

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

OPTIMIZATION OF CAPTOPRIL SLOW-RELEASE TABLETS USING GELATIN AS A BINDING AGENT AND TALC-MAGNESIUM STEARATE AS A LUBRICATING AGENT WITH THE *SIMPLEX LATTICE DESIGN* METHOD

Amelia Herzanti, Suprpto Suprpto*
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
*E-mail: sup215@ums.ac.id

Abstrak

Kaptopril merupakan obat untuk penurunan tekanan darah, namun kaptopril juga mempunyai beberapa efek samping. Pembuatan sediaan tablet lepas lambat kaptopril dapat mengurangi frekuensi pemberian obat dari 2-3 kali sehari menjadi 1 kali sehari sehingga dapat meminimalisir terjadinya efek samping. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui adanya pengaruh penggunaan gelatin (bahan pengikat), dan talk-magnesium stearat (bahan pelicin) terhadap sifat fisika granul dan sifat fisika-kimia tablet lepas lambat kaptopril untuk mendapatkan formula yang optimum. Penelitian ini dibuat dengan perbandingan bahan gelatin dan talk-magnesium, formula 1 (21:9) mg; formula 2 (27:3) mg; formula 3 (24:6) mg; formula 4 (15:15) mg; formula 5 (15:15) mg; formula 6 (27:3) mg; dan formula 7 (18:12) mg. Data hasil evaluasi sifat fisik granul dan kontrol kualitas tablet diolah dengan *software design expert* 13.0 menggunakan metode *simplex lattice design*. Hasil penelitian diperoleh kombinasi gelatin dan talk-magnesium stearat mempengaruhi sifat fisik granul dan sifat fisika kimia tablet lepas lambat kaptopril yaitu dapat menaikkan kecepatan alir granul, memperkecil sudut diam granul, menurunkan rasio Hausner, menurunkan keragaman bobot, menurunkan kerapuhan tablet, meningkatkan kekerasan tablet, dan menurunkan kecepatan laju disolusi tablet. Tablet lepas lambat kaptopril dengan bobot 300 mg menggunakan kombinasi gelatin (20,76 mg) dan talk-magnesium stearat (9,24 mg) merupakan kombinasi formula yang optimum dari metode *simplex lattice design* dengan nilai *desirability* sebesar 0,739.

Kata Kunci: kaptopril, gelatin, talk-magnesium stearat, tablet lepas lambat, *simplex lattice design*.

Abstract

Captopril is a drug for lowering blood pressure, but captopril also has several side effects. The preparation of captopril slow-release tablets can reduce the frequency of drug administration from 2-3 times a day to once a day so as to minimize the occurrence of side effects. The purpose of this study was to determine the effect of the use of gelatin (binder), and talc-magnesium stearate (lubricant) on the physical properties of granules and physico-chemical properties of captopril slow-release tablets to obtain the optimum formula. This study was made with the ratio of gelatin and talc-magnesium ingredients, formula 1 (21:9) mg; formula 2 (27:3) mg; formula 3 (24:6) mg; formula 4 (15:15) mg; formula 5 (15:15) mg; formula 6 (27:3) mg; and formula 7 (18:12) mg. Data from the evaluation of granule physical properties and tablet quality control were processed with design expert 13.0 software using the simplex lattice design method. The results showed that the combination of gelatin and talc-magnesium stearate affects the physical properties of granules and the chemical physical properties of captopril slow-release tablets, which can increase granule flow speed, minimize granule dwell angle, reduce Hausner ratio, reduce weight variability, reduce tablet fragility, increase tablet hardness, and reduce tablet dissolution rate. Captopril slow-release

tablets with a weight of 300 mg using a combination of gelatin (20.76 mg) and talc-magnesium stearate (9.24 mg) is the optimum formula combination from the simplex lattice design method with a desirability value of 0.739.

Keywords: *captopril, gelatin, talc-magnesium stearate, sustained-release tablets, simplex lattice design.*

PENDAHULUAN

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan obat yang memiliki sistem pelepasan obat yang lambat, sehingga kadar obat dalam darah konstan dan indeks terapinya berjalan lama. Bentuk sediaan lepas lambat dirancang agar pemakaian obat dosis tunggal dapat memberikan pelepasan obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara perlahan melepaskan sejumlah obat lainnya untuk mempertahankan kadar pengaruh obat selama periode waktu yang diperpanjang (Ansel, 2008). Pengembangan obat sediaan lepas lambat memiliki tujuan mengoptimalkan penyampaian obat, sehingga meminimalkan fluktuasi kadar plasma dalam batas kadar terapi (Handiana and Indriyati, 2018).

Kaptopril merupakan obat antihipertensi yang dapat menurunkan tekanan darah tinggi dan merupakan salah satu zat aktif yang dapat dibuat menjadi sediaan tablet lepas lambat. Kaptopril bekerja sebagai ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) inhibitor yang berperan sebagai penghambat enzim pengkonversi angiotensin sehingga dapat meminimalisir pembentukan angiotensin II (Aberg *et al.*, 2009). Kaptopril stabil dalam keadaan pH asam dan terdegradasi pada pH tinggi serta memiliki waktu paruh 1,7 jam setelah pemberian dosis oral, dengan waktu eliminasi yang singkat maka memerlukan pengulangan dalam pemberian obat. Untuk membantu keberhasilan pengobatan pada penyakit kronis seperti hipertensi diperlukan kepatuhan pasien serta kadar terapi efektif yang konstan sepanjang waktu, sehingga pembuatan kaptopril menjadi sediaan tablet lepas lambat memiliki keuntungan yaitu dapat meningkatkan kepatuhan dari pasien, mengurangi waktu pemberian obat dan mengurangi terjadinya efek samping obat (Simran *et al.*, 2019).

Banyak peneliti yang telah membuat formulasi tablet lepas lambat kaptopril. Pada penelitian Asyarie (2007) pembuatan tablet kaptopril lepas lambat dengan matriks tautan silang alginat menunjukkan profil pelepasan kaptopril dari matriks pautan silang alginate dibandingkan dengan tablet lepas segera selama 12 jam dalam larutan HCl 0,01 N. Matriks tautan silang alginat mampu menahan pelepasan kaptopril jika dibandingkan dengan tablet konvensional yang beredar dalam perdagangan. Pada penelitian Pinilih (2014) metode yang digunakan saat formulasi adalah metode granulasi basah dan dihasilkan tablet yang meningkatkan sudut diam (parameter sifat alir), meningkatkan keseragaman bobot, dan meningkatkan kekerasan tablet. Pembuatan tablet dengan metode granulasi basah memiliki beberapa keuntungan yaitu: mencegah terjadi segregasi campuran serbuk, memperbaiki sifat alir serbuk, memperbaiki kompaktilitas serbuk, dengan jalan meningkatkan kohevisitas serbuk karena ada penambahan bahan pengikat yang dapat menyebabkan terbentuknya jembatan padat, meningkatkan disolusi obat yang bersifat hidrofob, mempertahankan distribusi obat atau zat warna selalu merata dalam granul kering dan dapat digunakan untuk bahan obat dosis kecil (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013).

Pada pembuatan tablet lepas lambat selain zat aktif juga membutuhkan eksipien, bahan pengikat dibutuhkan dalam formulasi sediaan tablet, dengan tujuan untuk menggabungkan

partikel bahan yang pada awalnya serbuk menjadi suatu masa yang kompak dan menjadi agregat yang lebih besar (Murtini and Elisa, 2018). Gelatin digunakan dalam penelitian ini sebagai bahan pengikat. Tablet yang menggunakan gelatin sebagai bahan pengikat menunjukkan kekuatan tarik yang tinggi. Gelatin berfungsi untuk menghasilkan butiran yang lembut dan seragam dengan kompresibilitas yang baik dan kekompakkan (Kokil *et al.*, 2004). Penggunaan talk sebagai bahan pelicin memiliki beberapa keuntungan, seperti harga yang murah dan mudah didapat, tidak diabsorpsi secara sistemik sehingga tergolong tidak beracun, dapat berfungsi sekaligus sebagai bahan pelincir, bahan pelicin dan anti lekat. Sifat pelumas dari bahan talk kurang bagus, sehingga diperlukan kombinasi talk dengan bahan lain yang mempunyai sifat pelumas yang baik, bahan yang akan dikombinasikan dengan talk adalah magnesium stearat. Apabila kedua bahan tersebut dikombinasikan diharapkan memiliki sifat pelumas yang baik (Syofyan *et al.*, 2015).

Berdasarkan uraian di atas, optimasi tablet lepas lambat menggunakan gelatin sebagai bahan pengikat dan kombinasi talk-magnesium stearat menggunakan metode *Simplex Lattice Design* diharapkan dapat memenuhi karakteristik dari tablet lepas lambat secara fisika dan kimia dan memiliki pelepasan orde nol sehingga dapat menghasilkan formulasi yang optimum.

METODE

Alat dan Bahan

Alat yang akan digunakan pada penelitian ini adalah ayakan nomor 12,14,16, dan 100 mesh (BBS), alat-alat gelas (Pyrex), batang pengaduk (Pyrex), corong uji sifat alir, *stopwatch*, jangka sorong, alat pengering (Oven Binder), *fluidize bed dryer* (Retsch), mesin pencetak tablet *single punch* (Delta), alat uji kekerasan tablet (Vanguard Pharmaceutical Machinery Inc. USA), alat disolusi 2 tipe dayung (Lorderan), alat uji kerapuhan (Vanguard Pharmaceutical Machinery Inc. USA), mortir dan stamper (Onemed), cetakan loyang, kuvet (Hemmet), dan spektrofotometer UV –Vis (Shimadzu 1280).

Bahan yang digunakan dalam formula adalah kaptopril sebagai zat aktif (*Zhejiang Huahai Pharmaceutical*, pro analisis), amilum manihot/pati singkong (Brataco®, teknis), asam sitrat (Brataco®, teknis), HPMC (Brataco®, teknis), gelatin sebagai bahan pengikat (Brataco®, teknis), laktosa sebagai bahan pengisi (Brataco®, teknis), magnesium stearat (Brataco®, teknis), talkum (Brataco®, teknis), HCl 37% (Toko Kimia Agung Jaya, pro analisis), dan Aquadest (Brataco®, teknis).

Jalannya Penelitian

Penyiapan Pati Singkong

Pati singkong sebanyak 500 gram ditimbang dan diencerkan menggunakan akuades sebanyak 500 mL ke dalam gelas beker kemudian diaduk selama 1 jam hingga homogen, lalu didiamkan dan tunggu selama 30 menit. Endapan pati singkong yang terbentuk dipisahkan secara hati-hati dengan larutan melalui proses penyaringan. Endapan pati singkong dicuci sebanyak tiga kali menggunakan kurang lebih 500 mL akuades agar pati singkong tidak tercampur dengan zat pengotor. Endapan pati singkong yang dihasilkan kemudian dimasukkan ke dalam oven pada suhu 60°C selama 24 jam hingga kering. Setelah pati singkong kering dihaluskan menggunakan mortir dan stamper dan diayak menggunakan ayakan 100 mesh (Angelina, 2021).

Crosslinking Pati Singkong

Sebanyak 30 gram pati singkong dilarutkan ke dalam akuades sebanyak 100 mL dan asam sitrat 3 gram dilarutkan ke dalam akuades sebanyak 50 mL. Larutan pati singkong dicampurkan menggunakan larutan asam sitrat ke dalam *beaker glass* 500 mL, campuran pati singkong dan asam sitrat dipanaskan pada suhu 90°C sambil diaduk hingga tergelatinasi. Sebanyak 3 gram HPMC dilarutkan dalam 150 mL akuades dengan pemanasan pada suhu 30°C hingga mengental. Larutan HPMC yang sudah mengental dimasukkan ke dalam campuran pati singkong dan asam sitrat yang telah tergelatinasi, kemudian dilanjutkan dengan pemanasan sampai 30 menit dengan pengadukan konstan. Hasil gelatinasi di tuangkan ke dalam cetakan loyang dan dikeringkan pada suhu 60°C ke dalam oven selama 24 jam (Angelina, 2021).

Formulasi Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Komponen dan Level Formula Tablet

Komponen dan level persentase gelatin sebagai bahan pengikat dan talk-magnesium stearat sebagai bahan pelicin yang dimasukkan ke dalam formula tablet lepas lambat kaptopril dengan menetapkan level bawah dan atas masing-masing komponen (Tabel 1).

Tabel 1. Penentuan Komponen dan Level Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin

Komponen	Level	
	Rendah	Tinggi
Gelatin	5%	10%
Talk-Magnesium Stearat (9:1)	1%	5%

Rancangan Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Metode yang digunakan dalam optimasi formula tablet lepas lambat yaitu menggunakan metode *simplex lattice design* dimana dilakukan modifikasi terhadap tujuh formula. Dari ketujuh formula tersebut, variabel bebasnya adalah konsentrasi bahan pengikat gelatin dan konsentrasi bahan pelicin talk-magnesium stearat dengan total tablet yang konstan pada ketujuh formula tersebut (Tabel 2).

Pembuatan Granul

Pada pembuatan tablet lepas lambat kaptopril dibuat menggunakan cara granulasi basah. Langkah pertama yang dilakukan zat aktif kaptopril, material *crosslinked* amilum-HPMC, dan laktosa yang dicampurkan ke dalam mortir dan aduk hingga homogen. Gelatin yang telah dilarutkan dengan aquades secukupnya ditambahkan sebagai bahan pengikat ke dalam mortar hingga diperoleh masa lembab hingga dapat dikepal. Masa lembab diayak menggunakan ayakan no 12 mesh untuk membentuk granul kemudian masa granul yang telah terbentuk dikeringkan dengan FBD (*Fluid Bed Dryer*) selama kurang lebih 20 menit. Granul yang keluar dari FBD dan telah kering diayak kembali menggunakan ayakan no 14 mesh, dan dicampur bahan pelicin yaitu talk dan magnesium stearat kemudian diaduk hingga homogen (Anggraini *et al.*, 2016).

Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

Kecepatan Alir Granul

Pada corong pengukur dimasukkan sebanyak 100 gram granul, penutup corong dibuka agar semua granul dapat keluar dari corong pengukur, kemudian dicatat waktu yang

diperlukan menggunakan *stopwatch* dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Jika waktu yang dibutuhkan granul untuk mengalir seluruhnya dari corong kurang dari 10 detik, maka granul memiliki sifat alir yang baik (United States Pharmacopoenia, 2014).

Tabel 2. Rancangan Formulasi Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin (mg)

Bahan	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
Kaptopril	50	50	50	50	50	50	50
Crosslinking Amilum-HPMC	150	150	150	150	150	150	150
Laktosa	70	70	70	70	70	70	70
Gelatin	21	27	24	15	15	27	18
Talk : Magnesium Stearat (9:1)	9	3	6	15	15	3	12
Total	300	300	300	300	300	300	300

Sudut Diam Granul

Kerucut granul yang terbentuk dari hasil pengukuran kecepatan alir diukur tinggi dan diameternya. Pengujian ini dilakukan 3 kali replikasi. Data yang dihasilkan dihitung dengan persamaan 1 (United states Pharmacopoenia, 2014).

$$T_g \propto = \frac{\text{Tinggi}}{0,5 \text{ alas}} \dots\dots\dots(1)$$

Kerapatan Serbuk Ruahan

Granul ditimbang seksama masing-masing 100 gram granul (M) sesuai ukuran, kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur 250 mL tanpa pemampatan. Permukaan serbuk di ratakan dengan hati-hati tanpa dimampatkan, dibaca volume yang tertera (V_0) ke skala terdekat. Kerapatan serbuk ruahan di hitung dalam granul g/mL menggunakan rumus (M/V_0) dan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali (Depkes RI, 2020).

Kerapatan Serbuk Mampat

Prosedur dilakukan seperti uji kerapatan serbuk ruahan namun dilakukan pemampatan pada 10, 500, dan 1250 ketukan. Gelas ukur dipasang pada penyangga. Apabila perbedaan kurang dari atau sama dengan 2 mL antara V_{500} dan V_{1250} , maka volume pemampatannya adalah V_{1250} . Apabila perbedaan antara V_{500} dan V_{1250} lebih dari 2 mL maka diulangi peningkatan seperti pada pengetukan 1250, sehingga perbedaan antara pengukuran kurang dari atau sama dengan 2 mL (Depkes RI, 2020). Penentuan nilai perbandingan rasio Hausner dapat dihitung dengan persamaan (2), dengan v_f merupakan volume akhir dan v_0 merupakan volume awal.

$$\text{Kerapatan serbuk mampat} = \frac{v_0}{v_f} \dots\dots\dots(2)$$

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan stok kaptopril dibuat, pertama 300 mg kaptopril ditimbang dengan teliti kemudian dilarutkan bersama HCl 0,1 N hingga 100,0 mL. Selanjutnya larutan sebanyak 1,0 mL diambil dari larutan tersebut kemudian diencerkan hingga 100,0 mL menggunakan HCl 0,1 N. Larutan dimasukan ke dalam kuvet dan kemudian dibaca absorbansinya pada spektrofotometer UV di ukur panjang gelombang antara 200-300 nm, dan akan diperoleh nilai serapan maksimal dari panjang gelombang tersebut (Pradana, 2014).

Pembuatan Kurva Baku

Pembuatan larutan stok kaptopril, langkah pertama yaitu menimbang sebanyak 100,0 mg kaptopril kemudian dilarutkan dengan 100,0 mL HCl 0,1 N. Dari larutan tersebut diambil 1,0 mL dan diencerkan dengan larutan HCl 0,1 N hingga 100,0 mL. Dari larutan stok diambil 0,2;

0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2; 1,6; 1,8; 2,0 dan 2,2 mL pada setiap stok diencerkan menggunakan larutan HCL 0,1 N hingga 100,0 mL. Larutan stok diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum kaptopril. Hasil absorbansi yang diperoleh dicatat kemudian dibuat kurva regresi linier antara kadar kaptopril dan serapannya, persamaan regresi linier yang diperoleh selanjutnya digunakan untuk menentukan kadar zat aktif kaptopril pada uji disolusi (Pradana, 2014).

Pencetakan Tablet

Tablet kaptopril memiliki bobot 300 mg dengan zat aktif kaptopril mengandung 50 mg setiap tablet. Masa granul yang telah sesuai persyaratan dicetak menggunakan mesin pencetak tablet. Tablet yang akan dihasilkan dievaluasi meliputi uji kerapuhan tablet, uji kekerasan tablet, uji keragaman bobot tablet, dan uji disolusi tablet (Asyarie, 2007).

Pemeriksaan Sifat Fisika-Kimia Tablet Lepas Lambat

Keragaman Bobot Tablet

Uji keragaman bobot dilakukan dengan menggunakan 10 tablet yang diambil acak, lalu ditimbang satu persatu. Jumlah zat aktif dalam setiap tablet dihitung dan dinyatakan dalam persen. Hasil yang diperoleh tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Uji keragaman bobot dilakukan 3 kali replikasi. Nilai keragaman bobot dihitung menggunakan persamaan 3.

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

Syarat nilai keberterimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Jika nilai keberterimaan lebih besar dari L1% yaitu (15,0), lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan, dan hitung nilai keberterimaan. Hasil akan memenuhi persyaratan jika nilai keberterimaan lebih besar dari L1%, lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan, dan hitung nilai keberterimaan. Memenuhi syarat jika nilai keberterimaan akhir dari 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu unitpun kurang dari $[1 - (0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unit pun lebih dari $[1 + (0,01)(L2)]M$ (Depkes RI, 2020).

Kekerasan Tablet

Tablet yang akan diuji diletakkan pada alat *hardness tester*, nilai skala awal adalah 0, kemudian diputar knop searah jarum jam hingga tablet tertekan. Pemutaran knop dihentikan hingga tablet pecah, lalu tekanan tablet dibaca pada skala yang tertera. Skala yang terlihat merupakan bilangan yang menyatakan kekerasan tablet. Pengujian kekerasan tablet dilakukan pada 6 buah tablet (United States Pharmacopoenia, 2014).

Kerapuhan Tablet

Sejumlah tablet lepas lambat ditimbang sebanyak 6,5 gram yang telah dibebas debukan menggunakan vakum atau aspirator. Tablet ditimbang menggunakan neraca analitik, kemudian dimasukkan ke dalam alat friabilator. Evaluasi di akukan dengan 100 putaran. Tablet yang telah selesai diuji dikeluarkan, dibebas debukan kembali dan ditimbang. Tabet dianggap baik apabila kerapuhan <1% (United States Pharmacopoenia, 2014). Persentase kerapuhan di hitung menggunakan persamaan 4.

$$Kerapuhan (\%) = \frac{(W_0 - W_1)}{W_0} \times 100\% \dots\dots\dots(4)$$

Disolusi Tablet

Pengujian disolusi dilakukan menggunakan *paddle method* dengan larutan HCl 0,1 N sebagai media disolusi, kecepatan pengadukan 50 rpm pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Larutan HCl 0,1 N dibuat menggunakan asam klorida pekat sebanyak 8,50 mL dan diencerkan dengan

aquades hingga 1000 mL. Sampel diambil sejumlah 3,0 ml pada masing-masing waktu dan dilakukan uji disolusi dalam waktu 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, dan 360 menit, volume yang hilang digantikan dengan sejumlah volume yang sama dari media disolusi. Analisis sampel menggunakan spektrofotometer UV Vis pada panjang gelombang 202 nm (Pinilih, 2014).

Analisis Data

Hasil data yang diperoleh dari uji kecepatan alir granul, sudut diam granul, rasio Hausner granul, keragaman bobot tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan diolusi tablet, kemudian dibandingkan dengan persyaratan sediaan tablet secara teoritis yang diperoleh dari literatur dan dianalisis dengan metode *simplex lattice design* pada *Design expert* 13.0 untuk mendapatkan formula yang optimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian sifat fisik granul dan sifat fisika-kimia tablet lepas lambat kaptopril dilakukan untuk mengetahui bahwa tablet lepas lambat kaptopril yang terbentuk telah sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan. Pengujian yang dilakukan meliputi uji kecepatan alir granul, sudut diam granul, pengetapan granul, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, keragaman bobot, kecepatan disolusi tablet (Tabel 3, Tabel 4).

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul Kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin dengan Metode *Simplex Lattice Design* (n=3)

Pemeriksaan	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
Kecepatan Alir (g/dt)	13,14±0,41	12,07±0,24	11,71±0,25	12,48±0,30	12,11±0,20	10,79±0,11	11,36±0,78
Sudut Diam (°)	27,85±1,79	27,90±1,68	27,38±0,66	28,36±0,86	27,19±0,76	26,88±0,94	29,19±0,66
Rasio Hausner (g/mL)	1,049±0,02	1,045±0,02	1,042±0,02	1,053±0,01	1,031±0,01	1,017±0,01	1,024±0,01

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin dengan Metode *Simplex Lattice Design* (n=3)

Pemeriksaan	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
Keragaman Bobot (NP)	5,57±2,32	12,99±5,41	12,84±5,35	11,63±4,85	13,52±5,48	6,55±2,73	8,97±3,26
Kekerasan (Kg)	9,38±0,08	10,09±0,58	8,73±0,69	7,56±0,32	7,86±0,55	10,38±1,26	9,66±1,81
Kerapuhan (%)	0,21±0,11	0,09±0,01	0,31±0,10	0,43±0,24	0,46±0,19	0,16±0,05	0,26±0,17
Disolusi (mg/jam)	0,072±0,002	0,066±0,004	0,069±0,003	0,078±0,004	0,076±0,001	0,065±0,001	0,072±0,003

Tabel 5. Parameter Kriteria Uji Sifat Granul dan Sifat Fisika-Kimia Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin dan Talk-Magnesium dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Pemeriksaan	Kriteria	Keterangan	Importance
Kecepatan Alir	10-14,86	Maksimal	+++
Sudut Diam	26,88-40	Minimal	+++
Rasio Hausner	-	-	-
Keragaman Bobot	-	-	-
Kekerasan	7.56-10.38	Maksimal	+++
Kerapuhan	0,09-0,46	Minimal	+++
Disolusi	0,065-0,078	Minimal	+++

Tabel 6. Hasil Persamaan Model Masing-Masing Respon Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin dengan Simplex Lattice Design

Pemeriksaan	Persamaan	Model	Keterangan	Lack of Fit
Kecepatan Alir	$Y = +11,43A + 12,29B + 5,11AB + 4,17AB(A-B) - 27,43AB(A-B)^2$	Quartic	Not significant	-
Sudut Diam	$Y = + 27,42A + 27,80B + 2,35 AB - 8,63AB(A-B)$	Cubic	Not significant	Not significant
Rasio Hausner	$Y = + 1,04$	Mean	-	Not significant
Keragaman Bobot	$Y = + 10,30$	Mean	-	Not significant
Kekerasan	$Y = + 10,23A + 7,71B + 1,42AB - 11,69AB(A-B)$	Cubic	significant	Not significant
Kerapuhan	$Y = + 0,1283A + 0,4483B - 0,1565AB - 1,12AB(A-B)$	Cubic	significant	Not significant
Disolusi	$Y = + 0,0657A + 0,0766B$	Linear	significant	Not significant

Keterangan: A = Gelatin, B = Talk-Magnesium Stearat, AB = Interaksi Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat

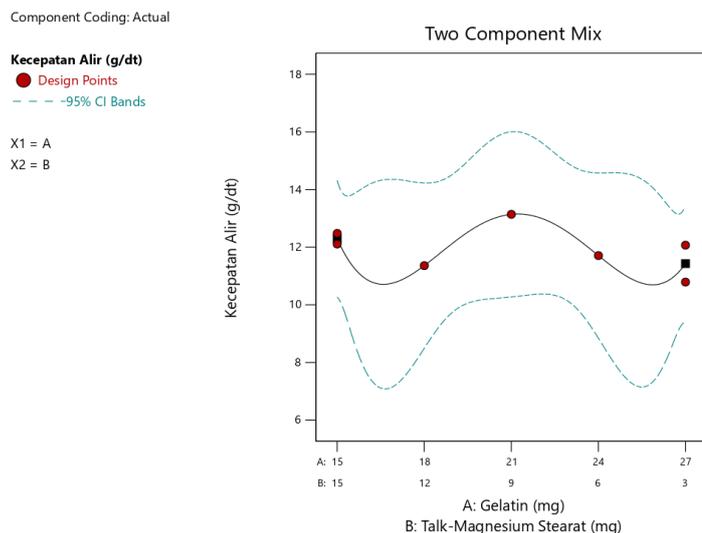
Tabel 7. Kombinasi Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat Pada Nilai Desirability Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Metode Simplex Lattice Design

	Gelatin	Talk-Magnesium Stearat	Desirability
Solusi 1	20,76 mg	9,24 mg	0,739
Solusi 2	27 mg	3 mg	0,613

Pada data hasil uji yang telah diolah dengan *design expert 13.0* dengan metode *simplex lattice design* diperoleh 2 solusi, yaitu solusi 1 yang memiliki nilai *desirability* sebesar 0,739 dengan kombinasi gelatin (20,76 mg) dan talk-magnesium stearat (9,24 mg), solusi 2 yang memiliki nilai *desirability* sebesar 0,613 dengan kombinasi gelatin (27 mg) dan talk-magnesium stearat (3 mg). *Desirability* adalah nilai yang menunjukkan kemampuan sebuah program yang dapat memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan pada produk akhir. Sediaan yang mendekati nilai 1 diperoleh hasil yang optimal. Perolehan nilai *desirability* sebesar 0,739 menunjukkan taraf kepercayaan yang cukup tinggi.

Hasil Optimasi Uji Sifat Fisik Granul dengan Metode Simplex Lattice Design Kecepatan Alir Granul

Berdasarkan grafik interaksi gelatin dan talk-magnesium stearat (Gambar 1) menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan kecepatan alir tertinggi adalah formula 1 dengan perbandingan gelatin 21 mg dan talk-magnesium stearat 9 mg mendapatkan nilai kecepatan alir sebesar 13,14 g/dt, dan formula yang menghasilkan kecepatan alir terendah adalah formula 6 dengan perbandingan gelatin 27 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg mendapatkan nilai kecepatan alir sebesar 10,79 g/dt. Pada konsentrasi magnesium stearat yang lebih besar pada formula akan mempunyai sifat alir yang baik dan semakin tinggi pula kemampuannya untuk mengatasi melekatnya antar partikel sehingga dapat mengurangi gesekan antar partikel dan menyebabkan kecepatan alir granul menjadi baik (Puspadina *et al.*, 2021).

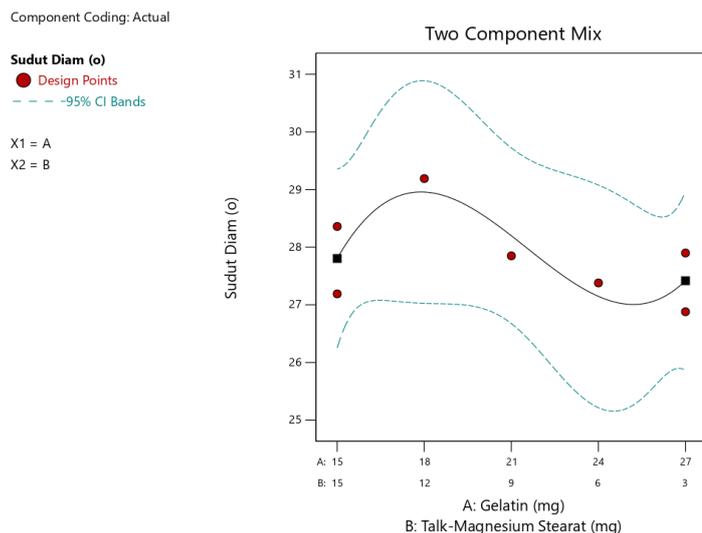


Gambar 1. Grafik Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat terhadap kecepatan alir granul Kaptopril dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Bahan pengikat juga dapat memperbaiki sifat alir granul, karena dengan bertambah kadar bahan pengikat akan memperbesar kerapatannya, sehingga sifat alir dari granul juga semakin baik. Hal ini karena proses pengikatan granul yang semakin meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi dari bahan pengikat, mengakibatkan gaya gesek antar partikel-partikel granul dengan wadahnya menjadi kecil dan kecepatan alir granul juga akan meningkat (Nurwaini and Wikantyasning, 2011). Hasil uji yang didapatkan pada kecepatan alir granul ketujuh formula memenuhi persyaratan yaitu >10 gram/detik. Pada hasil uji ANOVA terhadap kecepatan alir granul terlihat bahwa gelatin dan talk-magnesium stearat memberikan pengaruh yang tidak signifikan secara statistik di tujukan dengan nilai P lebih besar dari 0,05 dengan nilai yang diperoleh sebesar 0,44 berarti tidak signifikan perbedaan diantara ketujuh formula pada kecepatan alir granul.

Sudut Diam Granul

Berdasarkan grafik interaksi gelatin dan talk-magnesium stearat pada Gambar 2 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan sudut diam tertinggi adalah formula 7 dengan perbandingan gelatin 18 mg dan talk-magnesium stearat 12 mendapatkan nilai sudut diam sebesar 29,19°, dan formula yang menghasilkan sudut diam terendah adalah formula 6 dengan perbandingan gelatin 27 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg mendapatkan nilai sudut diam 26,88°. Dari hasil yang di peroleh tersebut menunjukkan bahwa kombinasi gelatin 27 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg mempunyai nilai sudut diam yang terkecil. Sudut diam yang diperoleh jika semakin kecil dapat menggambarkan granul yang mempunyai kohesifitas kecil sehingga kemampuan alir menjadi semakin baik dan semakin besar sudut diam yang terbentuk akan mempersulit granul untuk mengalir dari *hopper* ke ruang cetakan tablet sehingga sifat alir dari granul menjadi buruk (Puspadina *et al.*, 2021). Suatu granul memiliki sudut diam yang sangat baik jika kurang dari 30° maka granul dikatakan memiliki sifat alir yang baik (Wahyuni and Putri, 2020).

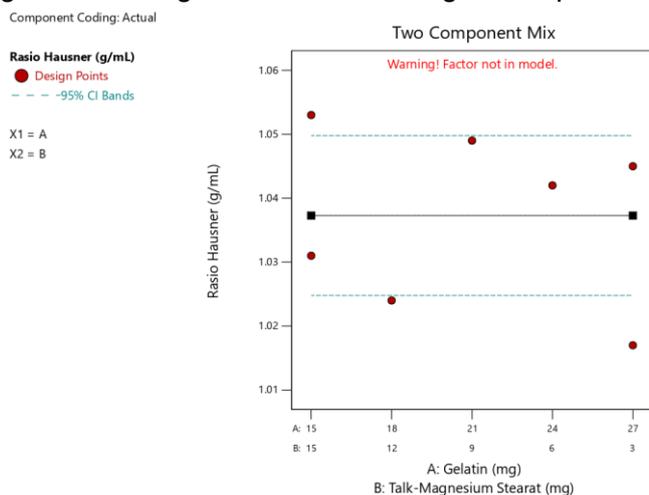


Gambar 2. Grafik Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat Terhadap Sudut Diam Granul dengan Metode Simplex Lattice Design

Hasil uji yang didapatkan pada sudut diam granul ketujuh formula $<30^\circ$ yaitu sangat baik dan memiliki sifat alir yang baik. Pada hasil uji ANOVA terhadap sudut diam granul terlihat bahwa gelatin dan talk-magnesium stearat memberikan pengaruh yang tidak signifikan secara statistik pada sudut diam granul. Dari perhitungan ANOVA diperoleh nilai p yaitu 0,37 yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada ketujuh formula karena lebih dari 0,05. Nilai *lack of fit* yang didapatkan $> 0,05$ adalah sebesar 0,60 sehingga dapat diartikan tidak terdapat penyimpangan yang *significant*.

Rasio Hausner Granul

Rasio Hausner merupakan salah satu metode untuk menetapkan sifat alir serbuk atau granul dengan cara mengukur *tapped density* dan *bulk density* (Arum, 2018). Berdasarkan grafik interaksi gelatin dan talk-magnesium stearat pada Gambar 3 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan rasio Hausner tertinggi adalah formula 4 dengan perbandingan gelatin 15 mg dan talk-magnesium stearat 15 mendapatkan nilai rasio Hausner sebesar 1,05 g/ml, dan formula yang menghasilkan rasio Hausner terendah adalah formula 6 dengan perbandingan gelatin 27 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg mendapatkan nilai rasio Hausner 1,01 g/ml.

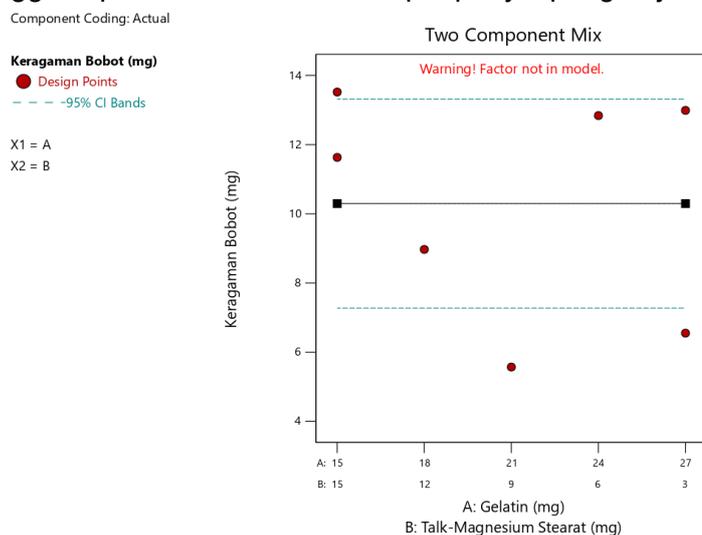


Gambar 3. Grafik Tablet Lepas Lambat dengan Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat terhadap rasio Hausner Granul dengan Metode Simplex Lattice Design

Hasil uji yang didapatkan pada ketujuh formula adalah sangat baik dikarenakan memasuki rentang 1.00-1.11. Pada hasil *lack of fit* yang didapatkan adalah sebesar 0,82 sehingga dapat diartikan tidak terdapat penyimpangan yang *significant* pada ketujuh formula.

Hasil Uji Sifat Fisika Kimia Tablet dengan Metode *Simplex Lattice Design* Keragaman Bobot Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Keragaman bobot merupakan keseragaman dari kadar zat aktif tablet, campuran masa yang telah di kempa dianggap sudah homogen, maka dihasilkan kadar bahan zat aktif yang seragam jika hasil pengempaan bobot tablet seragam pula. Kecepatan alir granul dapat mempengaruhi keseragaman bobot tablet. Kecepatan alir yang semakin lambat, maka keseragaman bobot yang diperoleh makin tidak seragam (Kokafriansia and Saryanti, 2021). Berdasarkan grafik interaksi gelatin dan talk-magnesium stearat pada Gambar 4 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan nilai penerimaan keragaman bobot tertinggi adalah formula 5 dengan perbandingan gelatin 15 mg dan talk-magnesium stearat 15 mendapatkan nilai penerimaan keseragaman bobot sebesar 13,52, dan formula yang menghasilkan nilai penerimaan keseragaman bobot terendah adalah formula 1 dengan perbandingan gelatin 21 mg dan talk-magnesium stearat 9 mg mendapatkan nilai penerimaan sebesar 5,57. Hasil dari data yang didapatkan ketujuh formula telah memenuhi persyaratan keragaman bobot dikarenakan nilai penerimaan kurang dari $15,0$. Pada hasil *lack of fit* yang didapatkan > 0,05 adalah sebesar 0,46 sehingga dapat diartikan tidak terdapat penyimpangan yang *significant*.



Gambar 4. Grafik Tablet Lepas Lambat Kaptopril antara Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat terhadap keragaman bobot dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Kekerasan Tablet Lepas Lambat Kaptopril

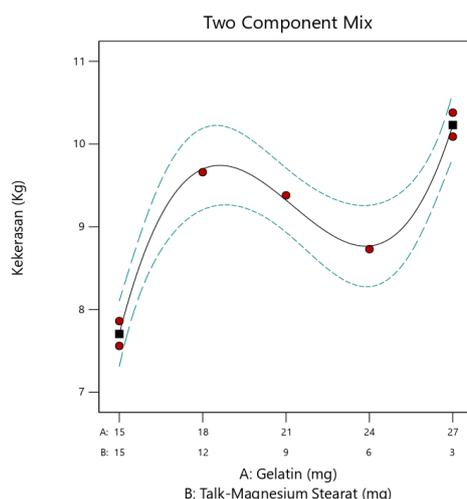
Uji kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam keadaan guncangan, pembungkusan, pengangkutan dan pendistribusian kepada pasien atau konsumen. Secara teori, semakin besar konsentrasi bahan pengikat, maka semakin keras tablet yang dihasilkan (Kokafriansia and Saryanti, 2021). Berdasarkan grafik interaksi gelatin dan talk-magnesium stearat pada Gambar 5 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan kekerasan tablet tertinggi adalah formula 6 dengan perbandingan gelatin 27 mg dan talk-magnesium stearat 3 mendapatkan nilai kekerasan sebesar 10,09 kg, dan formula yang menghasilkan kekerasan tablet terendah adalah formula 4 dengan perbandingan gelatin 15

mg dan talk-magnesium stearat 15 mg mendapatkan nilai kekerasan tablet 7,56 kg. Dari hasil yang diperoleh tersebut sudah sesuai pada teori semakin besar konsentrasi tablet semakin besar kekerasan tablet yang diperoleh. Hasil data yang diperoleh formula yang memenuhi kekerasan tablet lepas lambat adalah formula 6 dengan kekerasan 10,38 kg dan formula 2 dengan kekerasan 10,09 kg. Pada hasil uji ANOVA terhadap kekerasan tablet terlihat bahwa gelatin dan talk-magnesium stearat memberikan pengaruh yang signifikan secara statistik pada kekerasan tablet. Dari perhitungan ANOVA diperoleh nilai p yaitu 0,0260 yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada ketujuh formula karena kurang dari 0,05. Nilai *lack of fit* yang didapatkan > 0,05 adalah sebesar 0,15 sehingga dapat diartikan tidak terdapat penyimpangan yang *significant* pada ketujuh formula.

Component Coding: Actual

Kekerasan (Kg)
● Design Points
--- -95% CI Bands

X1 = A
X2 = B

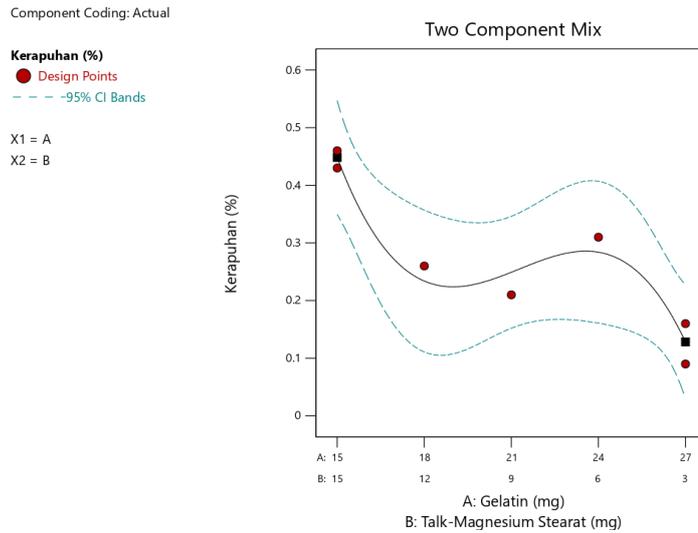


Gambar 5. Grafik Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat terhadap kekerasan tablet dengan Metode Simplex Lattice Design

Kerapuhan Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Uji kerapuhan dilakukan untuk mengetahui daya tahan tablet terhadap pengikisan dan guncangan. Kerapuhan yaitu keadaan suatu tablet yang dapat hancur menjadi partikel yang berukuran kecil pada saat terjadi guncangan atau benturan saat proses pengemasan, pendistribusian (Kokafriansia and Saryanti, 2021). Berdasarkan grafik interaksi gelatin dan talk-magnesium stearat pada Gambar 6 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan kerapuhan tablet tertinggi adalah formula 5 dengan perbandingan gelatin 15 mg dan talk-magnesium stearat 15 mendapatkan persentase kerapuhan sebesar 0,46%, dan formula yang menghasilkan kekerasan tablet terendah adalah formula 2 dengan perbandingan gelatin 27 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg mendapatkan persentase kerapuhan sebesar 0,09%. Dari hasil yang diperoleh pada data tersebut sudah sesuai dengan teori semakin besar konsentrasi tablet semakin besar kekerasan tablet yang diperoleh dan kerapuhan tablet dipengaruhi oleh nilai kekerasan tablet. Semakin besar kekerasannya maka kerapuhannya semakin kecil. Hasil uji kerapuhan tablet di atas telah memenuhi standar pustaka yang ada yakni $\leq 0,8\%$ (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013). Hasil dari data yang didapatkan uji kerapuhan dari ketujuh formula telah memenuhi persyaratan dikarenakan tidak nilai yang lebih dari 0,8%. Pada hasil uji ANOVA terhadap kerapuhan tablet terlihat bahwa gelatin dan talk-magnesium stearat memberikan pengaruh yang signifikan secara statistik pada kekerasan tablet. Dari perhitungan ANOVA diperoleh nilai p yaitu 0,02 yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada

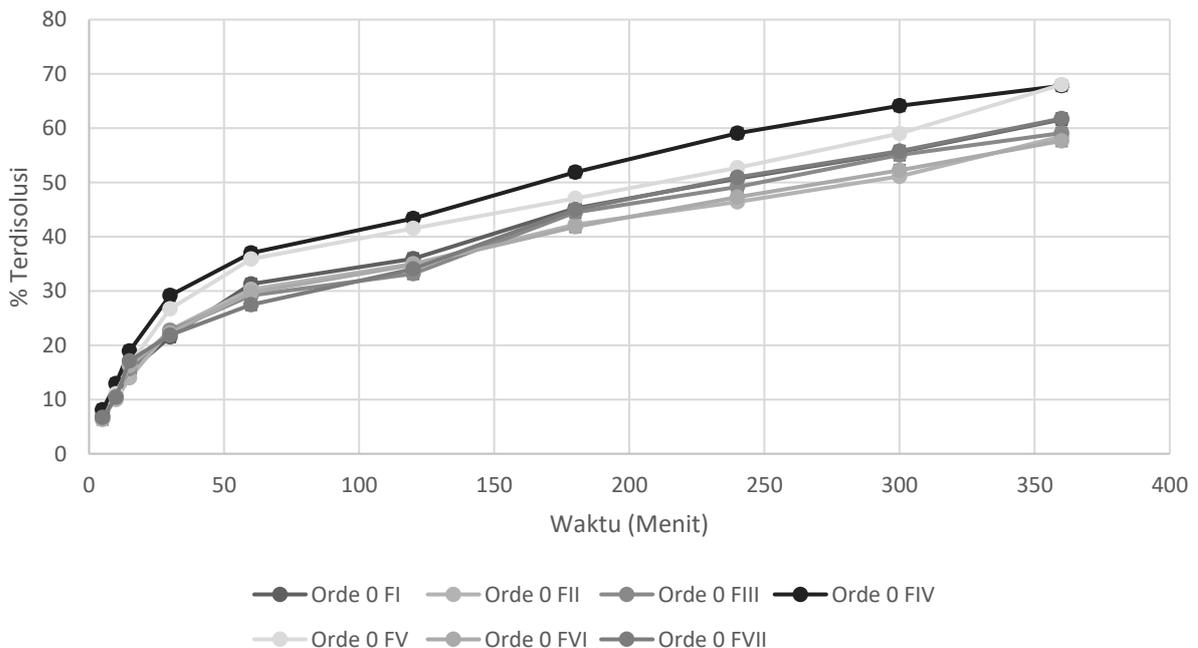
ketujuh formula karena kurang dari 0,05. Nilai *lack of fit* yang didapatkan > 0,05 adalah sebesar 0,29 sehingga dapat diartikan tidak terdapat penyimpangan yang *significant* pada ketujuh formula.



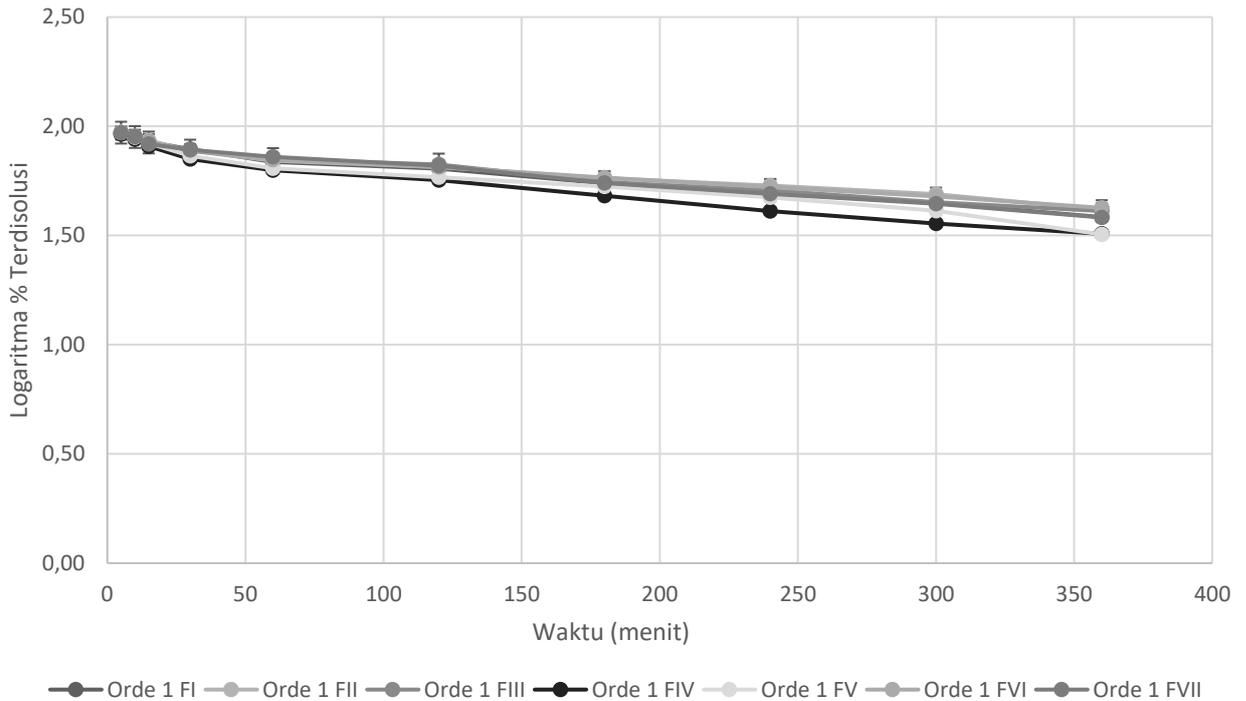
Gambar 6. Grafik Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat terhadap kerapuhan tablet dengan Metode *Simplex Lattice Design*

Disolusi

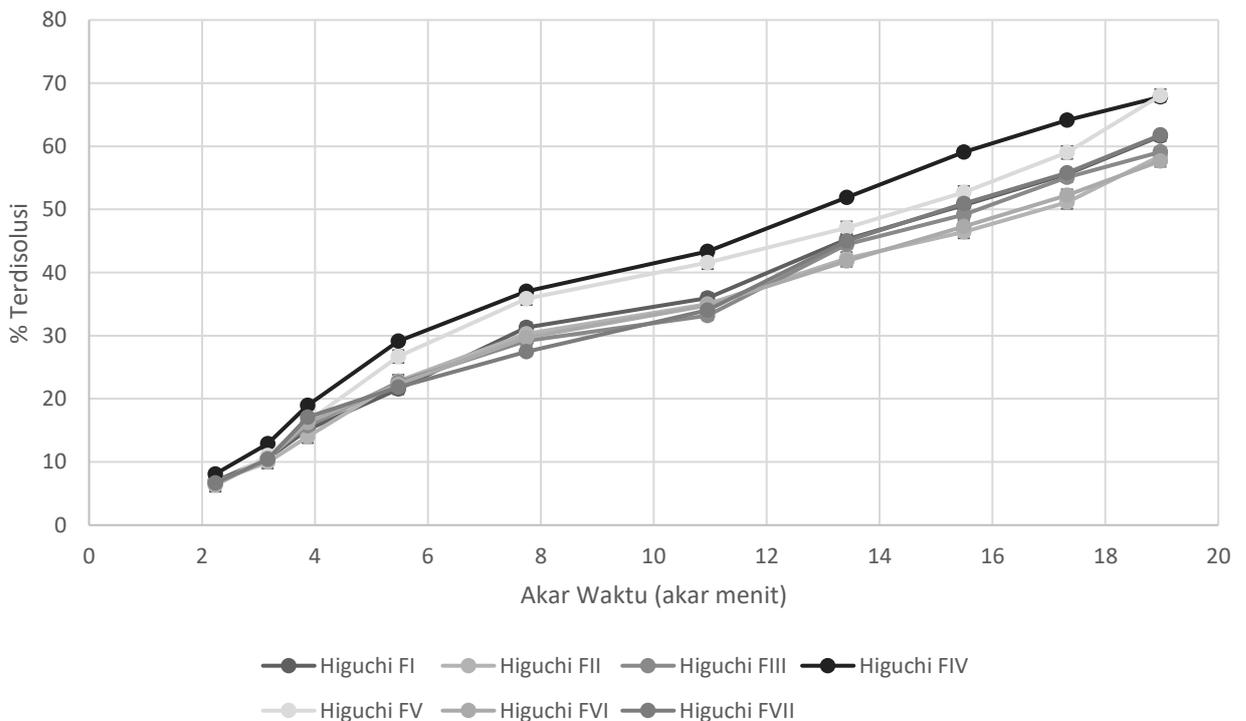
Uji disolusi tablet lepas lambat kaptopril dinyatakan dalam % kadar terdisolusi. Kurva orde nol, kadar dibandingkan antara % kadar terdisolusi terhadap waktu (menit) yang tertera pada Gambar 7. Kurva orde satu, logaritma jumlah obat yang tersisa (Log (Qo-Qt)) dibandingkan terhadap waktu (menit) yang tertera pada Gambar 8. Kurva Higuchi, kadar terdisolusi dibandingkan terhadap akar waktu (akar menit) yang tertera pada gambar 9.



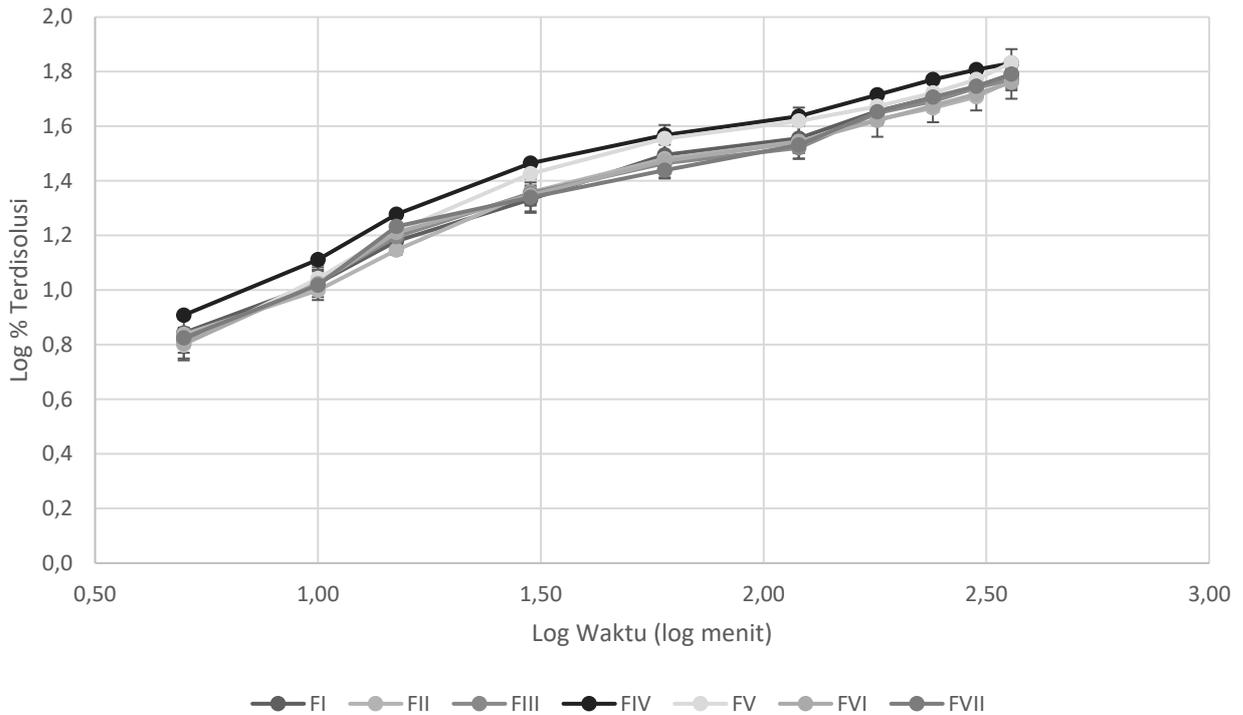
Gambar 7. Kurva kadar terdisolusi tablet lepas lambat kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin (Qt) terhadap waktu (t)



Gambar 8. Kurva logaritma jumlah obat yang tersisa tablet lepas lambat kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin ($\text{Log}(Q_0 - Q_t)$) terhadap waktu (t)



Gambar 9. Kurva kadar terdisolusi tablet tablet lepas lambat kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin (Q_t) terhadap akar waktu (\sqrt{t})



Gambar 10. Logaritma % kadar terdisolusi tablet tablet lepas lambat kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin (Log Qt) terhadap Logaritma waktu (log t)

Formula tablet lepas lambat kaptopril dibuat dengan tujuan melepaskan obat secara konstan dan perlahan dari awal sampai akhir sehingga akan mengikuti model kinetika orde nol. Pada sistem orde nol terjadi pelepasan obat dengan kecepatan konstan (Pinilih, 2014). Nilai koefisien korelasi dibandingkan dengan koefisien korelasi tabel ($N=8$, level signifikan 0,05) yaitu 0,6319 dapat diartikan semua formula memiliki koefisien memiliki nilai koefisien korelasi garis lebih besar dibandingkan dengan koefisien korelasi tabel dan menunjukkan ketujuh formula mengikuti ketiga model kinetika pelepasan obat. Berdasarkan dari nilai koefisien korelasi yang didapatkan dari kinetika orde nol, kinetika orde satu, dan kinetika model Higuchi. Ketujuh formula tersebut mengikuti kinetika model Higuchi yang terlihat dari besarnya nilai koefisien korelasi kinetika model Higuchi > Korsmeyer-Peppas > orde satu > orde nol. Pelepasan obat yang dikontrol oleh erosi matriks maka banyaknya obat yang terlepas versus waktu linear. Jika hubungan antara banyaknya obat yang lepas versus akar waktu linear maka pelepasan dikontrol oleh difusi. Hasil data penelitian menunjukkan bahwa kinetika pelepasan obat ketujuh formula dikontrol oleh kedua mekanisme yaitu difusi dan erosi. Harga r pada masing-masing persamaan dapat terlihat bahwa mekanisme difusi lebih dominan. Pada model Korsmeyer-Peppas, nilai n kurang dari sama dengan 0,5 atau lebih maka pelepasan obat mengikuti mekanisme difusi, jika nilai n kurang dari 0,5 atau lebih dari 1,0 maka pelepasan obat mengikuti mekanisme difusi dan erosi. Hasil data penelitian yang diperoleh ketujuh formula mengikuti mekanisme erosi dan difusi.

Tabel 8. Persamaan kurva Pelepasan Obat Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin

Formula	Persamaan Kurva % Kadar Terdisolusi			
	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas
FI	$Y=0,144X+ 14,498$	$Y=-0,001X + 1,939$	$Y= 3,129X + 2,587$	$Y=0,485X + 0,565$
FII	$Y=0,131X+ 14,379$	$Y=-0,001X + 1,969$	$Y= 2,871X + 3,397$	$Y=0,474X + 0,565$
FIII	$Y=0,138X+ 14,290$	$Y=-0,001X + 1,971$	$Y= 3,009X + 2,879$	$Y = 0,480X + 0,565$
FIV	$Y=0,156X+ 18,640$	$Y=-0,001X + 1,963$	$Y= 3,435X + 5,347$	$Y = 0,466X + 0,675$
FV	$Y=0,152X+ 16,396$	$Y=-0,001X + 1,972$	$Y= 3,331X + 3,605$	$Y = 0,503X + 0,567$
FVI	$Y=0,131X+ 14,639$	$Y=-0,001X + 1,972$	$Y= 2,855X + 3,732$	$Y = 0,471X + 0,576$
FVII	$Y=0,145X+ 13,998$	$Y=-0,001X + 1,970$	$Y= 3,128X + 2,252$	$Y = 0,482X + 0,567$

Tabel 9. Nilai koefisien korelasi Pelepasan Obat Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin sebagai Bahan Pengikat dan Talk-Magnesium Stearat sebagai Bahan Pelicin

Formula	Nilai r				R tabel
	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	
FI	0,964	0,987	0,995	0,992	0,63
FII	0,957	0,980	0,990	0,988	
FIII	0,965	0,986	0,993	0,987	
FIV	0,948	0,982	0,989	0,984	
FV	0,950	0,978	0,985	0,978	
FVI	0,959	0,983	0,992	0,984	
FVII	0,973	0,991	0,995	0,988	

Component Coding: Actual

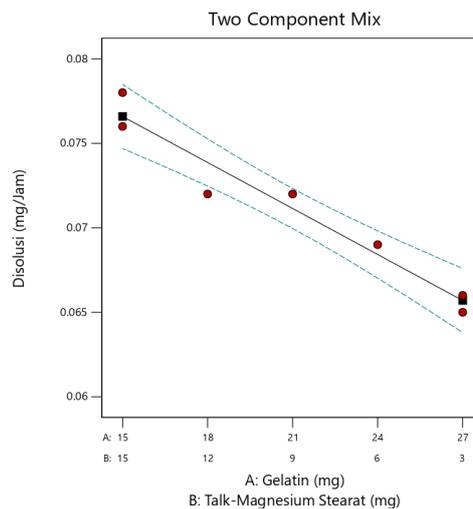
Disolusi (mg/Jam)

● Design Points

--- -95% CI Bands

X1 = A

X2 = B



Gambar 10. Grafik Tablet Lepas Lambat Kaptopril dengan Gelatin dan Talk-Magnesium Stearat terhadap disolusi tablet dengan Metode Simplex Lattice Design

Berdasarkan grafik interaksi gelatin dan talk-magnesium stearat pada Gambar 10 menunjukkan bahwa formula yang menghasilkan pelepasan obat paling cepat ditunjukkan pada formula 4 dengan perbandingan gelatin 15 mg dan talk-magnesium stearat 15 mg, laju disolusi yang dihasilkan adalah sebesar 0,078 mg/jam, sedangkan formula yang menghasilkan pelepasan obat paling lambat ditunjukkan pada formula 6 dengan perbandingan gelatin 27 mg dan talk-magnesium stearat 3 mg, laju disolusi yang dihasilkan adalah sebesar 0,065 mg/jam. Bahan pengikat jika konsentrasi gelatin yang ditambahkan besar, maka tablet akan semakin keras, tidak rapuh dan waktu hancur tablet akan semakin lama (Hadisoewignyo dan Fudholi,

2013). Pada hasil uji ANOVA terhadap nilai disolusi tablet terlihat bahwa gelatin dan talk-magnesium stearat memberikan pengaruh yang signifikan secara statistik pada nilai kecepatan laju disolusi. Dari perhitungan ANOVA diperoleh nilai p yaitu 0,0002 yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada ketujuh formula karena kurang dari 0,05. Nilai *lack of fit* yang didapatkan > 0,05 adalah sebesar 0,46 sehingga dapat diartikan tidak terdapat penyimpangan yang *significant* pada ketujuh formula.

KESIMPULAN

Kombinasi gelatin dan talk-magnesium stearat dapat mempengaruhi sifat fisik granul dan sifat fisika kimia tablet lepas lambat kaptopril yaitu dapat menaikkan kecepatan alir granul, memperkecil sudut diam granul, menurunkan rasio Hausner, menurunkan keragaman bobot, menurunkan kerapuhan tablet, meningkatkan kekerasan tablet, dan menurunkan kecepatan laju disolusi tablet. Kombinasi gelatin (20,76 mg) dan talk-magnesium stearat (9,24 mg) merupakan kombinasi formula yang optimum dari metode *simplex lattice design* dengan nilai *desirability* sebesar 0,739. Disarankan untuk penelitian selanjutnya memperhatikan kekerasan tablet saat pencetakan tablet agar mendapatkan kekerasan yang sesuai dengan yang ditujukan dan kekerasan tablet yang dihasilkan akan seragam.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg J.A., Lacy C., Amstrong L., Goldman M. and Lance L.L., 2009, *Drug Information Handbook*, 17th Ed., American Pharmacist Association.
- 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, Surakarta.
- Anggraini D., Lukman A. and Mulyani R., 2016, Formulations Slow Release Tablet Diclofenac Sodium Using Starch From Saba Banana (*Musa balbisiana* L), *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3 (1), 25–30.
- Ansel H.C., 2008, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, 4th ed., Universitas Indonesia (UI Press), Jakarta.
- Arum H.P., 2018, Optimasi Formula Tablet Fast Disintegrating Na-Diklofenak dengan Flowlac 90, Starlac, dan Tablettose 80 sebagai Pengisi dengan Metode Simplex Lattice Design, *skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Asyarie S., 2007, Formula tablet kaptopril lepas lambat dengan matriks pautan silang alginat Tablet of captopril with a cross-linked system of alginate, *Majalah Farmasi Indonesia*, 18 (1), 34–39.
- Bhowmik D., Gopinath H., Kumar B.P., Duraivel S. and Kumar K.P.S., 2012, Controlled Release Drug Delivery Systems, *The Pharma Innovation*, 1 (10), 24–32.
- Costa P. and Sousa Lobo J., 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123–133.
- Depkes RI, 2020, *Farmakope Indonesia*, Edisi VI., Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Hadisoewignyo L. and Fudholi A., 2013, *Sediaan Solida*, Edisi Revisi., Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Handiana I.R. and Indriyati W., 2018, Formulasi Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin Dengan Bahan Matriks Yang Berkarakteristik Hidrofilik : Review., *Farmaka Suplemen*, 14 (1), 136-141.
- Kokafriansia Z.T. and Saryanti D., 2021, Optimasi Campuran Avicel PH 101 dan Laktosa sebagai Bahan Pengisi pada Tablet Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) dengan Metode Granulasi Basah, *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 3 (2), 102-116.

- Kokil S.N., Patil P.R., Mahadik, K.R. and Paradkar, A.R., 2004, Effect of Molecular Weight of Hydrolyzed Gelatin on Its Binding Properties in Tablets : a Technical Note, *AAPS PharmSciTech*, 5 (3), 38-42.
- Murtini G. and Elisa Y., 2018, *Teknologi Sediaan Solid*, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Nurwaini, S. and Wikantyasning E.R., 2011, Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum sanctum* L.): Pengaruh Kadar Natrium Karboksimetil Selulosa sebagai Bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik Tablet, *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi*, 12 (1), 45–57.
- 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., 2014, Optimasi Kombinasi Matriks Sodium Karboksimetil selulosa Dan Etilselulosa Untuk Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat Dengan Sistem Mucoadhesive, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Puspadina V., Budi Legowo D., Fitriany E., Priyoherianto, A. and Damayanti, W., 2021, Effect of Variation of Lubricant Concentration (Magnesium Stearate) on The Physical Quality of Metoclopramid HCl Tablets With Direct Printing Method, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 1 (2), 67–75.
- Simran P., Prashant M., Santosh, S. and Jayashri, B., 2019, Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Captopril, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.*, 9(4), 260-268.
- 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), 195–206.
- United states Pharmacopenia., 2014, *The United States Pharmacopeia 37*, The United States Pharmacopenia, Rockville.
- Wahyuni Y.S. and Putri N.A.A., 2020, Pengaruh Konsentrasi PVP K-30 sebagai Bahan Pengikat Terhadap Mutu Fisik Tablet Ekstrak Daun Tekelan (*Chromolaena Odorata*. L), *Jurnal Kesehatan Yamas Makasar*, 4 (1), 121–127.