as well as profile dissolution granul, and to find out the optimum formula. Tablet making do with wet granulation method, i.e. the ratio of

the number of matrix HPMC and NaCMC to F I (100%: 0%), F II (75%: 25%), F III (50%: 50%), F IV (25%: 75%), F V (0%: 100%). Test performed granul and tablet: fluidity granul, the uniformity of weights, hardness, friability, disintegration time, floating, drug content and the dissolution. Research results are analysed with program Design Expert 8.0 Simplex Lattice Design. The results showed the more HPMC granules increase fluidity, increasing tablet hardness, and accelerate drug release. Release kinetics of tablet captopril sustained release floating zero-order kinetics, with diffusion and erosion mechanism whereby the mechanisms of erosion is dominant. Comparison HPMC 85,60 mg and NaCMC 14,40 mg is the optimum formula proportion.

Keywords: Captopril, HPMC, NaCMC, floating, sustained release tablets

PENDAHULUAN

Kaptopril merupakan obat golongan inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang banyak digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung kongesti. Kaptopril stabil pada pH asam dan terdegradasi pada pH tinggi, selain itu kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat 1,7 jam setelah pemberian dosis oral sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat (Irawan dan Fudholi, 2009; Hardjasaputra dkk., 2002).

Floating system merupakan sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian beberapa waktu mengapung dan tinggal di lambung. Bentuk *floating system* didesain dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik karena mampu mempertahankan densitasnya secara rendah selagi polimer berhidrasi serta membangun suatu panghalang berbentuk gel dipermukaan bagian luar.

HPMC dan NaCMC merupakan turunan selulosa yang bersifat hidrofilik dan membentuk gel dalam air. Lapisan gel tersebut yang dapat menghalangi lepasnya obat dalam tablet lepas lambat.

Pada penelitian sebelumnya formulasi terbaik mengandung 100% HPMC karena pelepasan obat yang besar 96,22% pada waktu 8 jam dan tablet kaptopril floating lebih dari 8 jam (Vijayasankar dkk., 2011). Penggunaan matriks HPMC K15M, HPMC K100M, NaCMC maupun kombinasi menghasilkan suatu tablet

floating di dalam lambung setelah terjadi proses penetrasi air kedalam tablet yang selanjutnya matriks akan mengembang (Pare dkk., 2008).

HPMC dan NaCMC dikombinasikan agar diperoleh tablet lepas lambat dengan sifat fisik dan kecepatan pelepasan obat yang lebih baik karena adanya gel yang terbentuk sehingga kemampuan obat berdifusi melewati massa gel semakin sulit dan obat menjadi lepas secara perlahan-lahan.

Kombinasi antara HPMC dan NaCMC sebagai matriks diharapkan dapat menghasilkan tablet kaptopril lepas lambat dengan sistem *floating* yang optimum.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah Kaptopril, HPMC, NaCMC, Avicel PH 101, Na bikarbonat, Mg stearat, Amilum manihot, KCl, HCl 0,1 N dan akuades. Semua bahan yang disebutkan memiliki kualitas farmasetis.

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah almari pengering, mesin tablet *single punch* (Korsch, Cina), alat uji kekerasan (*Hardness Tester*) (Vanguard), alat uji kerapuhan (*Friability Tester*) (Vanguard), alat disolusi uji waktu hancur (*Desintegration*) (Vanguard), *bekker glass* yang dimodifikasi untuk disolusi, spektrofotometer UV (Milton Roy, Genesys 10).

Formula tablet

Tabel 1. Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril Sistem *Floating*

Bahan	Formula				
	I	II	III	IV	V
Kaptopril (mg)	50	50	50	50	50
HPMC (mg)	100	75	50	25	0
NaCMC (mg)	0	25	50	75	100
Avicel PH 101 (mg)	50	50	50	50	50
Na Bikarbonat (mg)	25	25	25	25	25
Amilum manihot 10% (mg)	8	8	8	8	8
Mg Stearat (mg)	3	3	3	3	3
Bobot tablet (mg)	236	236	236	236	236

Pemeriksaan Waktu Alir Granul

Granul 50 gram dimasukkan ke dalam corong lewat tepi yang ujung tangkainya tertutup. Penutup dibuka, granul dibiarkan mengalir. Waktu alir dicatat dengan *stopwatch* dari saat dibuka sampai seluruh granul keluar.

Pengempaan Tablet

Granul yang telah diuji sifat fisiknya, dicetak menggunakan mesin tablet *Single Punch*. Bobot tiap tablet 236 mg.

Pemeriksaan Tablet

Keseragaman bobot tablet. Dua puluh tablet ditimbang satu persatu. Lalu dihitung bobot rata-rata (purata) sebagai x , simpangan baku (SD), dan dihitung harga CV (*Coefficient of variation*).

Kekerasan tablet. Satu tablet diletakkan vertikal diantara ujung dan penekanan. Putar alat sehingga tablet tertekan dan pecah, skala kekerasan mula-mula pada angka 0 akan berubah dan kekerasan tablet telah dibaca pada skala tersebut dengan satuan kg.

Kerapuhan tablet. Dua puluh tablet dibersihkan dari partikel halus yang menempel lalu ditimbang. Tablet dimasukkan ke dalam *friabilator* dan diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran/menit, tablet diambil, dibersihkan dan ditimbang kembali.

Waktu Hancur. Tablet yang telah dibuat dimasukkan ke gelas piala 1000 ml yang berisi medium HCl 0,1 N. Tablet dimasukkan ke dalam alat *disintegration tester* yang telah diatur waktunya 60 menit dan suhunya $37^{\circ} \pm 5^{\circ}C$.

Floating. Pengamatan mengapung (*floating*) dilakukan secara visual, dengan cara tablet dimasukkan dalam *becker glass* 100 mL yang berisi larutan dapar HCl pH 1,2 kemudian diamati selama 6 jam.

Penetapan Kadar Kaptopril

Tablet (20 buah) yang sebelumnya telah ditimbang, digerus dan dicampur homogen. Serbuk tablet yang diperoleh (setara 100 mg kaptopril), dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan larutan disaring. Diencerkan 50 mL kemudian ditambahkan HCl 0,1N sampai volume 100 mL dengan tetap dikocok sampai

kaptopril larut sempurna. Dari larutan diambil 50 µl diencerkan 10 mL HCl 0,1N dan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum.

Uji Disolusi Tablet

Uji disolusi. Tablet lepas lambat kaptopril ditimbang dan dimasukkan ke dalam alat disolusi medium HCl 0,1N. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm dan jarak pengaduk dayung dari dasar adalah 2,5cm. Uji disolusi dilakukan selama 6 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama. Sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Ditentukan kadar kaptopril pada tiap-tiap sampel.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan Waktu Alir Granul

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Waktu Alir Granul

Formula	I	II	III	IV	V
Waktu Alir (detik)	5,353±0,042	5,363±0,032	5,377±0,146	5,427±0,055	5,550±0,05

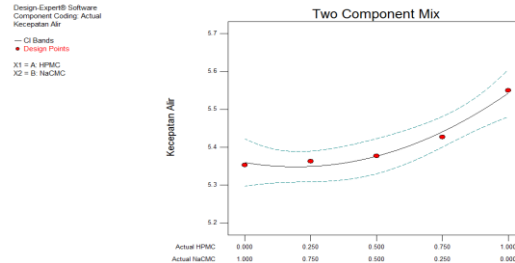
Granul yang mempunyai waktu alir bagus jika lebih dari 10 detik. Berdasarkan data waktu alir maka diperoleh persamaan *Simplex Lattice Design*, sebagai berikut:

$$Y = 5,54 (A) + 5,36 (B) - 0,30 (A) (B) \dots\dots\dots(1)$$

Y merupakan respon waktu alir, A merupakan fraksi komponen HPMC, B merupakan fraksi komponen NaCMC. Dari persamaan HPMC lebih dominan meningkatkan waktu alir daripada NaCMC. Kombinasi dari kedua matriks tersebut akan menurunkan nilai waktu alir.

Profil waktu alir diatas menunjukkan bahwa semakin banyak HPMC maka waktu alir granul yang dihasilkan akan semakin cepat dan semakin banyak NaCMC lebih banyak maka waktu alir akan semakin lambat. NaCMC menghasilkan granul yang lebih higroskopis dan menyebabkan ikatan antar

partikel menjadi kuat sehingga granul mempunyai waktu alir yang lebih lama daripada granul HPMC.



Gambar 1. Profil Waktu Alir Granul dengan kombinasi HPMC dan NaCMC

Pemeriksaan Tablet Kaptopril

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Tablet Kaptopril

Pemeriksaan	F I	F II	F III	F IV	F V
Bobot Tablet (mg)	235,56±2,18	236,09±1,69	233,26±1,58	234,81±1,72	234,59±1,89
CV (%)	0,93	0,72	0,68	0,73	0,81
Kekerasan tablet (kg)	5,47±0,17	4,73±0,15	4,52±0,12	4,47±0,09	4,43±0,13
Kerapuhan tablet (%)	0,575±0,17	0,530±0,017	0,445±0,061	0,500±0,17	0,477±0,083
Floating Lag Time (menit)	70	57	22	45	-
Kadar Kaptopril (%)	103,655±1,194	102,254±2,387	101,380±5,221	100,272±1,191	99,030±2,151

Keseragaman bobot tablet

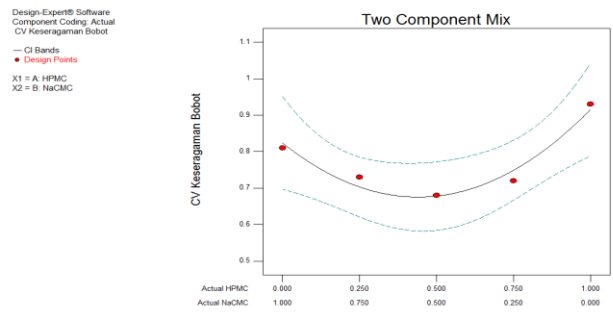
Tablet yang baik apabila mempunyai harga $CV \leq 5\%$. Dari uji CV keseragaman bobot tablet didapatkan persamaan *Simplex Lattice Design*, sebagai berikut:

$$Y = 0,92 (A) + 0,82 (B) - 0,77 (A) (B) \dots\dots\dots(2)$$

Y merupakan respon CV keseragaman bobot tablet, A merupakan fraksi komponen HPMC dan B merupakan fraksi komponen NaCMC. Kombinasi antara HPMC dengan NaCMC memberikan interaksi yang menurunkan nilai CV keseragaman bobot tablet. HPMC menghasilkan nilai CV yang besar dan NaCMC mempengaruhi nilai CV menjadi semakin kecil,

Berdasarkan gambar dibawah dapat dilihat bahwa tablet yang mengandung komposisi HPMC (50%) : NaCMC (50%) mempunyai harga CV paling kecil.

Hasil percobaan didapatkan nilai CV keseragaman bobot tablet kurang dari 5%, hal ini menunjukkan semua formula memiliki keseragaman bobot tablet yang baik. Tidak seragamnya bobot tablet ini dikarenakan pencampuran proses granulasi yang kurang homogen dan waktu alir granul.

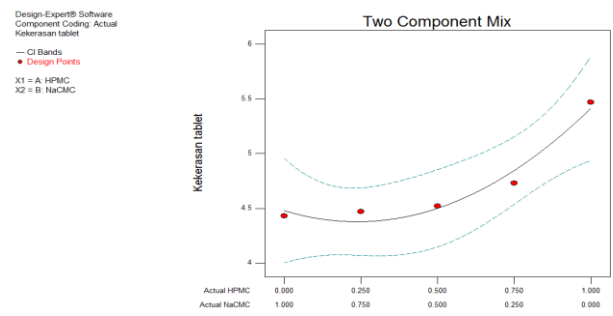


Gambar 2. Profil CV Keseragaman Bobot dengan kombinasi HPMC dan NaCMC
Kekerasan tablet

Kekerasan tablet ditentukan antara 4-8 kg. Menurut data kekerasan tablet didapatkan persamaan *Simplex Lattice Design*, yaitu:

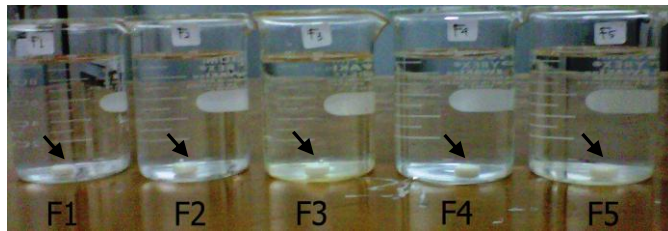
$$Y = 5,41 (A) + 4,48 (B) - 1,78 (A) (B) \dots \dots \dots (3)$$

Y merupakan kekerasan tablet, A merupakan fraksi komponen HPMC dan fraksi komponen NaCMC. Dari persamaan 3 menunjukkan bahwa HPMC lebih dominan berpengaruh terhadap kekerasan tablet daripada NaCMC. Kombinasi antara HPMC dengan NaCMC akan menurunkan kekerasan tablet.

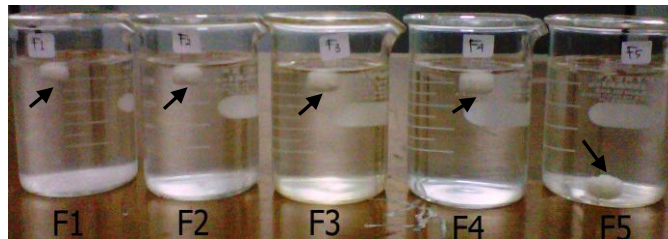


Gambar 3. Profil Kekerasan Tablet dengan kombinasi HPMC dan NaCMC

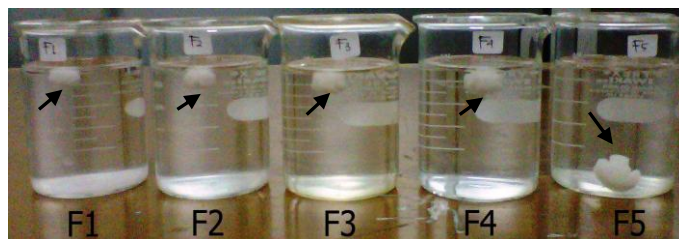
Gambar 3 diatas, menunjukkan bahwa semakin banyak HPMC menghasilkan kekerasan tablet yang lebih besar daripada tablet yang mengandung NaCMC. Perbedaan kekerasan tablet dipengaruhi oleh perbedaan jumlah HPMC dan NaCMC yang ditambahkan, serta juga sulitnya mengontrol kekerasan tablet yang benar-benar sama.



Gambar 5. Floating Tablet Kaptopril Jam Ke-0. Tablet ditunjukkan dengan anak panah.



Gambar 6. Floating Tablet Kaptopril Jam Ke-2. Tablet ditunjukkan dengan anak panah.



Gambar 7. Floating Tablet Kaptopril Jam Ke-6. Tablet ditunjukkan dengan anak panah.

Pada awal pengujian jam ke-0 (gambar 5), kelima formula belum mengapung (*floating*) karena baru terjadi proses penetrasi air ke dalam tablet, yang selanjutnya matriks akan mengembang. Adanya perubahan yang terjadi dari jam ke-2 ketika tablet mulai diamati hingga jam ke-6. Sampai jam ke (6 jam pengamatan), tablet dari formula I, II, III dan IV masih mengapung, tetapi tablet formula V tenggelam tidak dapat mengapung sampai jam ke-6.

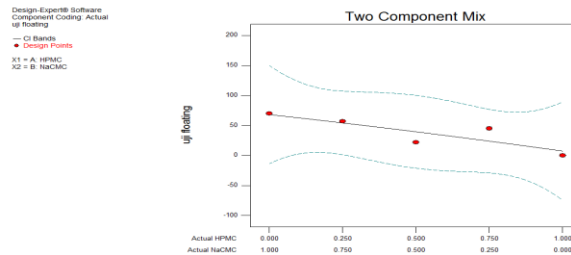
Dari hasil *floating lag time* didapatkan persamaan *Simplex Lattice Design*:

$$Y = 7,54 (A) + 68,34 (B) + 6,86 (A) (B) \dots \dots \dots (5)$$

Y merupakan *floating lag time* (menit), A merupakan fraksi komponen HPMC dan B merupakan fraksi komponen NaCMC. Dari persamaan menunjukkan HPMC menyebabkan *floating lag time* menjadi semakin kecil dan NaCMC menyebabkan *floating lag time* menjadi semakin besar. Kombinasi antara kedua komponen akan menyebabkan *floating lag time* menjadi naik.

NaCMC dan HPMC adalah matriks turunan selulosa yang bersifat hidrofilik, mudah terdispersi dan mengembang dalam air dan membentuk lapisan gel. Lapisan gel yang bersifat *viscous* ini menjadi faktor tablet untuk mengapung, NaCMC menghasilkan gel yang lebih kental daripada HPMC sehingga

menyebabkan tablet menjadi besar dan lebih berat. Hal ini membuat *floating lag time* tablet menjadi semakin lama.



Gambar 8. Profil *floating lag time* dengan kombinasi HPMC dan NaCMC

Penetapan Kadar Kaptopril

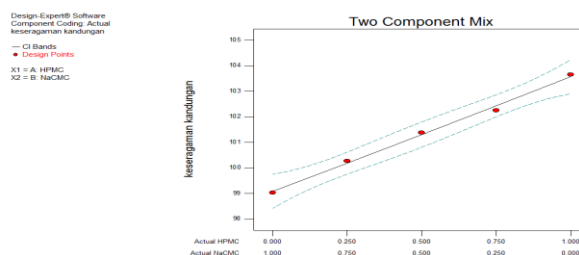
Penetapan kadar kaptopril menggambarkan keseragaman dosis obat. Keseragaman dosis ini penting dalam sediaan tablet karena berhubungan dengan efek terapi yang ditimbulkan dari tiap tablet.

Dari Penetapan kadar kaptopril didapatkan persamaan *Simplex Lattice Design*:

$$Y = 103,58 (A) + 99,08 (B) - 0,096 (A) (B) \dots \dots \dots (6)$$

Y merupakan Penetapan kadar kaptopril, A merupakan fraksi komponen HPMC dan B merupakan raksi komponen NaCMC. Dari persamaan menunjukkan HPMC berpengaruh lebih dominan terhadap kadar kaptopril, kadarnya menjadi meningkat dengan adanya HPMC. Kombinasi antara HPMC dan NaCMC akan menyebabkan kadar kaptopril menjadi menurun.

Gambar 9 dibawah, semakin banyak HPMC mempunyai nilai kadar kaptopril yang lebih tinggi dan semakin banyak NaCMC maka kadar kaptopril semakin rendah. Kadar kaptopril yang berbeda dipengaruhi oleh tidak seragamnya distribusi bahan obat pada pencampuran, pencampuran pregranulasi sehingga zat aktif tidak homogen dan waktu alir.

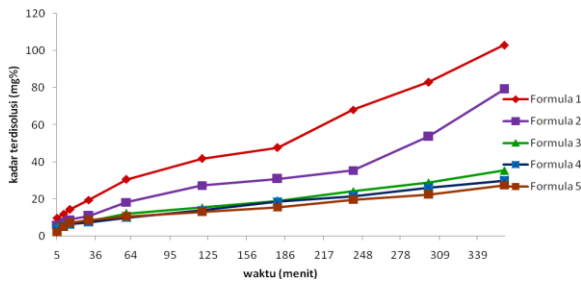


Gambar 9. Profil Keseragaman Kandungan dengan kombinasi HPMC dan NaCMC

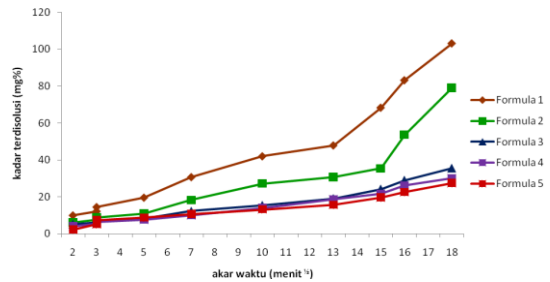
Disolusi Tablet Kaptopril

Profil disolusi dan Mekanisme Pelepasan

Banyaknya kaptopril terdisolusi dibuat plot hubungan dengan waktu sehingga membentuk kurva antara kadar terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu seperti pada gambar dibawah ini.



Gambar 11. Kurva Kadar Terdisolusi Tablet Lepas Lambat Kaptopril Terhadap Waktu (menit)



Gambar 12. Kurva Kadar Terdisolusi Tablet Lepas Lambat Kaptopril Terhadap Akar Waktu (menit^{1/2})

Persamaan regresi linear kadar terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Persamaan Regresi Linear kadar terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu

Formula	Kadar terdisolusi terhadap waktu		Kadar terdisolusi terhadap akar waktu	
	Persamaan regresi linier	Koefisien korelasi	Persamaan regresi linier	Koefisien korelasi
F I	$Y=0,245x+10,61$	0,988	$Y=5,241x-5,190$	0,942
F II	$Y=0,173x+4,933$	0,936	$Y=3,625x-5,491$	0,854
F III	$Y=0,079x+5,633$	0,992	$Y=1,713x+0,421$	0,955
F IV	$Y=0,070x+5,089$	0,994	$Y=1,524x+0,363$	0,975
F V	$Y=0,060x+0,521$	0,964	$Y=1,319x+1,072$	0,957

Pelepasan obat dari sediaan lepas lambat dengan sistem matriks, idealnya terlepas secara konstan dari awal sampai akhir (Pather dkk., 1998). Mekanisme pelepasan obat ditentukan berdasarkan koefisien korelasi dari persamaan Higuchi, yaitu persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlepas versus akar waktu (Higuchi, 1963) dan persamaan orde nol (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlepas versus waktu).

Dari hasil percobaan, dengan melihat harga koefisien korelasi (r) dari persamaan garis jumlah kaptopril terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu (tabel 5) dibandingkan dengan harga r tabel pada $n = 9$ dengan taraf kepercayaan 95%

adalah sebesar 0,632 maka dapat disimpulkan bahwa harga r dari persamaan garis lebih besar dibanding r tabel. Dengan demikian persamaan garis hubungan antara kaptopril terdisolusi sebagai fungsi waktu dan akar waktu adalah linear, dapat disimpulkan bahwa pelepasan kaptopril dari matriks HPMC dan NaCMC mengikuti orde nol.

Menurut Lipidus dan Lordi (1968), bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks maka hubungan antara banyaknya obat yang terlepas versus waktu linear. Jika hubungan antara banyaknya obat yang lepas versus akar waktu linear maka pelepasan dikontrol oleh difusi matriks. Dari hasil penelitian, terlihat bahwa mekanisme pelepasan kaptopril dari matriks HPMC dan NaCMC dikontrol oleh mekanisme difusi dan erosi. Mekanisme erosi lebih dominan, dapat dilihat dari harga r untuk persamaan garis kurva kaptopril terdisolusi terhadap waktu lebih besar dibandingkan persamaan garis kaptopril terdisolusi terhadap akar waktu.

Tabel 5. Kecepatan Disolusi Kaptopril

Formula	I	II	III	IV	V
Kecepatan Disolusi (mg/jam)	14,70	10,38	4,74	4,20	3,60

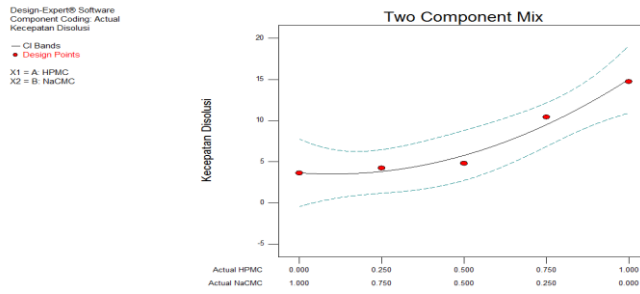
Kecepatan Disolusi

Kecepatan disolusi menggambarkan jumlah kaptopril yang terlepas permenit. Menurut Ritschel dan Kearns (2004), jika diketahui kadar kaptopril yang memberikan efek (C_p) adalah 250 $\mu\text{g/liter}$, $t_{1/2}$ kaptopril 2 jam ($K_{el} = 0,3465$, $V_d = 2 \text{ liter/kg}$, dan bioavaibilitas (F) = 0,60-0,75; maka *rate out* kaptopril adalah $K_r = C_p \times V_d \times K_{el}$ yaitu 2,888 mg/jam. Jadi jumlah kaptopril yang harus dilepaskan dari sediaan adalah $K_f/F = (2,888/\text{jam})/0,60$ yaitu 4,813 mg/jam.

Dari Kecepatan disolusi kaptopril didapatkan persamaan *Simplex Lattice Design*, didapatkan persamaan:

$$Y = 13,80 (A) + 7,16 (B) + 2,56 (A) (B) \dots \dots \dots (7)$$

Y merupakan kecepatan disolusi, A merupakan fraksi komponen HPMC dan B merupakan fraksi komponen NaCMC. Berdasarkan persamaan diatas HPMC lebih dominan menyebabkan kecepatan disolusi kaptopril menurun, untuk kombinasi antara HPMC dan NaCMC menyebabkan kecepatan disolusi menjadi meningkat.



Gambar 13. Profil Kecepatan Disolusi dengan kombinasi HPMC dan NaCMC

NaCMC dan HPMC adalah matriks turunan selulosa yang bersifat hidrofilik, mudah terdispersi dan mengembang dalam air dan membentuk lapisan gel. NaCMC dan HPMC mengalami kontak dengan air maka akan mengembang dan membentuk lapisan yang terhidrasi, selanjutnya obat akan berdifusi keluar matriks akibat adanya erosi air yang masuk ke dalam matriks melewati lapisan tersebut. Komponen NaCMC menyebabkan kecepatan disolusi yang lebih lambat dan komponen HPMC menyebabkan disolusi yang lebih cepat.

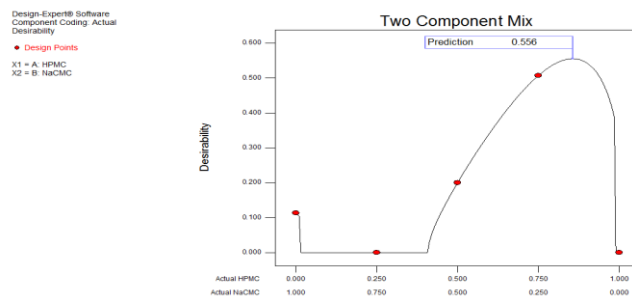
Penentuan Titik Optimum

Formula optimum tablet lepas lambat kaptopril ditentukan dari pendekatan *Simplex Lattice Design*. Pada penelitian ini digunakan 7 uji untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 6. Pembobotan Respon Formula Optimum

Uji	Bobot	Keterangan
Waktu alir	+++	Maximize
CV Keseragaman Bobot	++	Minimize
Kekerasan Tablet	+++	Maximize
Kerapuhan Tablet	++	Minimize
Uji <i>floating</i>	++	Minimize
Penetapan Kadar	+++	In Range
Kecepatan Disolusi	++	In Range

Tabel pembobotan respon/uji dapat dilihat pada grafik *desirability*, sebagai berikut:



Gambar 14. Grafik *desirability* berdasarkan pendekatan *Simplex Lattice Design*

Gambar diatas menunjukkan grafik *desirability* untuk menentukan titik optimum. Dilihat dari grafik diatas titik optimum berada pada perbandingan HPMC dan NaCMC, yaitu 85,60% : 14,40% (85,60 mg HPMC : 14,40 mg NaCMC). Proporsi tersebut merupakan proporsi yang dapat menghasilkan formula yang optimum.

KESIMPULAN

1. HPMC dan NaCMC berpengaruh terhadap granul dan tablet lepas lambat kaptopril:
 - a. Semakin besar jumlah HPMC maka waktu alir granul, kekerasan tablet dan kadar kaptopril tablet semakin baik.
 - b. Semakin banyak NaCMC memperlambat kecepatan disolusi kaptopril.
2. Perbandingan 85,60% HPMC dan 14,40% NaCMC merupakan proporsi yang dapat menghasilkan formula yang optimum.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut sediaan lepas lambat tablet *floating* kaptopril dengan uji disolusi penambahan waktu sampling serta uji pelepasan obatnya secara *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Hardjasaputra, P., Gunadi, B., Sembiring, & Ihsan, K., 2002, *DOI Data Obat di Indonesia*, Edisi X, Grafindian Mediapress, Jakarta.
- Higuchi, T., 1963, Mechanism of Sustained Release Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Disperse in Solid Matrices, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1149.
- Irawan, E.D., & Fudholi, A., 2009, Optimasi Chitosan, Natrium Karboksi Metil Selulose dan Magnesium Stearat sebagai Sistem *Mucoadhesive* Tablet Kaptopril, *Majalah Famasi Indonesia*, 20(4), 231-238.
- Lipidus, H., & Lordi, N. G, 1968, Drug Release From Compressed Hydrophilic Matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1292-1301.
- Narendra, C., Srinath, M.S., & Moin, A., 2008, The Study on The Effect of Formulation Variables on *in vitro* Floating Time and The Release Properties

of a Floating Drug Delivery System by a Statistical Optimization Technique, *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly*, 14(1), 17-26.

Pare, A., Yadav, S.K., & Patil, U.K., 2008, Formulation and Evaluation of Effervescent Floating Tablet of Amlodipine besylate, *Research J. Pharm. and Tech.*, 1(4), 526-530.

Pather, S.I., Russel, I., Syce, J.A., & Neau, S.H., 1998, Sustained release Theophylline by Direct Compression, Part I, Formulation and *in vitro* testing, *Int. J. Pharm.*, Vol. 164, 1-10.

Ritschel, A.W., & Kearns, L.G., 2004, *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, Sixth Edition, American Pharmacist Association, Washington DC.

Vijayasankar, G.R., Naveen, K.J.S., Suresh, A.G., & Packialakshmi, M., 2011, Formulation and Evaluation of Captopril Gastroretentive Floating Drug Delivery System, *Int. J. Pharm & Ind. Res.*, 1(01), 11-16.