

OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL MENGGUNAKAN PVP SEBAGAI BAHAN PENGIKAT DAN TALK-MAGNESIUM STEARAT SEBAGAI BAHAN PELICIN DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*

OPTIMIZATION OF CAPTOPRIL SLOW RELEASE TABLETS USING PVP AS A BINDER AND TALC-MAGNESIUM STEARATE AS A LUBRICANT USING THE *SIMPLEX LATTICE DESIGN METHOD*

Gesvi Sari Alita¹, Suprpto Suprpto^{1*}

¹Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl A. Yani, Sukoharjo, Indonesia

*E-mail: sup125@ums.ac.id

Abstrak

Kaptopril merupakan obat yang digunakan dalam pengobatan hipertensi dan gagal jantung dengan frekuensi penggunaan obat dalam sehari harus diberikan berulang kali. Tablet lepas lambat memiliki efek terapeutik lebih panjang dibandingkan dengan tablet biasa karena melepaskan obat ke dalam tubuh secara bertahap sehingga dapat mengurangi frekuensi penggunaan obat. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh kombinasi bahan pengikat PVP dan bahan pelicin talk-magnesium stearat terhadap sifat fisik granul dan sifat fisika-kimia tablet lepas lambat kaptopril, serta untuk mengetahui konsentrasi bahan pengikat PVP dan bahan pelicin talk-magnesium stearat yang dibutuhkan agar tercapai formula yang optimum pada sediaan tablet lepas lambat kaptopril. Penelitian ini dibuat dengan perbandingan PVP dan talk-magnesium stearat formula I (9:9) mg; formula II (15:3) mg; formula III (3:15) mg; formula IV (3:15) mg; formula V (6:12) mg; formula VI (12:6) mg; formula VII (15:3) mg. Evaluasi yang dilakukan terhadap granul yaitu kecepatan alir, sudut diam, dan rasio *Hausner*, sedangkan evaluasi yang dilakukan terhadap tablet yaitu keragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan laju disolusi tablet. Data hasil percobaan diolah dengan program *design expert* versi 13.0 menggunakan metode *simplex lattice design*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi PVP dan talk-magnesium stearat meningkatkan kecepatan alir granul, memperkecil sudut diam granul, meningkatkan rasio *Hausner*, menurunkan keragaman bobot, meningkatkan kekerasan tablet, mengurangi kerapuhan tablet, dan menurunkan laju disolusi tablet. Formula optimum tablet lepas lambat kaptopril 300 mg didapatkan 2 solusi dengan nilai *desirability* 0,702 dengan kombinasi PVP (8,42 mg) dan talk-magnesium (9,57 mg).

Kata Kunci: kaptopril, magnesium stearat, PVP, tablet lepas lambat, talk.

Abstract

Captopril is a drug used to treat hypertension and heart failure that in a day must be given repeatedly. Sustained release tablets have a longer therapeutic effect than regular tablets because they release the drug into the body gradually, so it can reduce the frequency of drug use. The purpose of this research was to determine the effect of the combination of PVP as a binder and talc-magnesium stearate as a lubricant on the physical properties of the granules and the physico-chemical properties of captopril sustained release tablets, and to determine the concentration of PVP as a binder and talc-magnesium stearate as a lubricant needed to achieve an optimum formula in captopril sustained release tablets. This research was made by comparing of PVP and talc-magnesium stearate in the following formulas : formula I (9:9) mg; formula II (15:3) mg; formula III (3:15) mg; formula IV (3:15) mg; formula V (6:12) mg; formula VI (12:6) mg; formula VII (15:3) mg. The experimental

data were processed using simplex lattice design method with the design expert program 13.0. Evaluations carried out on granules were flow rate, angle of repose, and Hausner's ratio, while evaluations carried out on tablets were weight variation, hardness, friability, and tablet dissolution rate. The results showed that the combination of PVP and talc-magnesium stearate increased granule flow rate, reduced granule angle of repose, increased hausner ratio, reduced weight variation, increased tablet hardness, reduced tablet friability, and decreased tablet dissolution rate. The optimum formula for captopril sustained release tablets 300 mg obtained two solutions with a desirability value of 0.702 is a combination of PVP (8.42 mg) and talc-magnesium (9.57 mg).

Keywords: captopril, magnesium stearat, PVP, sustained release tablet, talc.

PENDAHULUAN

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE inhibitor) untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung dengan frekuensi pemberiannya dalam sehari harus diulang (Pratiwi and Hadisoewignyo, 2010). Waktu paruh kaptopril berkisar antara satu sampai tiga jam dengan dosis sekali pakai 12,5-25 mg dengan frekuensi pemberian dua hingga tiga kali sehari (Pratiwi and Hadisoewignyo, 2010). Pemberian obat dengan frekuensi yang sering memiliki presentase timbul efek samping yang semakin tinggi. Salah satu cara untuk mengurangi frekuensi pemberian obat adalah dengan memformulasikan kaptopril dalam bentuk tablet lepas lambat. Tablet lepas lambat memiliki efek terapeutik yang lebih lama dibanding dengan tablet biasa, dan kadar obat dalam plasma lebih stabil karena pelepasan obatnya terkendali (El Yahya and Abdassah, 2019). Kaptopril memiliki waktu paruh pendek dan indeks terapi yang sempit, mudah larut dalam 250 mL air dengan pH 1-8 dan absopsinya kurang dari 90% sehingga cocok dibuat untuk sediaan tablet lepas lambat.

Hasil penelitian Angeline (2011) yang berjudul *Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Sistem Kombinasi Polimer HPMC K4M dan Guar Gum*, menghasilkan pengaruh pada tablet lepas lambat kaptopril yaitu meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, meningkatkan floating lag time, dan memperkecil konstanta laju disolusi. Hasil penelitian Asyarie (2007) formula tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP sebagai fasa dalam dan talk-magnesium stearat sebagai fasa luar dengan metode granulasi basah dapat menunjukkan hasil memperlambat pelepasan kaptopril 12 jam dibandingkan dengan tablet kaptopril lepas segera.

Pada pembuatan tablet penting ditambahkan bahan pengikat karena dapat menghasilkan granul yang lebih kompak. Semakin tinggi konsentrasi bahan pengikat maka semakin kuat pula ikatan antar granul yang dihasilkan (Zakiy Arkan, 2022). Polivinilpirolidon (PVP) dipilih sebagai bahan pengikat karena memiliki sudut diam minimum, serta menghasilkan daya kompaktilitas yang baik dan fines lebih sedikit (Sari *et al.*, 2021).

Selain bahan pengikat, bahan pelicin juga dapat ditambahkan untuk mengurangi gesekan yang terjadi antar partikel granul sehingga dapat meningkatkan aliran granul saat pengempaan dan membuat massa tablet menjadi lebih seragam (Boer *et al.*, 2015). Talk digunakan sebagai bahan pelicin atau glidan karena talk memiliki fungsi yang beragam antara lain sebagai bahan pelincir; anti lekat; dan bahan pelicin (Rukmana, 2021). Magnesium stearat digunakan sebagai pelumas karena memiliki sifat pelumas yang baik dan dapat melengkapi talk yang mana sifat pelumasnya kurang baik (Syofyan *et al.*, 2015). Sifat hidrofobik dari talk dan

magnesium stearat dapat membuat lapisan film pada partikel bahan padat sehingga akan mengurangi gesekan antar partikel dan memudahkan partikel tersebut mengalir (Pertiwi, 2012).

Dalam sediaan tablet lepas lambat penting adanya matriks guna menahan pelepasan obat menjadi lebih lambat. Amilum-HPMC *crosslinked* (AHC) dapat digunakan menjadi matriks dalam pembuatan tablet lepas lambat. AHC memiliki nilai indeks *swelling* yang lebih kecil dibandingkan dengan amilum biasa (Angelina, 2021), dapat meningkatkan ketahanan viskositas, meningkatkan ketahanan pati pada suhu panas dan waktu yang lama, kestabilan pada kondisi asam, dan meningkatkan tahan terhadap gesekan mekanis (Rahaju Maulani *et al.*, 2013).

Berdasarkan uraian di atas, dilakukan penelitian mengenai optimasi dan uji sediaan tablet lepas lambat kaptopril menggunakan PVP sebagai bahan pengikat, dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin menggunakan metode *simplex lattice design* yang diharapkan dapat menghasilkan formula tablet lepas lambat kaptopril yang memenuhi karakteristik secara fisika dan kimia tablet lepas lambat dan memiliki kinetika pelepasan obat orde nol.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Pada penelitian ini digunakan alat-alat seperti alat disolusi 2 tipe dayung (Lorderan), mesin pencetak tablet *single punch* (Delta), alat uji kekerasan tablet (Vanguard Pharmaceutical Machinery Inc. USA), alat uji kerapuhan (Vanguard Pharmaceutical Machinery Inc. USA), alat pengering (oven), *fluidized bed dryer* (Retsch) spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1280), *waterbath*, *blender*, corong uji sifat alir (corong *hopper*), timbangan mg, timbangan gram, alat-alat gelas (Pyrex), ayakan nomor 12, 16, 60, dan 100 mesh (BBS), loyang, mortir & stemper (Onemed), jangka sorong, *stopwatch*, batang pengaduk (Pyrex), dan kuvet (Hemmet).

Sedangkan bahan yang digunakan meliputi kaptopril sebagai zat aktif (*Zhejiang Huahai Pharmaceutical*, pro analisis), amilum manihot/pati singkong (Brataco®, teknis), HPMC (Brataco®, teknis), asam sitrat (Brataco®, teknis), PVP (Brataco®, teknis), laktosa (Brataco®, teknis), talkum (Brataco®, teknis), magnesium stearate (Brataco®, teknis), HCl pekat 37% (Toko Kimia Agung Jaya, pro analisis), dan aquadest (Brataco®, teknis).

Penyiapan Pati Singkong

Sejumlah 500 gram pati singkong dilarutkan dengan 500 mL pelarut aquades dalam *beaker glass*, diaduk secara kontinu selama 1 jam kemudian direndam selama 30 menit. Ketika sudah terdapat endapan pati, pelarut dibuang secara hati-hati sehingga hanya menyisakan endapan pati. Pencucian pati singkong menggunakan 500 mL aquades dilakukan dengan cara yang sama sebanyak 3 kali agar zat pengotor benar-benar terbuang bersama dengan larutan. Endapan pati yang telah terbebas dari zat pengotor kemudian dikeringkan dalam lemari pengering dengan suhu 60°C selama 24 jam. Pati singkong yang sudah kering kemudian dihaluskan menggunakan mortir dan stamper, dan diayak dengan ayakan mesh nomor 100, kemudian hasil ayakan disimpan dalam wadah yang tertutup (Angelina, 2021).

Crosslinking Pati Singkong

Sejumlah 30 gram pati singkong dilarutkan dalam 100 mL aquades pada *beaker glass*. Sebanyak 3 gram asam sitrat dilarutkan dalam 50 mL aquades dalam *beaker glass* 2. Larutan pada *beaker glass* 1 dan 2 dicampurkan dalam *beaker glass* volume 500 mL dan dipanaskan pada suhu 90°C dengan pengadukan hingga tergelatinasi. Sebanyak 3 gram HPMC dilarutkan dalam 150 mL aquades dengan pemanasan pada suhu 30°C hingga menjadi kental. Jika

larutan HPMC sudah mengental, kemudian larutan tersebut dimasukkan ke dalam campuran pati singkong dan asam sitrat yang telah tergelatinasi dengan pengadukan konstan dan dipanaskan selama 30 menit. Hasil gelatinasi dituang ke dalam cetakan dan dikeringkan dengan lemari pengering pada suhu 60 °C selama 24 jam (Angelina, 2021).

Formulasi Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Tabel 1. Penentuan Komponen Dan Level Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril Dengan PVP Sebagai Bahan Pengikat Dan Talk-Magnesium Stearat Sebagai Bahan Pelicin

Komponen	Level (mg)	
	Rendah	Tinggi
PVP	3	15
Talk-Mg Stearat	3	15

Tabel 2. Rancangan formula tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP sebagai bahan pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin dengan metode *simplex lattice design*

Bahan	Formula (mg)						
	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
Kaptopril	50	50	50	50	50	50	50
Amilum-HPMC crosslinked (AHC)	150	150	150	150	150	150	150
Laktosa	82	82	82	82	82	82	82
PVP	9	15	3	3	6	12	15
Talk : Mg Stearat	9	3	15	15	12	6	3
Total	300	300	300	300	300	300	300

Pembuatan Granul

Pembuatan granul dengan metode granulasi basah, dilakukan dengan mencampurkan zat aktif (kaptopril), dan kopolimer AHC dengan bahan pengisi (laktosa), ditambah bahan pengikat (PVP) dan aquades. Campuran tersebut diayak dengan ayakan no 12 mesh untuk membentuk granul. Hasil ayakan dikeringkan dalam lemari pengering dengan suhu 40°C selama 24 jam. Setelah kering granul diayak lagi dengan ayakan no 16 mesh, kemudian ditambahkan talk dan magnesium stearat hingga homogen (Asyarie *et al.*, 2007).

Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

Kecepatan Alir

Sejumlah 100 gram granul dimasukkan ke dalam corong *hopper* dalam keadaan tertutup. Corong *hopper* dibuka bersamaan dengan menghitung waktu alir granul seluruhnya, dan dilakukan replikasi percobaan sebanyak 3 kali. Jika waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir seluruhnya dari corong *hopper* kurang dari 10 detik, maka granul memiliki sifat alir yang baik (United States Pharmacopoenia 37, 2014).

Sudut Diam

Kerucut yang dihasilkan dari uji waktu alir granul diukur tinggi serta lebar alasnya. Uji sudut diam ini dilakukan tiga kali replikasi. Sudut diam dapat diukur dengan menggunakan persamaan 1 (*United States Pharmacopoeia* 37, 2014)

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{tinggi}}{0,5 \text{ alas}} \quad (1)$$

Kerapatan Serbuk Ruahan

Sejumlah 100 gram granul yang sudah diayak dimasukkan ke dalam gelas ukur 250 mL. Permukaan granul diratakan tanpa melakukan pengetapan dan diukur volume granul. Kerapatan ruahan dihitung dalam g/mL dengan rumus (M/V_o). Pengujian kerapatan ruahan ini dilakukan replikasi sebanyak 3 kali (Depkes RI, 2020).

Kerapatan Serbuk Mampat

Granul hasil kerapatan ruahan dilakukan pengetapan dengan volumenometer. Pengetapan dilakukan sebanyak 10, 500, dan 1250 ketukan, kemudian dilanjutkan dibaca V₁₀, V₅₀₀, dan V₁₂₅₀ serbuk. Volume pemampatan ditetapkan pada V₁₂₅₀ jika hasil ketukan pada V₅₀₀ dan V₁₂₅₀ memiliki selisih volume kurang dari 2 mL. Kerapatan serbuk mampat dihitung dengan menggunakan rumus (M/V_f), V_f adalah volume saat pengetukan terakhir. Pengaruh ketukan yang diberikan pada granul terhadap sifat aliran granul dapat dihitung dengan perbandingan *Hausner* dengan persamaan 2 (Depkes RI, 2020).

$$\text{Kerapatan serbuk mampat} = \frac{V_o}{V_f} \quad (2)$$

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Sebanyak 300 mg kaptopril ditimbang secara seksama dan dilarutkan dengan HCl 0,1 N hingga 100,0 mL. Sebanyak 1,0 mL dari hasil larutan diencerkan hingga 100,0 mL dengan HCl 0,1 N, kemudian larutan tersebut dimasukkan ke dalam kuvet dan diamati absorbansinya pada spektrofotometer UV diukur panjang gelombang antara 200-300 nm sehingga didapatkan serapan maksimal dari panjang gelombang tersebut (Pradana and Wikantyasning, 2014).

Pembuatan Kurva Baku

Larutan induk kaptopril dibuat dengan ditimbang 100,0 mg kaptopril yang dilarutkan dengan 100,0 mL HCl 0,1 N. Larutan induk diambil sebanyak 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8; 2,0; 2,2 mL setiap larutan induk diencerkan dengan larutan HCl 0,1 N sampai 100,0 mL. Larutan tersebut diukur serapannya menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang maksimum kaptopril. Hasil dari absorbansi dibuat kurva regresi linier antara kadar kaptopril dan serapannya sehingga diperoleh persamaan regresi linier yang mana regresi linier tersebut digunakan untuk menentukan kadar kaptopril dalam uji disolusi (Pradana and Wikantyasning, 2014).

Pencetakan Tablet

Massa granul dicetak dengan berat total 300 mg dengan kandungan zat aktif (kaptopril) sebanyak 50 mg setiap tablet. Tablet dicetak menggunakan mesin pencetak tablet *single punch* (Suhery *et al.*, 2016). Setelah dicetak kemudian dilakukan uji sifat tablet yaitu uji keragaman bobot tablet, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, dan uji disolusi tablet.

Pemeriksaan Sifat Fisika-Kimia Tablet Lepas Lambat

Keragaman Bobot

Sebanyak 10 tablet ditimbang satu per satu dan dihitung kadar zat aktif pada setiap tablet. Hasil perhitungan yang didapatkan tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari

jumlah yang tertera pada etiket. Nilai keragaman bobot dapat dihitung dengan persamaan 3 (Depkes RI, 2020).

$$|M - \bar{X}| + ks \quad (3)$$

Syarat nilai keberterimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang dari $L_1\%$ atau sama dengan $L_1\%$. Jika nilai keberterimaan lebih besar dari $L_1\%$, maka dilanjutkan dengan 20 unit sediaan dan dihitung nilai keberterimaan. Syarat nilai keberterimaan 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan $L_1\%$ dan tidak ada satu unit pun kurang dari $[1 - (0,01)(L_2)]M$ atau tidak satu unit pun lebih dari $[1 + (0,01)(L_2)]M$, kecuali dinyatakan lain L_1 adalah 15,0 dan L_2 adalah 25,0 (Depkes RI, 2020).

Kekerasan Tablet

Sebanyak 5 buah tablet diletakkan satu per satu pada *hardness tester* digital kemudian alat diputar searah jarum jam. Skala yang terlihat pada *hardness tester* saat tablet pecah merupakan bilangan yang menyatakan kekerasan tablet (United States Pharmacopoeia 37, 2014).

Kerapuhan Tablet

Sejumlah tablet dibebaskan dan ditimbang hingga total bobotnya 6,5 gram, kemudian diputar sebanyak 100 kali di dalam *friability tester*. Setelah dikeluarkan dari *friability tester*, tablet dibebaskan dan ditimbang kembali. Kerapuhan tablet akan memenuhi persyaratan apabila penurunan bobot rata-rata maksimum dari tiga sampel tidak lebih dari 1,0% (United States Pharmacopoeia 35, 2014). Persentase kerapuhan tablet dapat dihitung menggunakan persamaan 4.

$$\text{Kerapuhan (\%)} = \frac{(w_0 - w_1)}{w_0} \times 100\% \quad (4)$$

Disolusi Tablet

Uji disolusi tablet kaptopril dilakukan menggunakan *paddle method* (tipe dayung) dengan kecepatan 50 rpm pada suhu $37 \pm 5^\circ\text{C}$ dalam HCl 0,1 N. Larutan HCl 0,1 N dibuat dengan cara sebanyak 8,50 mL asam klorida pekat diencerkan dengan aquades hingga 1000 mL. Medium disolusi diambil sebanyak 3,0 mL pada menit ke-5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, dan 360 menit dengan mempertahankan kondisi *sink*. Volume yang hilang digantikan dengan media disolusi dengan volume yang sama. Sampel yang telah diambil dianalisis dengan spektrofotometer UV Vis dengan panjang gelombang 202 nm (Pinilih, 2014).

Penentuan Pelepasan Obat

Kinetika Pelepasan Orde Nol

Kinetika pelepasan orde nol yaitu pelepasan obat yang dapat dilihat dari garis lurus antara jumlah obat yang terlarut versus waktu (Sumargo and Hadisoewignyo, 2011). Kenaikan antara konsentrasi obat dengan waktu akan berbanding lurus, atau bisa dikatakan zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan yang konstan. Model pelepasan obat yang ideal untuk sediaan lepas lambat adalah orde nol. Obat dilepaskan dari bentuk sediaan dan melepaskan obat secara perlahan digambarkan dengan persamaan 5 (Suprianto, 2017).

$$Q_t = Q_0 + K_0 \cdot t \quad (5)$$

Keterangan:

Q_t = jumlah obat dalam waktu t ,

Q_0 = jumlah awal obat dalam larutan

K_0 = konstanta pelepasan orde nol.

Kinetika Pelepasan Orde Satu

Kinetika pelepasan orde satu yaitu pelepasan obat yang dapat dilihat dari penurunan luas permukaan dari tablet secara eksponensial dengan waktu selama proses disolusi, dapat digambarkan dengan persamaan 6 (Suprianto, 2017) :

$$\text{Log } Q_t = \text{log } Q_0 + K_1/2 \quad (6)$$

Keterangan:

K_1 = Konstanta pelepasan obat orde pertama.

Plot logaritma fraksi obat terhadap waktu akan linear jika pelepasan memenuhi kinetika pelepasan orde satu (Suprianto, 2017).

Kinetika Pelepasan Higuchi

Kinetika pelepasan Higuchi yaitu persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlarut *versus* akar waktu (Sumargo and Hadisoewignyo, 2011), atau bisa juga didefinisikan sebagai ketergantungan linear dari fraksi aktif yang dilepaskan per unit (Q) dari akar kuadrat waktu dengan model persamaan 7 (Suprianto, 2017) :

$$Q = K_2 t^{1/2} \quad (7)$$

Plot fraksi obat yang dilepaskan terhadap akar kuadrat waktu akan linear apabila pelepasan mengikuti persamaan Higuchi (Suprianto, 2017).

Kinetika Pelepasan Korsmeyer-Peppas

Kinetika pelepasan Korsmeyer-Peppas yaitu model yang menggambarkan penurunan hubungan pelepasan obat dari sistem polimer dengan persamaan 8 (Suprianto, 2017)

$$Q_t/Q_0 = K t^n \quad (8)$$

Keterangan:

Q_t/Q_0 = fraksi obat yang dilepaskan pada waktu t,

K= konstanta kinetik pelepasan obat, n= eksponen difusi.

Analisis Data

Data hasil percobaan yang diperoleh akan diolah dengan program *Design Expert* versi 13.0 menggunakan metode *Simplex Lattice Design* sehingga akan diperoleh grafik dan persamaan parameter (sifat alir granul, sudut diam granul, kerapatan granul, keragaman bobot tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan kecepatan disolusi tablet) serta akan diperoleh formula yang optimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam formulasi tablet lepas lambat, dilakukan uji sifat fisik granul dan sifat fisika-kimia tablet lepas lambat bertujuan untuk mengetahui pengaruh PVP sebagai bahan pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin terhadap sifat fisik granul dan sifat fisika-kimia tablet. Masing-masing uji dilakukan sebanyak tiga kali untuk meminimalkan kesalahan dalam analisa hasil uji. Hasil uji tersebut kemudian dibandingkan dengan persyaratan yang telah ditetapkan. Hasil pengujian sifat fisik granul dan tablet disajikan dalam tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul Kaptopril Dengan PVP Sebagai Bahan Pengikat Dan Talk-Magnesium Stearat Sebagai Bahan Pelicin (n=3)

Formula	Kecepatan Alir (g/dt)	Sudut Diam (°)	Rasio Hausner (g/mL)
FI	13,40 ± 0,16	25,86 ± 0,74	1,06 ± 0,00
FII	14,55 ± 0,36	25,78 ± 0,68	1,07 ± 0,01
FIII	11,14 ± 2,99	26,88 ± 1,07	1,04 ± 0,01
FIV	11,06 ± 0,28	27,20 ± 1,01	1,06 ± 0,01
FV	11,24 ± 0,34	29,07 ± 0,94	1,06 ± 0,00
FVI	12,37 ± 0,22	29,02 ± 1,17	1,06 ± 0,00
FVII	13,45 ± 0,18	28,46 ± 0,26	1,06 ± 0,00

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Kaptopril Dengan PVP Sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat Sebagai Bahan Pelicin (n=3)

Formula	Keragaman bobot (NP)	Kekerasan tablet (Kg)	Kerapuhan (%)	Disolusi (mg/jam)
FI	3,20 ± 1,17	8,87 ± 0,22	0,26 ± 0,11	0,070 ± 0,00
FII	4,87 ± 0,71	9,54 ± 0,38	0,16 ± 0,02	0,068 ± 0,00
FIII	11,01 ± 1,42	8,79 ± 0,36	0,60 ± 0,21	0,075 ± 0,01
FIV	14,11 ± 2,36	8,23 ± 0,60	0,35 ± 0,16	0,071 ± 0,00
FV	10,07 ± 2,83	10,31 ± 0,29	0,31 ± 0,16	0,071 ± 0,00
FVI	10,34 ± 2,19	10,29 ± 0,56	0,18 ± 0,01	0,068 ± 0,00
FVII	14,52 ± 1,38	10,68 ± 0,57	0,18 ± 0,03	0,067 ± 0,00

Keterangan : F1: Formula dengan PVP 9 mg dan talk-stearat 9 mg, FII : Formula dengan PVP 15 mg dan talk-stearat 3 mg, FIII : Formula dengan PVP 3 mg dan talk-stearat 15 mg, FIV : Formula dengan PVP 3 mg dan talk-stearat 15 mg, FV : Formula dengan PVP 6 mg dan talk-stearat 12 mg, FVI : Formulasi dengan PVP 12 mg dan talk-stearat 6 mg, dan FVII : Formula dengan PVP 15 mg talk-stearat 3 mg.

Data hasil pemeriksaan yang disajikan pada Tabel 3 dan Tabel 4 diolah menggunakan *Design Expert* versi 13.0 dengan metode *Simplex Lattice Design* dengan parameter kriteria disajikan pada Tabel 5. Pengaruh interaksi PVP dan talk-magnesium stearat dapat dilihat melalui hasil persamaan *simplex lattice design* yang disajikan pada Tabel 6.

Tabel 5. Parameter Kriteria Uji Sifat Fisik Granul Dan Sifat Fisika-Kimia Tablet Lepas Lambat Kaptopril Dengan Simplex Lattice Design

Pemeriksaan	Kriteria	Keterangan	Skala kepentingan
Kecepatan alir (g/dt)	10 - 14,55	Maksimal	+++
Sudut diam (°)	25,78 - 40	Minimal	+++
Rasio Hausner (g/ml)	1,04 - 1,07	Minimal	+++
Keragaman bobot (NP)	3,2 - 15	Minimal	+++
Kekerasan (kg)	8,23 - 10,68	Maksimal	+++
Kerapuhan (%)	0,16 - 0,59	Minimal	+++
Disolusi (mg/jam)	0,068 - 0,075	Dalam target	+++

Tabel 6. Hasil Persamaan Optimasi Sifat Fisik Granul Dan Sifat Fisika-Kimia Tablet Lepas Lambat Kaptopril Dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Pengujian	Persamaan	Model	Keterangan	Lack of fit
Kecepatan alir	$Y = + 13,87 A + 11,04 B$	Linear	Significant	Not significant
Sudut diam	$Y = + 27,54$	Mean	-	Not significant
Pengetapan	$Y = + 1,07 A + 1,05 B$	Linear	Not significant	Not significant
Keragaman bobot	$Y = + 7,46 A + 12,55 B - 27,24 AB + 15,07 AB(A-B) + 113,01 AB(A-B)^2$	Quartic	Not significant	-
Kekerasan	$Y = + 10,24 A + 8,82 B$	Linear	Significant	Not significant
Kerapuhan	$Y = + 0,1408 A + 0,4363 B$	Linear	Not significant	Not significant
Disolusi	$Y = + 0,0672 A + 0,0728 B$	Linear	Significant	Not significant

Keterangan: A : PVP; B : Talk-magnesium stearat; AB : Interaksi PVP dan talk-magnesium stearat

Dari hasil uji yang telah diolah didapatkan 2 solusi dengan nilai *desirability* yang menunjukkan nilai target optimasi yang akan dicapai yang ditunjukkan pada Tabel 7. Semakin tinggi nilai *desirability* (mendekati 1) maka semakin tinggi pula taraf kepercayaan. Nilai *desirability* tertinggi yang diperoleh yaitu sebesar 0,702 dengan kombinasi PVP 8,42 mg dan talk-magnesium stearat 9,58 mg. Nilai *desirability* sebesar 0,702 menunjukkan taraf kepercayaan dari formula optimum yang cukup tinggi.

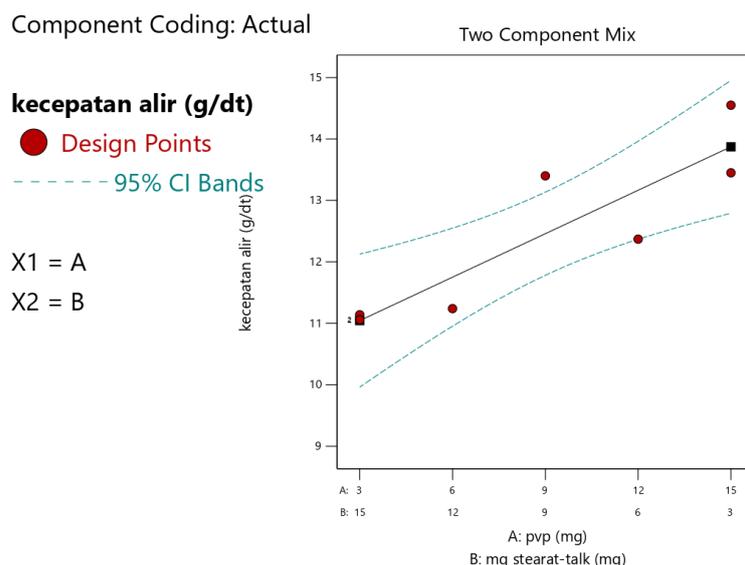
Tabel 7. Kombinasi PVP Dan Talk-Magnesium Stearat Pada Nilai *Desirability* Tablet Lepas Lambat Kaptopril Dengan Metode *Simplex Lattice Design*

	PVP (mg)	Talk-Mg Stearat (mg)	Desirability
Solusi 1	8,42	9,58	0,702
Solusi 2	3,00	15,00	0,441

Hasil Optimasi Uji Sifat Fisik Granul dengan PVP sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin dengan Metode *Simplex Lattice Design* Kecepatan alir granul

Berdasarkan hasil pengolahan data, model dari ketujuh formula mendekati linear dengan perhitungan ANOVA menghasilkan nilai signifikansi $p < 0,05$ yaitu 0,01 sehingga terdapat perbedaan yang bermakna pada ketujuh formula, sedangkan nilai lack of fit yang didapatkan bernilai 0,35 sehingga tidak terdapat penyimpangan yang signifikan. Berdasarkan grafik interaksi pada Gambar 1 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan kecepatan alir granul paling rendah adalah formula dengan PVP 3 mg dan talk-magnesium stearat 15 mg dengan kecepatan alir granul 11,06 g/dt, sedangkan formula yang menghasilkan kecepatan alir granul

paling tinggi adalah formula dengan PVP 15 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg dengan kecepatan alir granul 14,55 g/dt.



Gambar 1. Grafik tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP dan talk-magnesium stearat terhadap kecepatan alir granul dengan metode *simplex lattice design*

Sifat hidrofobik dari talk dan magnesium stearat dapat membuat lapisan film pada partikel bahan padat sehingga akan mengurangi gesekan antar partikel sehingga partikel tersebut lebih mudah untuk mengalir (Pertiwi, 2012). Berdasarkan penelitian Mindawarnis (2017) PVP dapat memperbesar ukuran partikel sehingga ukuran granul menjadi lebih besar dan serbuk yang terbentuk lebih sedikit, menyebabkan granul akan mengalir melalui corong dengan gaya kohesi yang kecil dan menghasilkan sifat alir granul yang baik. Aliran yang kurang baik pada granul mengakibatkan aliran granul dari *hopper* ke dalam *die* juga tidak baik, sehingga bobot tablet yang terbentuk tidak konstan (Putra, 2019). Semakin kecil ukuran granul maka daya kohesi akan semakin tinggi dan akan menyebabkan granul menggumpal sehingga menghambat waktu alir granul (Rijal *et al.*, 2022). Hasil uji kecepatan alir granul pada percobaan ini menunjukkan bahwa ketujuh formula memenuhi persyaratan yaitu >10 gram/detik.

Berdasarkan persamaan yang terkait dengan respon kecepatan alir granul dari *simplex lattice design* yang dipresentasikan pada tabel 6 yaitu $Y = + 13,87 A + 11,04 B$, koefisien A menunjukkan pengaruh PVP, sedangkan B menunjukkan pengaruh talk-magnesium stearat. Besarnya koefisien A (+13,87) dan koefisien B (+11,04) bernilai positif menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat maupun PVP dapat meningkatkan kecepatan alir granul. Nilai koefisien A lebih besar dibandingkan nilai koefisien B menunjukkan bahwa penambahan PVP memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap kenaikan kecepatan alir granul.

Sudut diam granul

Berdasarkan hasil pengolahan data, model dari ketujuh formula mendekati mean dengan nilai lack of fit yang didapatkan bernilai 0,55 sehingga tidak terdapat penyimpangan yang signifikan. Berdasarkan grafik interaksi pada Gambar 2 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan sudut diam granul paling rendah adalah formula dengan PVP 15 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg dengan ukuran sudut diam yang dihasilkan yaitu 25,78°, sedangkan formula yang

menghasilkan sudut diam granul paling tinggi adalah formula dengan PVP 6 mg dan talk-magnesium stearat 12 mg dengan ukuran sudut diam yang dihasilkan adalah 29,07°.

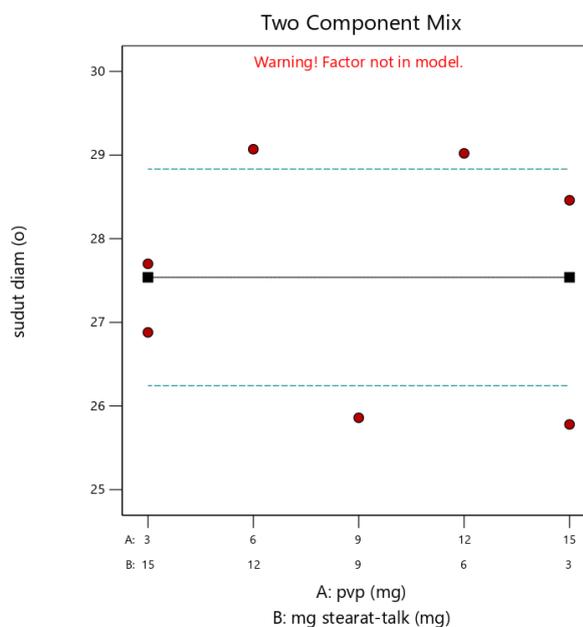
Component Coding: Actual

sudut diam (o)

● Design Points
- - -95% CI Bands

X1 = A

X2 = B



Gambar 2. Grafik tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP dan talk-magnesium stearat terhadap sudut diam granul dengan metode *simplex lattice design*

Granul dengan ukuran kecil akan sulit mengalir karena memiliki porositas internal yang kecil sehingga akan menghasilkan sudut diam granul yang tinggi (Mardhiyani, 2022). Suatu granul memiliki sudut diam yang baik jika memiliki nilai kurang dari 30° (Putra, 2019), sehingga ketujuh formula tersebut memiliki sudut diam yang baik.

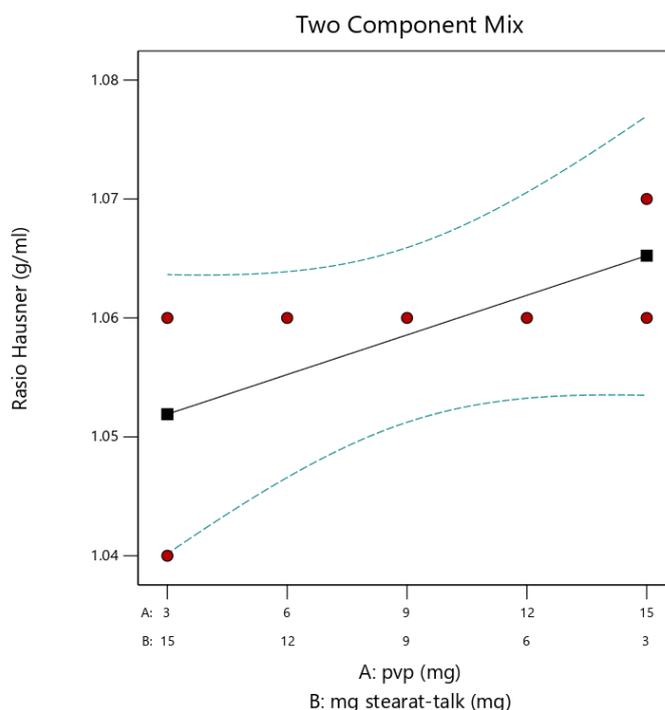
Rasio Hausner

Berdasarkan hasil pengolahan data, model dari ketujuh formula mendekati *linear* dengan perhitungan ANOVA dari rasio *Hausner* menghasilkan nilai signifikansi $p > 0,05$ yaitu 0,12 sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada ketujuh formula, sedangkan nilai *lack of fit* yang didapatkan bernilai 0,95 sehingga tidak terdapat penyimpangan yang signifikan. Berdasarkan grafik interaksi pada Gambar 3 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan rasio *Hausner* paling rendah adalah formula dengan PVP 3 mg dan talk-magnesium stearat 15 mg dengan rasio *Hausner* yang dihasilkan yaitu 1,04 g/mL, sedangkan formula yang menghasilkan rasio *Hausner* paling tinggi adalah formula dengan PVP 15 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg dengan rasio *Hausner* yang dihasilkan adalah 1,07 g/mL. Semakin kecil harga indeks pengetapan maka semakin baik pula sifat fisik massa granul (Swarbrick, 2007). Besarnya indeks pengetapan sangat ditentukan oleh campuran granul dalam mengisi ruang antar partikel dan memampatkan lebih rapat saat terjadinya getaran dari volumenometer (Windraeni, 2012).

Component Coding: Actual

tab (g/ml)
● Design Points
- - -95% CI Bands

X1 = A
X2 = B



Gambar 3. Grafik tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP dan talk-magnesium stearat terhadap rasio Hausner dengan metode *simplex lattice design*

Persamaan yang terkait dengan respon rasio Hausner dari *simplex lattice design* dipresentasikan pada tabel 6 yaitu $Y = +1,07 A + 1,05 B$, koefisien A menunjukkan pengaruh PVP, sedangkan B menunjukkan pengaruh talk-magnesium stearat. Besarnya koefisien A (+1,07) dan koefisien B (+1,05) bernilai positif menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat maupun PVP dapat meningkatkan rasio Hausner. Nilai koefisien A lebih besar dibandingkan nilai koefisien B menunjukkan bahwa penambahan PVP memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap kenaikan rasio Hausner.

Hasil Optimasi Uji Sifat Fisika Kimia Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan PVP sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Keragaman bobot tablet

Keragaman bobot dilakukan untuk menjamin jumlah kandungan zat aktif yang seragam. Keragaman bobot dipengaruhi oleh sifat alir granul. Granul yang memiliki sifat alir yang baik akan mempengaruhi pengisian pada ruang kompresi oleh *hopper* dengan volume yang seragam sehingga akan menghasilkan bobot tablet yang seragam pula (Rijal *et al.*, 2022). Berdasarkan hasil pengolahan data, model dari ketujuh formula mendekati *quartic* dengan perhitungan ANOVA menghasilkan nilai signifikansi $p > 0,05$ yaitu 0,38 sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada ketujuh formula. Berdasarkan grafik interaksi pada Gambar 4 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan nilai penerimaan keragaman bobot tablet paling rendah adalah formula dengan PVP 9 mg dan talk-magnesium stearat 9 mg dengan nilai penerimaan yang dihasilkan yaitu 3,2, sedangkan formula yang menghasilkan nilai penerimaan keragaman bobot paling tinggi adalah formula dengan PVP 3 mg dan talk-magnesium stearat 15 mg dengan nilai penerimaan yang dihasilkan adalah 14,1.

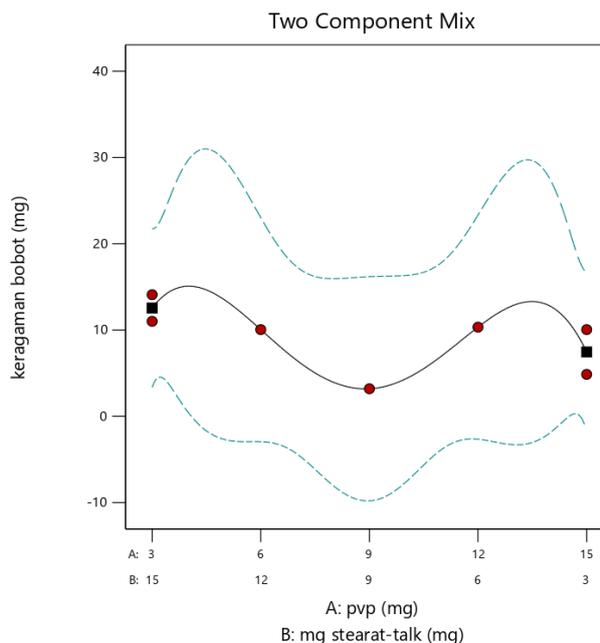
Component Coding: Actual

keragaman bobot (mg)

● Design Points
- - -95% CI Bands

X1 = A

X2 = B



Gambar 4. Grafik tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP dan talk-magnesium stearat terhadap keragaman bobot tablet lepas lambat kaptopril dengan metode *simplex lattice design*

Persamaan yang terkait dengan respon keragaman bobot tablet dari *simplex lattice design* dipresentasikan pada tabel 6 yaitu $Y = + 7,46 A + 12,55 B - 27,24 AB + 15,07 AB(A-B) + 113,01 AB(A-B)^2$, koefisien A menunjukkan pengaruh PVP, sedangkan B menunjukkan pengaruh talk-magnesium stearat. Besarnya koefisien A (+7,46) dan koefisien B (+12,55) bernilai positif menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat maupun PVP dapat meningkatkan keragaman bobot tablet. Nilai koefisien B lebih besar dibandingkan nilai koefisien A menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap peningkatan keragaman bobot tablet. Interaksi PVP dan talk-magnesium stearat dapat menurunkan keragaman bobot tablet dengan koefisien AB (-27,24).

Kekerasan tablet

Uji kekerasan tablet bertujuan untuk menggambarkan daya tahan tablet terhadap tekanan mekanik seperti guncangan, tekanan, dan kemungkinan terjadinya keretakan tablet saat pengepakan, pengangkutan, hingga penyimpanan (Rijal et al., 2022). Berdasarkan hasil pengolahan data, model dari ketujuh formula mendekati linear dengan perhitungan ANOVA menghasilkan nilai signifikansi $p > 0,05$ yaitu 0,11 sehingga tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada ketujuh formula, sedangkan nilai *lack of fit* yang didapatkan bernilai 0,38 sehingga tidak terdapat penyimpangan yang signifikan.

Component Coding: Actual

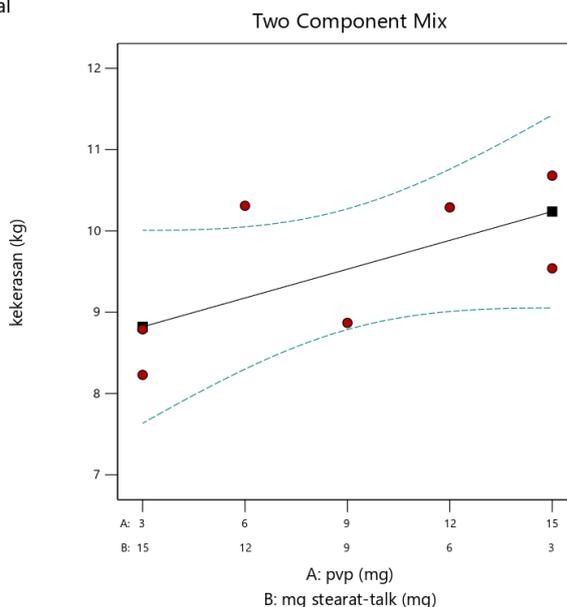
kekerasan (kg)

● Design Points

--- -95% CI Bands

X1 = A

X2 = B



Gambar 5. Grafik tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP dan talk-magnesium stearat terhadap kekerasan tablet lepas lambat kaptopril dengan metode *simplex lattice design*

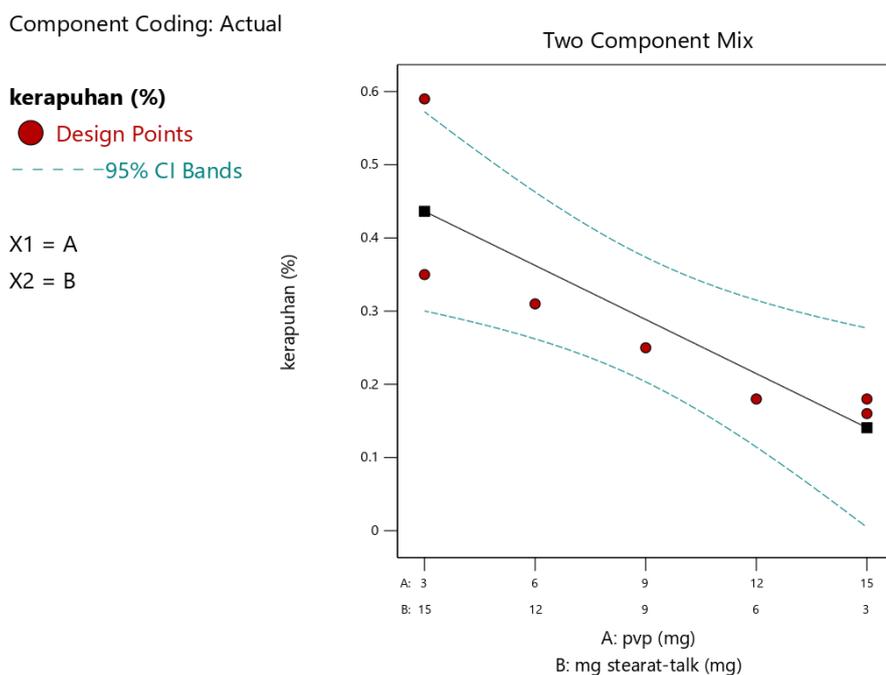
Berdasarkan grafik interaksi pada Gambar 5 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan kekerasan tablet paling kecil adalah formula dengan PVP 3 mg dan talk-magnesium stearat 15 mg dengan kekerasan yang dihasilkan yaitu 8,23 kg, sedangkan formula yang menghasilkan kekerasan tablet paling tinggi adalah formula dengan PVP 15 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg dengan kekerasan yang dihasilkan adalah 10,68 kg. Kekerasan tablet lepas lambat yang baik mempunyai nilai kekerasan minimal 10-20 kg (Pratiwi and Hadisoewignyo, 2010). Dari hasil yang didapatkan pada tabel 4, formula yang memenuhi persyaratan kekerasan tablet lepas lambat adalah formula V (10,31 kg), VI (10,29 kg), dan VII (10,68 kg). Menurut Windraeni (2012) semakin tinggi konsentrasi PVP maka ikatan granulnya semakin besar sehingga menyebabkan kekerasan tablet juga semakin besar. Kekerasan tablet juga dipengaruhi oleh tekanan saat proses penabletan, semakin besar tekanan maka akan meningkatkan kekerasan tablet.

Persamaan yang terkait dengan respon kekerasan tablet dari *simplex lattice design* dipresentasikan pada tabel 6 yaitu $Y = + 10,24 A + 8,82 B$, koefisien A menunjukkan pengaruh PVP, sedangkan B menunjukkan pengaruh talk-magnesium stearat. Besarnya koefisien A (+10,24) dan koefisien B (+8,82) bernilai positif menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat maupun PVP dapat meningkatkan kekerasan tablet. Nilai koefisien A lebih besar dibandingkan nilai koefisien B menunjukkan bahwa penambahan PVP memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap peningkatan kekerasan tablet.

Kerapuhan tablet

Uji kerapuhan tablet dilakukan untuk mendeskripsikan kekuatan tablet terutama pada bagian permukaan atau tepi tablet (Rijal *et al.*, 2022). Granul yang kuat akan menciptakan tablet yang keras dan kerapuhan yang kecil (Windraeni, 2012). Berdasarkan hasil pengolahan data, model dari ketujuh formula mendekati *linear* dengan perhitungan ANOVA dari kerapuhan tablet menghasilkan nilai signifikansi $p < 0,05$ yaitu 0,02 sehingga terdapat perbedaan yang signifikan

pada ketujuh formula, sedangkan nilai *lack of fit* yang didapatkan bernilai 0,88 sehingga tidak terdapat penyimpangan yang signifikan.



Gambar 6. Grafik tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP dan talk-magnesium stearat terhadap kerapuhan tablet lepas lambat kaptopril dengan metode *simplex lattice design*

Berdasarkan grafik interaksi pada Gambar 6 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan kerapuhan tablet paling kecil adalah formula dengan PVP 15 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg dengan kerapuhan tablet yang dihasilkan yaitu 0,16%, sedangkan formula yang menghasilkan kerapuhan tablet paling tinggi adalah formula dengan PVP 3 mg dan talk-magnesium stearat 15 mg dengan kerapuhan tablet yang dihasilkan adalah 0,59%. Menurut Windraeni (2012) semakin tinggi kadar PVP yang digunakan maka partikel-partikel penyusun tablet semakin kuat sehingga tablet akan semakin keras dan tidak mudah rapuh. Berdasarkan penelitian Cicilia (2013) tablet lepas lambat yang baik memiliki kerapuhan tablet yang rendah, karena tablet yang kerapuhannya tinggi akan banyak kehilangan zat aktifnya. Kerapuhan tablet akan memenuhi persyaratan apabila penurunan bobot rata-rata maksimum dari tiga sampel tidak lebih dari 1,0%, sehingga dari ketujuh formula sudah memenuhi persyaratan kerapuhan tablet.

Persamaan yang terkait dengan respon kerapuhan tablet dari *simplex lattice design* dipresentasikan pada tabel 6 yaitu $Y = + 0,1408 A + 0,4363 B$, koefisien A menunjukkan pengaruh PVP, sedangkan B menunjukkan pengaruh talk-magnesium stearat. Besarnya koefisien A (+0,1408) dan koefisien B (+0,4363) bernilai positif menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat maupun PVP dapat meningkatkan kerapuhan tablet. Nilai koefisien B lebih besar dibandingkan nilai koefisien A menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap peningkatan kerapuhan tablet.

Disolusi

Perhitungan dosis kaptopril tiap tablet, diketahui parameter farmakokinetika kaptopril adalah sebagai berikut : konstanta kecepatan eliminasi (Kel) 0,3465/jam; waktu paruh (t1/2) 2 jam; volume distribusi (Vd) 0,71 L/kg. Dosis lazim kaptopril sebesar 6,25-25 mg. Diasumsikan bioavailabilitas kaptopril 75 %, berat badan normal manusia dewasa rata-rata 50 kg dan kadar dalam darah yang diinginkan (Cp) 250 µg/L (Patchett dkk., 1980) maka: Rate in (kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan) = Rate out (kecepatan hilangnya obat dari badan).

$$\text{Rate in} = \text{Kr} = \text{Cp} \times \text{Vd} \times \text{Kel} \dots \dots \dots (9)$$

$$\text{Kr} = 250 \mu\text{g/L} \times 35,5 \text{ L} \times 0,3465/\text{jam}$$

$$\text{Kr} = 3075 \mu\text{g/jam}$$

Jumlah kaptopril yang harus dilepaskan dari sediaan (R) adalah :

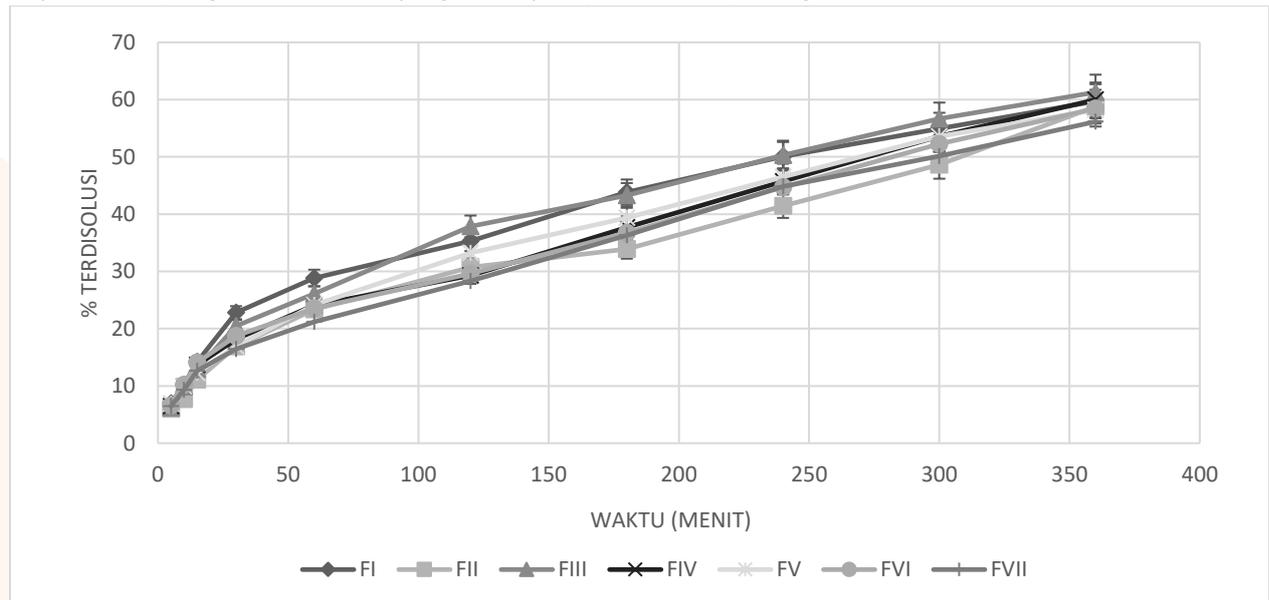
$$\text{R} = \text{Kr}/\text{F} \dots \dots \dots (10)$$

$$\text{R} = (3075 \mu\text{g/jam})/ 0,75$$

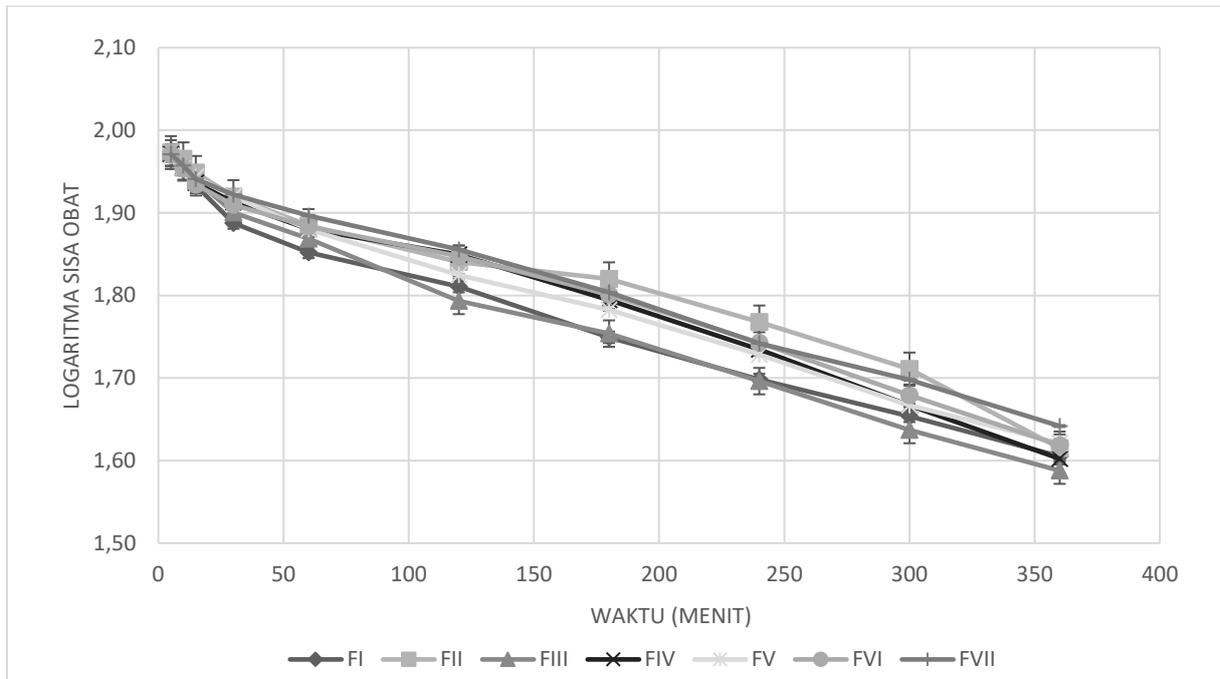
$$\text{R} = 4100 \mu\text{g/jam}$$

$$\text{R} = 0,068 \text{ mg/menit}$$

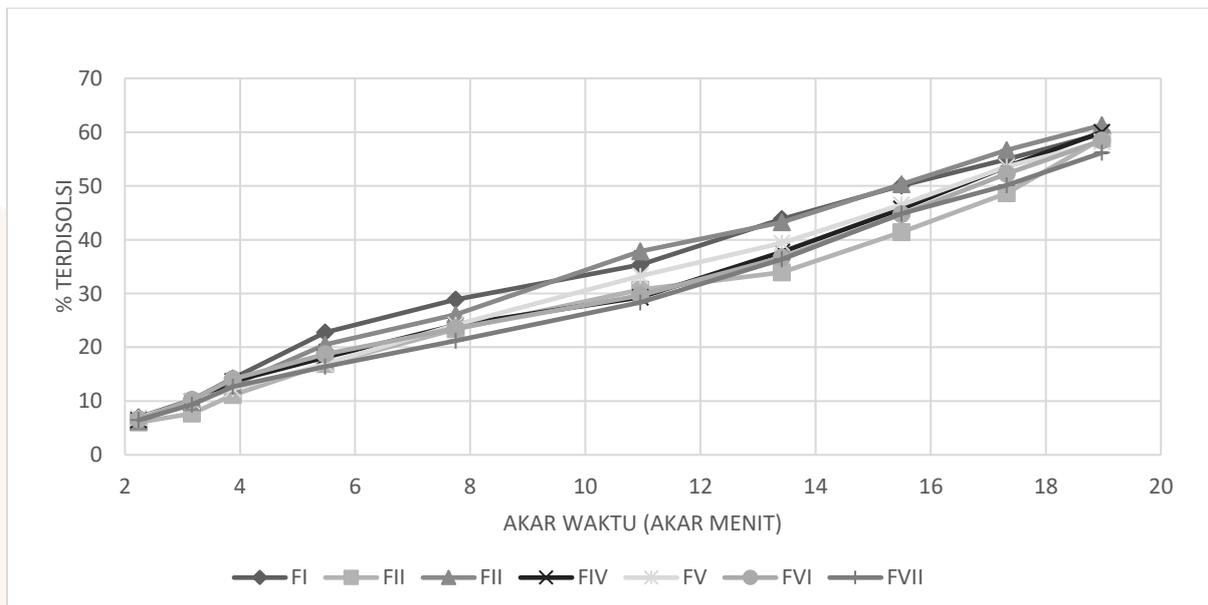
Uji disolusi tablet lepas lambat kaptopril dinyatakan dalam % kadar terdisolusi. Kurva orde nol, yaitu perbandingan antara % kadar terdisolusi terhadap waktu (menit) terpresentasi pada gambar 7. Kurva orde satu, yaitu perbandingan antara logaritma jumlah obat yang tersisa (Log(Qo-Qt)) terhadap waktu (t) terpresentasi pada gambar 8. Kurva Higuchi, yaitu perbandingan antara kadar terdisolusi terhadap akar waktu (akar menit) terpresentasi pada gambar 9. Kurva Kosmeyer-Peppas, yaitu perbandingan antara logaritma kadar terdisolusi (Log Qt) terhadap logaritma waktu (Log menit) terpresentasi pada gambar 10.



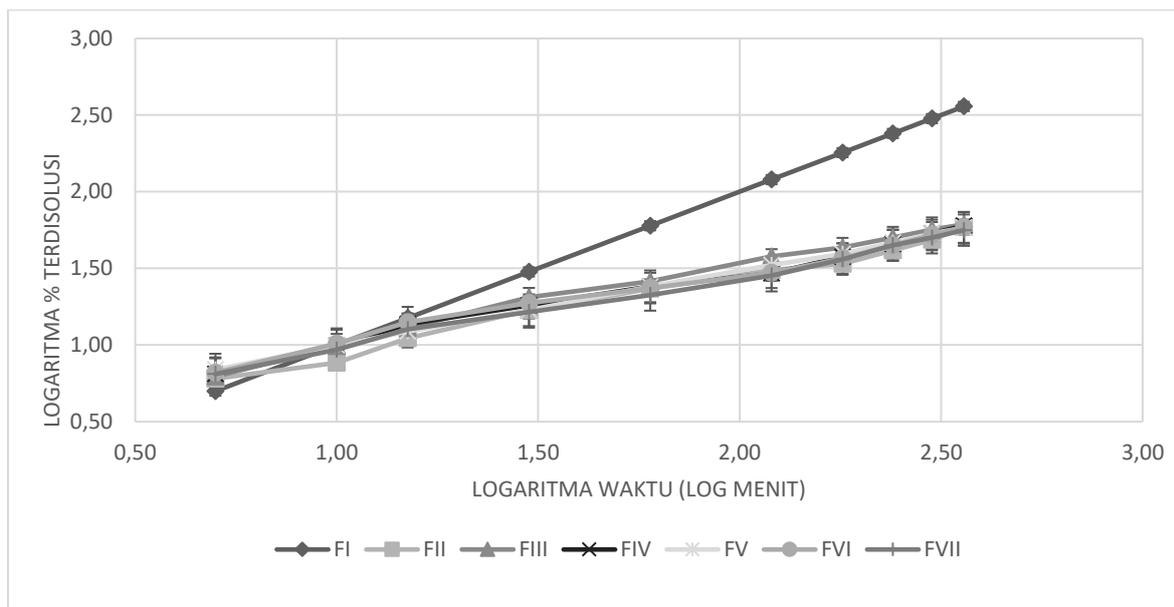
Gambar 7. Kurva kadar terdisolusi tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP sebagai bahan pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin (Qt) terhadap waktu (t)



Gambar 8. Kurva logaritma jumlah obat yang tersisa tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP sebagai bahan pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin (Log (Qo-Qt)) terhadap waktu (t)



Gambar 9. Kurva kadar terdisolusi tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP sebagai bahan pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin (Qt) terhadap akar waktu (\sqrt{t})



Gambar 10. Kurva logaritma persen kadar terdisolusi tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP sebagai bahan pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin (Qt) terhadap logaritma waktu (log t)

Tabel 8. Persamaan kurva pelepasan obat tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP sebagai pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin

Formula	Persamaan kurva % kadar terdisolusi			
	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
FI	$y = 0,141 x + 14,140$	$y = -0,001 x + 1,940$	$y = -3,061 x + 2,501$	$y = 0,484 x + 0,557$
FII	$y = 0,135 x + 10,013$	$y = -0,001 x + 1,962$	$y = 2,875 x - 0,514$	$y = 0,504 x + 0,412$
FIII	$y = 0,149 x + 12,799$	$y = -0,001 x + 1,948$	$y = 3,236 x + 0,571$	$y = 0,517 x + 0,485$
FIV	$y = 0,141 x + 11,203$	$y = -0,001 x + 1,958$	$y = 3,000 x + 0,266$	$y = 0,485 x + 0,518$
FV	$y = 0,141 x + 11,485$	$y = -0,001 x + 1,955$	$y = 3,026 x + 0,245$	$y = 0,477 x + 0,519$
FVI	$y = 0,136 x + 11,570$	$y = -0,001 x + 1,955$	$y = 2,886 x + 1,030$	$y = 0,470 x + 0,538$
FVII	$y = 0,051 x + 6,598$	$y = -0,001 x + 1,960$	$y = 1,053 x + 2,588$	$y = 0,481 x + 0,472$

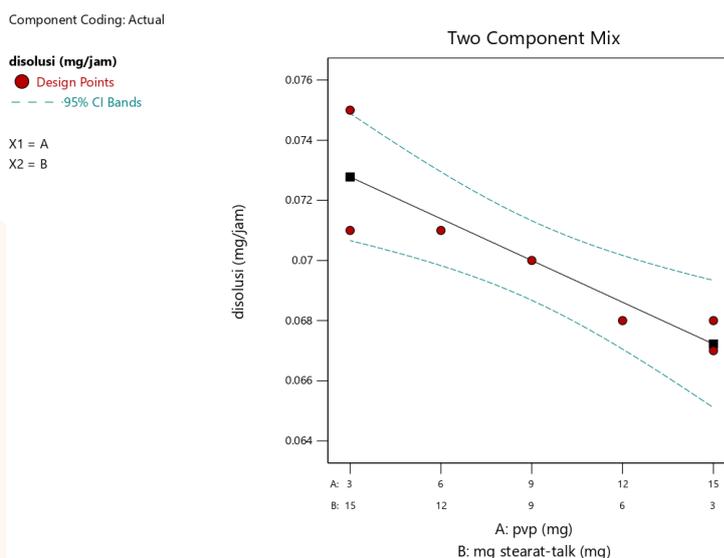
Model pelepasan obat yang ideal dalam sediaan lepas lambat adalah orde nol (Suprianto, 2017), karena sistem matriks akan melepaskan obat secara konstan (Sulaiman, 2007). Nilai koefisien dari formula tersebut dibandingkan dengan nilai koefisien korelasi tabel (N=10, level signifikan 0,05) yaitu 0,63 yang artinya pada semua formula memiliki nilai koefisien korelasi garis lebih besar dibandingkan dengan nilai koefisien korelasi tabel menunjukkan bahwa ketujuh formula mengikuti keempat model pelepasan obat. Berdasarkan dari nilai koefisien korelasi yang didapatkan dari kinetika orde nol, kinetika orde satu, kinetika model

Higuchi, dan kinetika Korsmeyer-Peppas, ketujuh formula tersebut mengikuti kinetika model Higuchi dilihat dari besarnya nilai koefisien korelasi kinetika model Higuchi > Korsmeyer-Peppas > orde satu > orde nol.

Tabel 9. Nilai koefisien korelasi pelepasan obat tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP sebagai pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin dan nilai koefisien korelasi

Formula	Nilai r				R tabel
	Orde nol	Orde satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	
FI	0,965	0,987	0,995	0.992	0,63
FII	0,983	0,988	0,991	0.986	
FIII	0,972	0,991	0,998	0.996	
FIV	0,989	0,995	0,994	0.995	
FV	0,983	0,996	0,999	0.998	
FVI	0,988	0,995	0,994	0.994	
FVII	0,922	0,998	0,954	0.990	

Menurut Sumargo (2011) pelepasan obat yang dikontrol oleh erosi matriks menyebabkan hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linier, sedangkan pelepasan obat yang dikontrol oleh difusi matriks menyebabkan hubungan antara banyaknya obat lepas dan akar waktu adalah linier. Pada model pelepasan Korsmeyer-Peppas, jika n kurang dari sama dengan 0,5 maka pelepasan obat mengikuti mekanisme difusi, namun jika n kurang dari 0,5 atau lebih dari 1,0 maka pelepasan obat mengikuti mekanisme difusi dan erosi. Hasil penelitian menunjukkan pelepasan obat dari ketujuh formula melalui mekanisme erosi dan difusi.



Gambar 11. Grafik tablet lepas lambat kaptopril dengan PVP dan talk-magnesium stearat terhadap disolusi tablet lepas lambat kaptopril dengan metode *simplex lattice design*

Berdasarkan hasil pengolahan data, model dari ketujuh formula mendekati *linear* dengan perhitungan ANOVA dari disolusi tablet menghasilkan nilai signifikansi $p < 0,05$ yaitu 0,01 sehingga terdapat perbedaan yang signifikan pada ketujuh formula, sedangkan nilai *lack of fit* yang didapatkan bernilai 0,98 sehingga tidak terdapat penyimpangan yang signifikan.

Berdasarkan grafik interaksi pada Gambar 10 menunjukkan pelepasan kaptopril yang paling cepat ditunjukkan pada formula 3 dengan kandungan PVP 3 mg dan talk-magnesium stearat 15 mg dengan laju disolusi yang dihasilkan yaitu 0,08 mg/jam. Konsentrasi PVP yang digunakan dalam formula tersebut jumlahnya paling sedikit dibandingkan dengan formula lain. PVP memiliki sifat hidrofilik sehingga menarik air untuk masuk ke dalam tablet. Tetapi karena jumlah PVP sedikit, jumlah air yang ditarik juga sedikit sehingga matriks tidak terlalu basah menyebabkan pembentukan gel lebih lama. Pelepasan kaptopril yang paling lambat ditunjukkan oleh formula VII yang mengandung PVP 15 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg dengan laju disolusi yang dihasilkan yaitu 0,07 mg/jam, dimana konsentrasi kombinasi talk-magnesium stearat dan konsentrasi PVP yang digunakan jumlahnya paling besar dibandingkan dengan formula lain. Karena menggunakan konsentrasi PVP paling besar, jumlah air yang ditarik ke dalam tablet juga semakin banyak sehingga matriks lebih cepat terhidrasi dan pembentukan gel lebih cepat dan segera terjadi penghambatan pelepasan obat.

Persamaan yang terkait dengan respon disolusi dari *simplex lattice design* dipresentasikan pada tabel 6 yaitu $Y = +0,0672 A + 0,0728 B$, koefisien A menunjukkan pengaruh PVP, sedangkan B menunjukkan pengaruh talk-magnesium stearat. Besarnya koefisien A (+0,0672) dan koefisien B (+0,0728) bernilai positif menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat maupun PVP dapat meningkatkan laju disolusi. Nilai koefisien B lebih besar dibandingkan nilai koefisien A menunjukkan bahwa penambahan talk-magnesium stearat memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap konstanta laju disolusi tablet.

KESIMPULAN

Kombinasi bahan pengikat PVP dan bahan pelicin talk-magnesium stearat mempunyai pengaruh terhadap sifat fisik granul dan sifat fisika-kimia tablet lepas lambat kaptopril yaitu meningkatkan kecepatan alir granul, memperkecil sudut diam granul, meningkatkan rasio Hausner, menurunkan keragaman bobot, meningkatkan kekerasan tablet, mengurangi kerapuhan tablet, dan menurunkan laju disolusi tablet. Kombinasi PVP dan talk-magnesium stearat yang dibutuhkan untuk mendapatkan formula tablet lepas lambat kaptopril 300 mg yang optimum adalah PVP 8,42 mg dan talk-magnesium stearat 9,57 mg.

DAFTAR PUSTAKA

- Angelina, D. P., 2021. Modifikasi dan Karakterisasi Pati Singkong (*Manihot utilissima* Pohl.) dengan HPMC Menggunakan Asam Sitrat sebagai Crosslinking Agent (Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- Asyarie, S., Rachmawati, H., and Sinambela, P., 2007. Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat Dengan Matriks Pautan Silang Alginat, *Majalah Farmasi Indonesia*, 18 (1).
- Boer, Y., May, V., & Brun, P., 2015. *Practical Pharmaceutical*. Springer.
- Cicilia E., 2013. Formulasi Tablet Kunyah Attapulgit Dengan Variasi Konsentrasi Bahan Pengikat Gelatin Menggunakan Metode Granulasi Basah, *Jurnal Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNTAN*, 3 (1).
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia., 2020. *Farmakope Indonesia edisi VI*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- El Yahya, I. R., & Abdassah, M., 2019. Review : Matriks Polimer yang Digunakan pada Tablet Sustained

- Release, *Farmasetika.Com (Online)*, 4(3), pp. 78.
- Mardhiyani, S. N., 2022. Formulasi Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak Menggunakan Material Crosslinking Amilum-Hpmc Dan Gelatin sebagai Bahan Pengikat Dengan Metode Factorial Design (Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- Mindawarnis and Desti H., 2017. Formulasi Sediaan Tablet Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus heterophyllus* L) Dengan Variasi Polivinilpirolidon (PVP) sebagai Bahan Pengikat dan Evaluasi Sifat Fisiknya, *Jurnal Kesehatan Palembang*, 12 (1), pp. 12-26.
- Patchett A., A. H. and Tristam E., 1980. A New Class of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, *Nature*, pp. 288:280-3.
- Pertiwi, R. W., 2012. Pengaruh Variasi Bentuk Bahan Pelicin Talk terhadap Sifat Fisis Tablet Parasetamol (Skripsi, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Surakarta).
- Pinilih, P. P., 2014. Optimasi Kombinasi Matriks Natrium Alginat dan Hydroxypropyl Methylcellulose untuk Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Sistem Mucoadhesive, (Skripsi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta).
- Pradana, T. S., & Wikantyasning, E., 2014. Optimasi Kombinasi Matriks Sodium Karboksimetilselulosa Dan Etilselulosa Untuk Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat Dengan Sistem Mucoadhesive (Doctoral Dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta).
- Pratiwi, M., & Hadisoewignyo, L., 2010. Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Metode Desain Faktorial, *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(4), pp. 285–295.
- Putra, D. J. S., 2019. Penggunaan Polivinil Prolidon (PVP) sebagai Bahan Pengikat Pada Formulasi Tablet Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle* L.), *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(1), pp. 14.
- Rahaju Maulani, R., Fardiaz, D., Kusnandar, F., & Candra Sunarti, T., 2013. Functional Properties of Hydroxypropylated and Crosslinked Arrowroot Starch, *Jurnal Teknologi Dan Industri Pangan*, 24(1).
- Rijal, M., Buang, A., & Prayitno, S., 2022. Pengaruh Konsentrasi PVP K-30 sebagai Bahan Pengikat Terhadap Mutu Fisik Tablet Ekstrak Daun Tekelan (*Chromolaena Odorata* L.), *Jurnal Kesehatan Yamas Makassar*, 6 (1), pp. 98-111.
- Rukmana, D., 2021. Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Wortel (*Daucus carota* L.) Secara Granulasi Basah, *Doctoral Dissertation*, Universitas Dr. Soebandi.
- Sari, R. P., Pambudi, D. B., & Rahmatullah, S., 2021. Karakterisasi Sifat Fisik Granul Dengan Bahan Pengikat Amylum Manihot Prigelatinasi Dan Prosiding Seminar Nasional Kesehatan 2021 Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat, *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan 2021 Lembaga Penelitian Dan Pengabdian Masyarakat*, Vol 1, pp 50–58.
- Suhery, W. N., Fernando, A., & Giovanni, B., 2016. Comparison Method Wet Granulation and Direct Compression of Physical Properties and Disintegration Time of Orally Disintegrating Tablets Piroxicam, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(2), pp. 138–144.
- Sulaiman, T. N., 2007. *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Sumargo, F., & Hadisoewignyo, L., 2011. Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 5(4), pp. 195–204.
- Suprianto, S., 2017. Analisis Kinetika Pelepasan Teofilin Dari Granul Matriks Kitosan, *Jurnal Ilmiah*

Manuntung, 2(1), pp. 70.

Swarbrick, J., 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, CRC press, Boca Raton.

Syofyan, S., Yanuarto, T., and Octavia, M. D., 2015. Pengaruh Kombinasi Magnesium Stearat dan Talkum sebagai Lubrikan terhadap Profil Disolusi Tablet Ibuprofen, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(2), pp. 195.

Windraeni, B., 2012. Pengaruh Polivinil Piroolidon (PVP) Sebagai Bahan Pengikat Terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Daun Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* L.) yang diperoleh Dengan Spray Dryer, *Skripsi*, Jurusan Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Zakiy Arkan, K., 2022. Kajian Pengaruh Amilum Dari Bahan Alam sebagai Bahan Pengikat Terhadap Mutu Fisik Dan Profil Disolusi Tablet Parasetamol (*Doctoral Dissertation* Universitas Ngudi Waluyo).