



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN XANTHAN  
GUM PADA TABLET KAPTOPRIL DENGAN SISTEM *FLOATING-  
MUCOADHESIVE***

**SKRIPSI**

Oleh :

**Zaenab Hasyimia**

**182210101160**

**BAGIAN FARMASETIKA**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2023**



**OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN XANTHAN  
GUM PADA TABLET KAPTOPRIL DENGAN SISTEM *FLOATING-  
MUCOADHESIVE***

**SKRIPSI**

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat  
untuk menyelesaikan Program Studi Farmasi  
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh :

**Zaenab Hasyimia**

**182210101160**

**BAGIAN FARMASETIKA**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS JEMBER**

**2023**

**PERSEMBAHAN**

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang senantiasa memberikan limpahan rahmat, berkah dan anugerah-Nya dengan memberikan kelancaran dan kekuatan dalam kehidupan penulis.
2. Kedua orang tua tercinta yaitu ayahanda Mohammad Bagir Alhabsyi dan ibunda Sukaenah Assegaf, yang telah membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang tiada batas serta selalu memberi doa, nasihat, dan semangat yang tak pernah putus.
3. Adik-adik tersayang yaitu Fatimah Syahar Banu, Khadijah Al Kubro dan Muhammad Mahdi Assajjad atas dukungan dan semangat yang selalu diberikan untuk perjuangan dan keberhasilan penulis.
4. Ibu Apt. Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc. dan bapak Apt. Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc. yang telah berkenan untuk membimbing penulis hingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
5. Guru-guru TK hingga SMA, serta dosen dan segenap civitas akademika Universitas Jember khususnya Fakultas Farmasi Universitas Jember.
6. Teman-teman seperjuangan angkatan 2018 dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember

**MOTO**

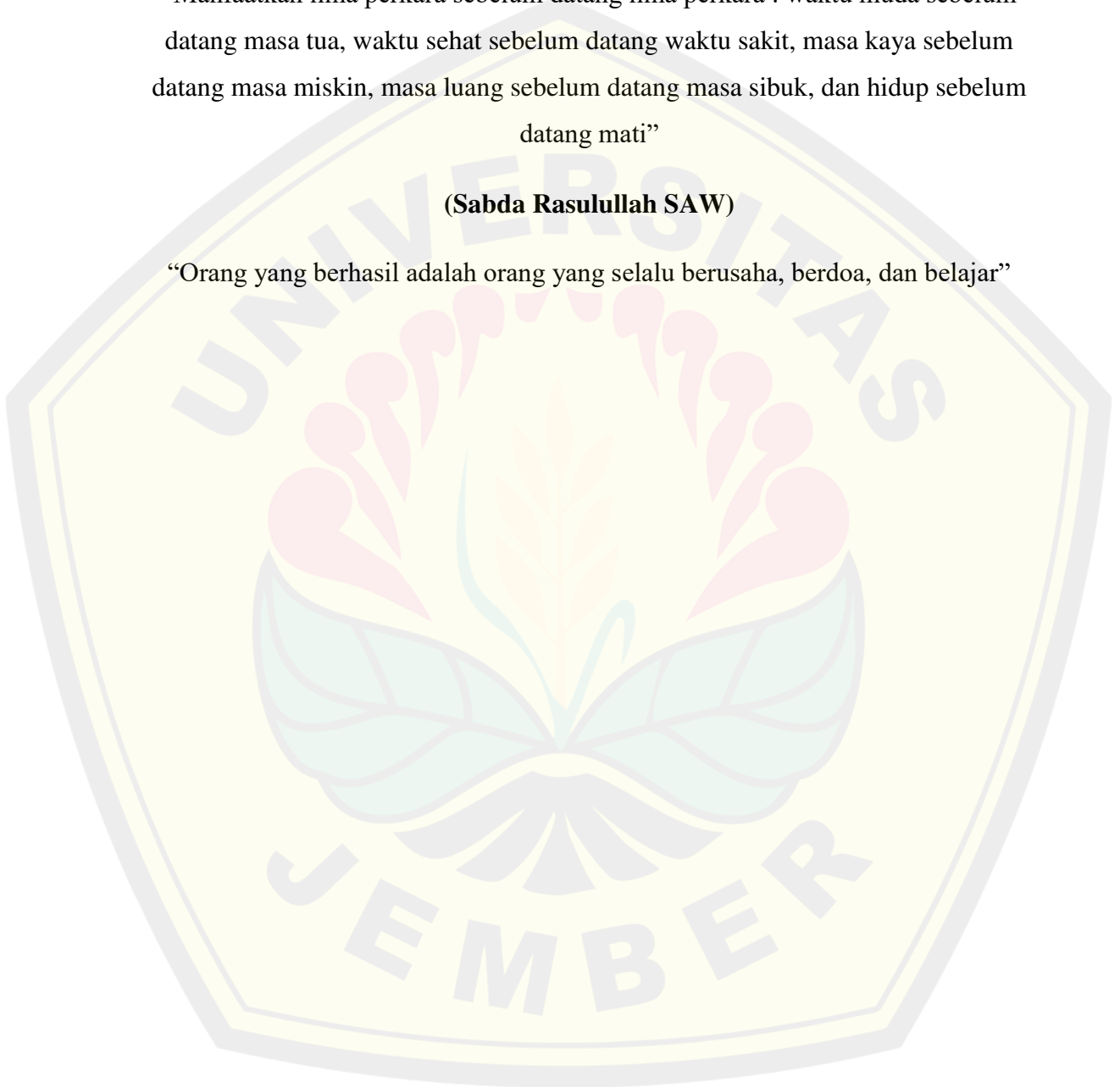
“Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan”

**(Q.S Al-Insyirah : 6)**

“Manfaatkan lima perkara sebelum datang lima perkara : waktu muda sebelum datang masa tua, waktu sehat sebelum datang waktu sakit, masa kaya sebelum datang masa miskin, masa luang sebelum datang masa sibuk, dan hidup sebelum datang mati”

**(Sabda Rasulullah SAW)**

“Orang yang berhasil adalah orang yang selalu berusaha, berdoa, dan belajar”



**PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Zaenab Hasyimia

NIM : 182210101160

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Optimasi HidroksiPropil MetilSelulosa (HPMC) dan *Xanthan Gum* (XG) pada Tablet Kaptopril dengan Sistem *Floating-Mucoadhesive* Menggunakan Metode Desain Faktorial” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 25 Januari 2023

Yang menyatakan,

Zaenab Hasyimia

182210101160

**SKRIPSI**

**OPTIMASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN  
XANTHAN GUM PADA TABLET KAPTOPRIL DENGAN SISTEM  
*FLOATING-MUCOADHESIVE***

Oleh :

Zaenab Hasyimia

NIM 182210101160

Pembimbing :

Dosen Pembimbing Utama : apt. Lusia Oktora R.K.S., S.F., M.Sc.

Dosen Pembimbing Anggota : apt. Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc.

**PENGESAHAN**

Skripsi berjudul “Optimasi Matriks Hidroksipropil Metilselulosa Dan *Xanthan Gum* pada Tablet Kaptopril dengan Sistem *Floating-Mucoadhesive*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

Hari : Rabu

Tanggal : 25 Januari 2023

Tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama

Dosen Pembimbing Anggota

apt. Lusia Oktora R.K., S.F., M.Sc.

NIP 1979100323003122001

apt. Viddy Agustian R. S.Farm., M.Sc.

NIP 198608302009121007

Tim Penguji

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II

Dr. apt. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si

NIP 197607242001121006

apt. Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc.

NIP 197503092001121001

Mengesahkan

Dr. apt. Nuri, S.Si., M.Si

NIP 196904122001121007

## RINGKASAN

**Optimasi Matriks Hidroksipropil Metilselulosa dan *Xanthan Gum* pada Tablet Kaptopril dengan Sistem *Floating-Mucoadhesive*:** Zaenab Hasyimia, 182210101160; 2023; halaman, Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE inhibitor). Kaptopril banyak digunakan untuk mengobati hipertensi dan gagal jantung kongestif yang dikonsumsi secara oral dengan dosis maksimum selama sehari yaitu 150 mg. kaptopril memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 1-3 jam dan efektif selama 6-8 jam, sehingga diperlukan adanya dosis berulang. Pemberian dosis berulang tersebut menyebabkan efek samping seperti meningkatkan fluktuasi konsentrasi obat. Peningkatan fluktuasi dapat dihindari dengan membuat modifikasi sediaan kaptopril lepas lambat menggunakan *Gastroretentive Drug Delivery Systems* (GRDDS). GRDDS memiliki berbagai macam jenis, salah satunya adalah *Floating Drug Delivery System* (FDDS) dan sistem *mucoadhesive*.

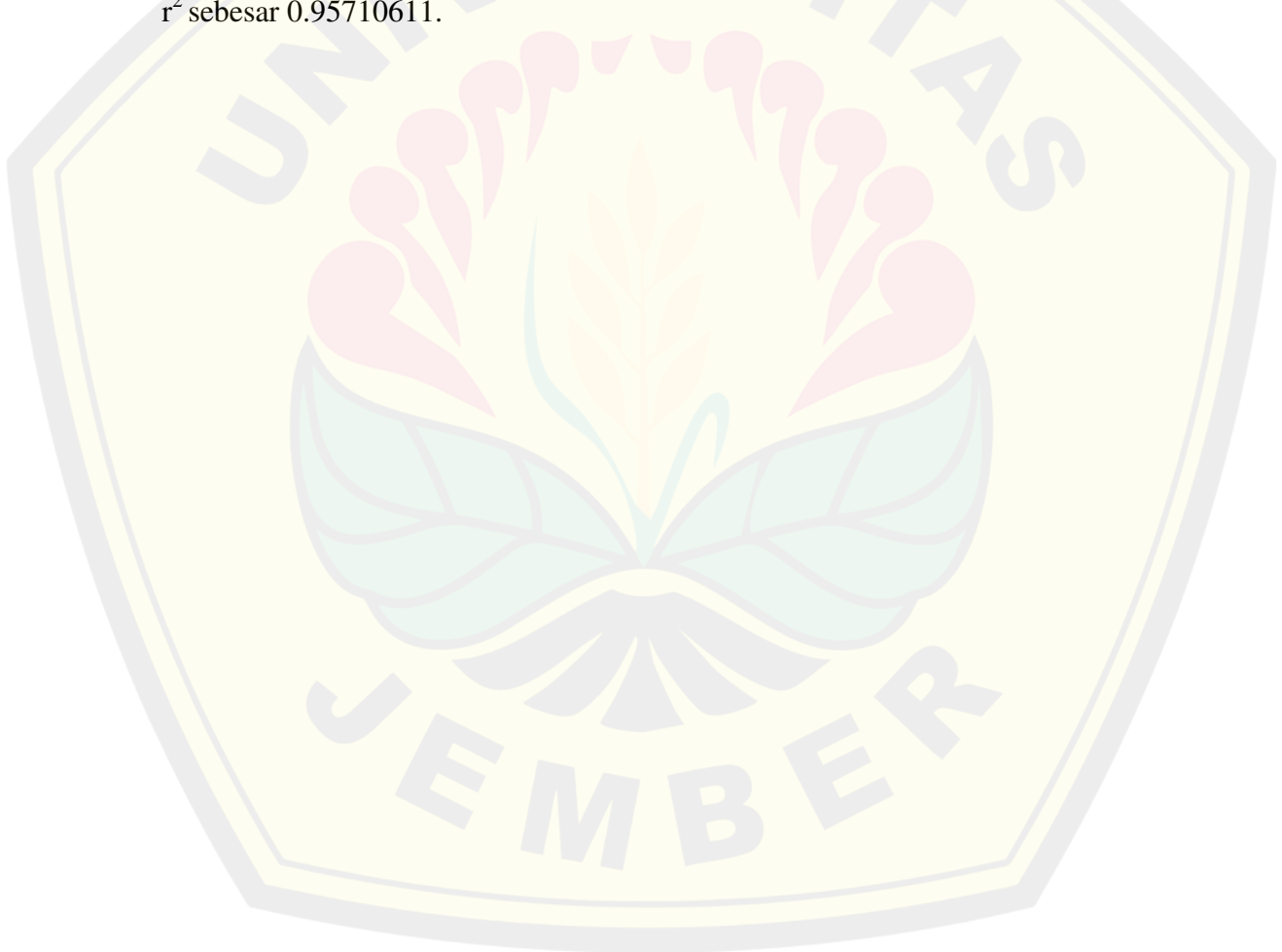
Formulasi sediaan lepas lambat dengan sistem *floating* dan *mucoadhesive* membutuhkan polimer agar dapat mengontrol laju pelepasan obat. Polimer yang digunakan pada penelitian ini adalah HPMC dan *xanthan gum*. Kedua polimer ini selanjutnya dioptimasi dengan tujuan untuk mengetahui komposisi optimum dari polimer serta interaksi keduanya terhadap respon yang telah ditentukan menggunakan metode desain faktorial. Respon yang digunakan meliputi *floating lag time*, *floating duration time*, dan uji *mucoadhesive* dengan metode *wash off*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula A dan AB memiliki sifat alir yang buruk, tetapi campuran serbuk keempat formula tercampur dengan homogen yang ditunjukkan dengan nilai koefisien variasi kurang dari 6%. Tablet yang dihasilkan memiliki sifat fisik yang baik dengan keseragaman masing-masing formula sesuai persyaratan, kekerasan sesuai persyaratan, dan nilai kerapuhan kurang dari 1%. Pengujian kemampuan menggapung menunjukkan hasil



FB>FA>FAB>F1, sedangkan pada pengujian *mucoadhesive* menunjukkan hasil urutan lama tablet melekat yaitu FAB>FB>FA>F1.

Berdasarkan hasil penelitian semua respon data dimasukkan kedalam *design expert* 11.0 dan didapatkan bahwa interaksi HPMC dan *xanthan gum* meningkatkan respon *floating lag time*, tidak ada pengaruh signifikan terhadap *floating duration time* dan menurunkan respon *mucoadhesive*. Formula optimum dari desain faktorial yaitu pada formula B dengan komposisi HPMC 75 mg dan *xanthan gum* 100 mg. Formula optimum yang didapat selanjutnya di uji pelepasannya menggunakan uji disolusi selama 8 jam dan didapatkan bahwa profil pelepasan terbaik dalam persamaan model Korsmeyer-Peppas dengan nilai  $r^2$  sebesar 0.95710611.



## PRAKATA

Segala puji syukur bagi Allah SWT atas nikmat, hidayah, rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Optimasi Hidroksipropol Metilselulosa dan *Xanthan Gum* Pada Tablet Kaptopril Dengan Sistem *Floating-Mucoadhesive*”. Sholawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Rosulullah Muhammad S.A.W dan keluarganya. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusun skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menuliskan ucapan terima kasih kepada :

1. Kedua orang tua penulis yakni Bapak Mohammad Bagir Alhabsyi dan Ibu Sukaenah Assegaf yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan, semangat, motivasi, jerih payah serta doa yang tak pernah putus kepada penulis. Terimakasih atas kerja keras dan kesabarannya;
2. Ketiga adik penulis, Fatimah Syahar Banu, Khadijah Al Kubro dan Muhammad Mahdi Assajjad serta keluarga besar Habib Abdul Kadir Alhabsyi yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis;
3. Bapak Dr. apt. Nuri, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember;
4. Ibu apt. Kuni Zu'aimah Barikah, S.Farm., M.Farm. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan mengarahkan penulis selama menjadi mahasiswa hingga saat ini;
5. Ibu apt. Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, S.Farm., M.Sc. dan bapak apt. Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc. yang telah berkenan meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyusun skripsi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik;
6. Bapak Dr. apt. Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si. selaku Dosen Penguji Utama dan bapak apt. Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Penguji

Anggota yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan saran dan pengarahan untuk kesempurnaan penyusunan skripsi ini;

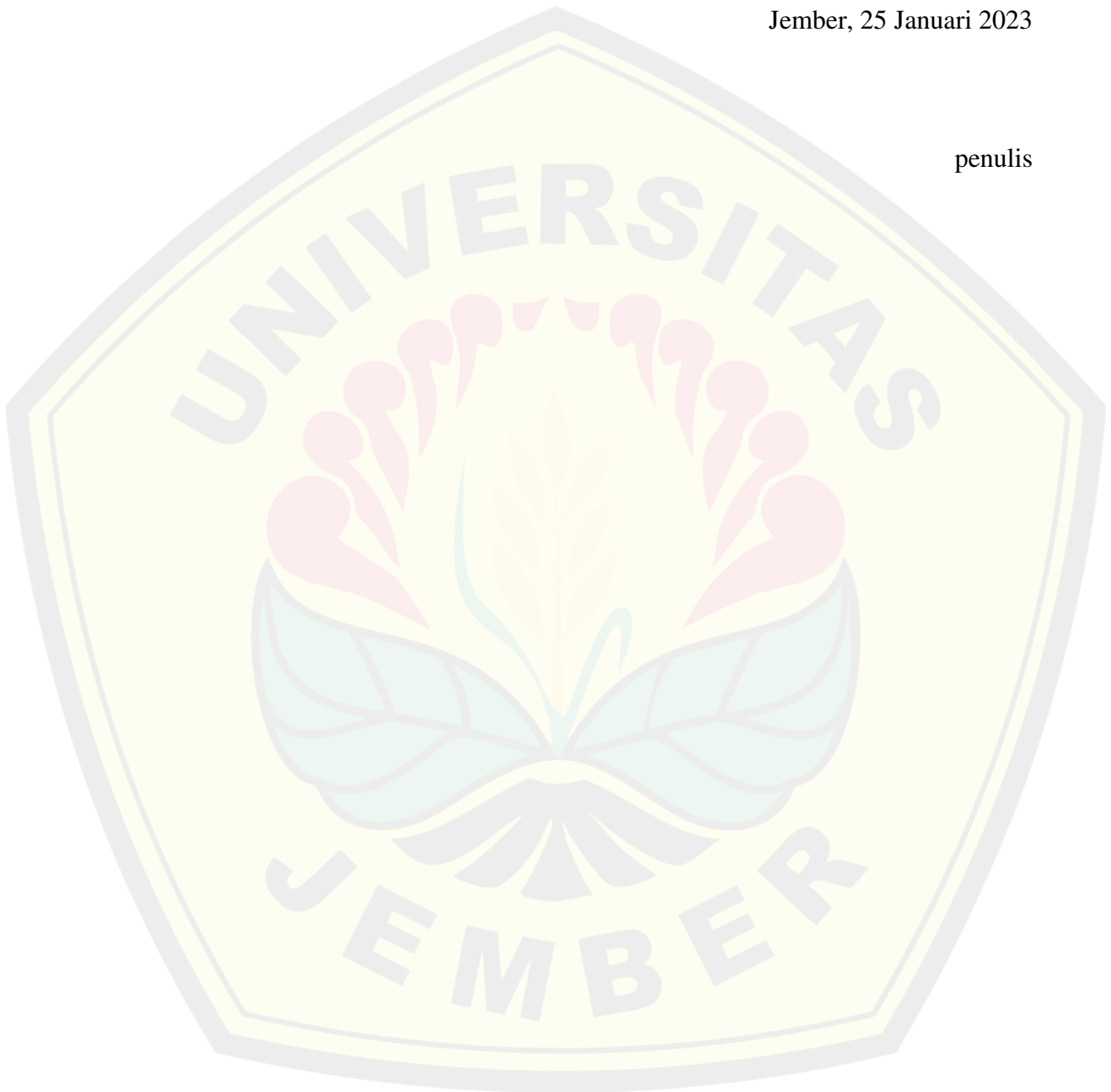
7. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu dan bimbingan kepada penulis;
8. Seluruh guru penulis di TK Al-Khairiyah Bondowoso, SD Yima Islamic School Bondowoso, SMP dan SMA Al-Ma'hadul Islami Bangil yang telah mengajarkan ilmu dan pengetahuan kepada penulis;
9. Laboran Fakultas Farmasi Khususnya Ibu Itus, Mbak Titin, dan Ibu Wayan yang membantu penulis menyelesaikan penelitian di Laboratorium Farmasetika dan Laboratorium Kimia, serta seluruh staf Fakultas Farmasi Univesias Jember;
10. Rekan seperjuangan skripsi Vira Yuliana, Rima Novida, dan Annisa Widya M. yang telah menemani, menyemangati dan berbagi ilmu dalam perjuangan menyusun skripsi;
11. Sahabat penulis Mia Indryani, Fatimah Azzahra Alhaddar, Fatimah Alhabsyi, Fatimah BSA, Zainab Buftimeim, Fatimah Zahro Almuhdor, Seha Almuhdor, Fatimah Kamila BSA, Aliya Alkaff, Azizah Agustiningrum, dan Aminah AZ-Zuhriah yang telah selalu menjadi tempat berkeluh kesah dan memberi dukungan kepada penulis;
12. Teman-teman seperjuangan di Laboratorium Farmasetika yang telah membantu, memberi saran dan masukan;
13. Keluarga besar “Kelas C 2018”, terimakasih atas kebersamaannya selama masa perkuliahan maupun diluar perkuliahan;
14. Keluarga besar “Phosphorus 2018” yang telah memberikan tempat untuk dapat berproses bersama;
15. UKSM Essensi yang telah memberikan banyak pengalaman kepada penulis;
16. Semua pihak yang membantu penulisdalam menyelesaikan skripsi ini;

Penulis mengucapkan terima kasih atas semua doa, kebaikan, dan dukungan yang telah memberikan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Penulis menyadari banyak kekurangan

yang harus dibenahi dalam penulisan ini, sehingga perlu adanya kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca dan perkembangan teknologi farmasi.

Jember, 25 Januari 2023

penulis

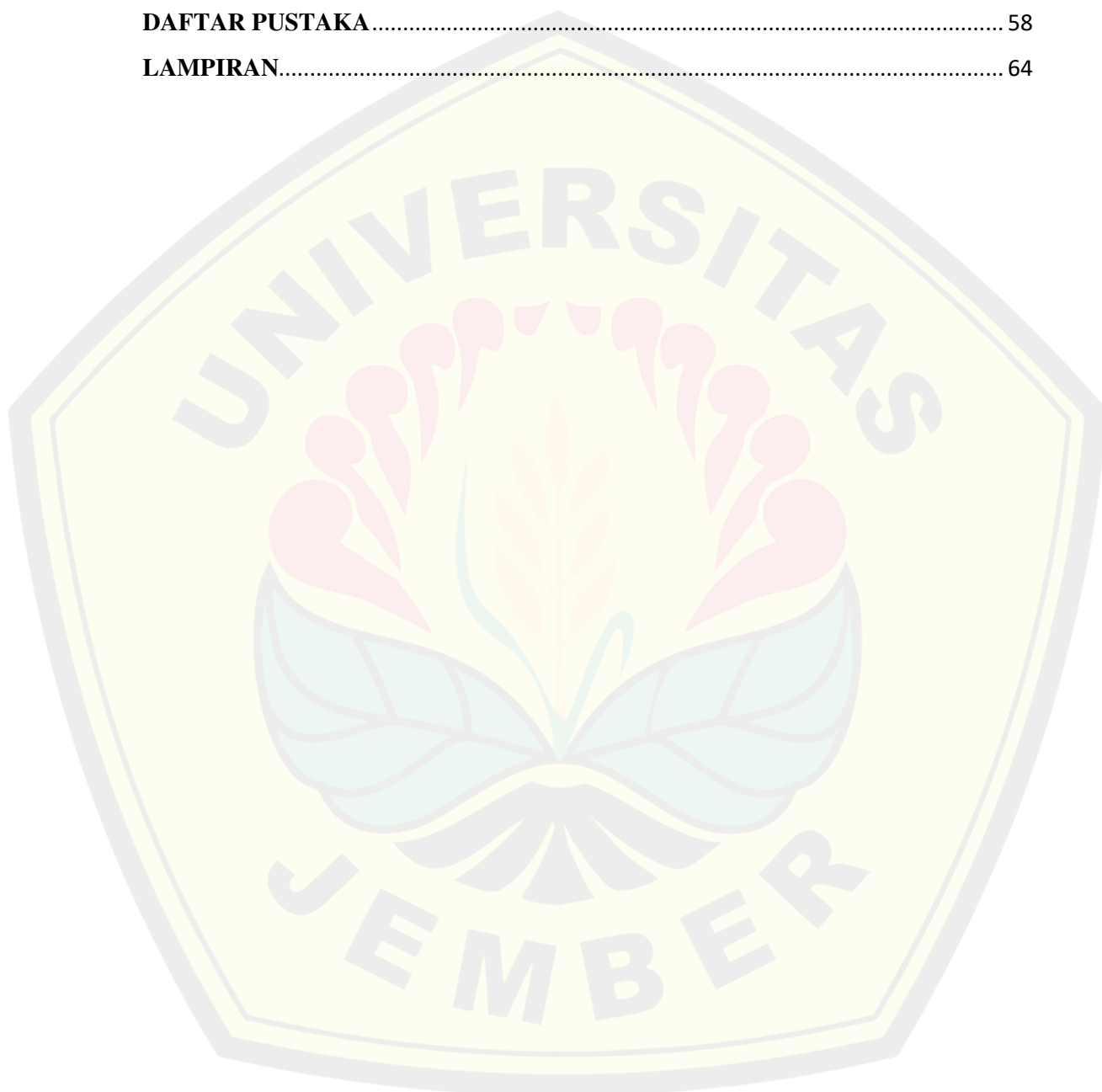


DAFTAR ISI

	Halaman
PERSEMBAHAN .....	iii
MOTO.....	iv
PERNYATAAN.....	v
PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN .....	viii
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian.....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian.....</b>	<b>4</b>
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Fisiologi dan anatomi lambung.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 <i>Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS)</i>.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 <i>Floating Drug Delivery System (FDDS)</i> .....</b>	<b>9</b>
<b>2.6 Sistem <i>Mucoadhesive</i> atau <i>Bioadhesive</i> .....</b>	<b>11</b>
<b>2.5 Kaptopril.....</b>	<b>13</b>
<b>2.6 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC).....</b>	<b>14</b>
<b>2.7 <i>Xanthan Gum (XG)</i> .....</b>	<b>15</b>
<b>2.8 Tablet dan metode cetak langsung .....</b>	<b>16</b>
<b>2.9 Desain faktorial .....</b>	<b>18</b>
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1 Rancangan Penelitian .....</b>	<b>20</b>
<b>3.2 Alat dan Bahan.....</b>	<b>21</b>
3.2.1 Alat.....	21

3.2.2	Bahan .....	21
<b>3.3</b>	<b>Lokasi dan Waktu Penelitian</b> .....	21
<b>3.4</b>	<b>Prosedur Penelitian</b> .....	21
3.4.1	Penentuan dosis kaptopril .....	21
3.4.2	Formula .....	22
3.4.3	Pembuatan campuran serbuk .....	24
3.4.4	Evaluasi campuran serbuk .....	24
3.4.5	Pencetakan tablet.....	27
3.4.6	Evaluasi tablet.....	27
<b>3.5</b>	<b>Analisis Data</b> .....	29
3.5.1	Analisis <i>floating lag time</i> dan <i>floating duration time</i> .....	29
3.5.2	Analisis uji <i>mucoadhesive</i> .....	30
3.5.3	Analisis desain faktorial.....	30
<b>3.6</b>	<b>Verifikasi formula optimum</b> .....	30
3.6.1	Verifikasi formula optimum kaptopril .....	30
3.6.2	Pengujian pelepasan formula optimum.....	31
3.6.3	Analisis kinetika pelepasan kaptopril.....	32
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	.....	34
<b>4.1</b>	<b>Pencampuran Bahan</b> .....	34
<b>4.2</b>	<b>Evaluasi Campuran Serbuk</b> .....	35
4.2.1	Pengujian sifat alir .....	35
4.2.2	Pengujian homogenitas kaptopril dalam campuran serbuk.....	37
<b>4.3</b>	<b>Pencetakan Tablet</b> .....	39
<b>4.4</b>	<b>Evaluasi Sediaan Tablet</b> .....	39
4.4.1	Pengujian keseragaman kandungan .....	39
4.4.2	Pengujian kekerasan tablet.....	40
4.4.3	Pengujian kerapuhan tablet .....	41
4.4.4	Pengujian kemampuan <i>floating</i> tablet.....	41
4.4.5	Pengujian <i>mucoadhesive</i> .....	46
<b>4.5</b>	<b>Penentuan Formula optimum</b> .....	49
<b>4.6</b>	<b>Verifikasi Formula Optimum</b> .....	51

4.6.1	Verifikasi formula optimum kaptopril .....	51
4.6.2	Pengujian pelepasan formula optimum .....	52
4.6.3	Analisis kinetika pelepasan kaptopril.....	53
<b>BAB 5. PENUTUP</b>	.....	<b>57</b>
<b>5.1 Kesimpulan</b>	.....	<b>57</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	<b>58</b>
<b>LAMPIRAN</b>	.....	<b>64</b>





## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial .....	23
Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial .....	23
Tabel 3.3 Susunan formula .....	24
Tabel 3.4 Hubungan sudut diam dengan sifat alir.....	25
Tabel 3.5 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir .....	25
Tabel 4.1 Hasil pengujian sifat alir .....	35
Tabel 4.2 Hasil pengujian sifat alir .....	36
Tabel 4.3 Hasil penentuan homogenitas campuran serbuk.....	38
Tabel 4.4 Hasil keseragaman kandungan.....	40
Tabel 4.5 Hasil kekerasan tablet.....	40
Tabel 4.6 Hasil uji kerapuhan tablet.....	41
Tabel 4.7 Hasil pengujian kemampuan mengapung.....	43
Tabel 4.8 Nilai efek faktor terhadap kemampuan floating lag time.....	43
Tabel 4.9 Nilai efek faktor terhadap kemampuan floating duration time .....	45
Tabel 4.10 Hasil pengujian mucoadhesive.....	46
Tabel 4.11 Nilai efek faktor terhadap uji mucoadhesive.....	48
Tabel 4.12 Kriteria penentuan formula optimum tablet kaptopril.....	50
Tabel 4.13 Solusi yang ditawarkan desain faktorial.....	51
Tabel 4.14 Hasil verifikasi formula optimum kaptopril.....	52



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Lambung .....	5
Gambar 2.2 Peristiwa pengosongan lambung .....	6
Gambar 2.3 Migrating myoelectric cycle (MMC) .....	7
Gambar 2.4 Pelepasan obat dari sistem effervescent (Gas generating) .....	11
Gambar 2.5 Struktur kimia kaptopril .....	13
Gambar 2.6 Struktur kimia HPMC .....	14
Gambar 2.7 Struktur kimia xanthan gum .....	16
Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian .....	20
Gambar 4.1 Hasil pencampuran serbuk formula .....	34
Gambar 4.2 Hasil pengukuran serapan maksimum .....	37
Gambar 4.3 Pembuatan kurva baku kaptopril .....	38
Gambar 4.4 Contour plot untuk respon floating lag time .....	44
Gambar 4.5 Contour plot untuk respon floating duration time .....	45
Gambar 4.6 Contour plot untuk respon uji mucoadhesive .....	49
Gambar 4.7 Overlay plot formula optimum .....	50
Gambar 4.8 Hasil profil uji disolusi formula optimum .....	53
Gambar 4.9 Kurva kinetika pelepasan orde nol .....	54
Gambar 4.10 Kurva kinetika pelepasan orde satu .....	54
Gambar 4.11 Kurva kinetika pelepasan model Higuchi .....	55
Gambar 4.12 Kurva kinetika pelepasan model Korsmeyer-Peppas .....	55

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat Bahan .....	64
Lampiran 2. Hasil Penimbangan Bahan .....	66
Lampiran 3. Hasil Evaluasi Campuran Serbuk .....	67
Lampiran 4. Hasil Evaluasi Mutu Fisik Tablet .....	74
Lampiran 5. Hasil Pengujian Kemampuan Floating .....	77
Lampiran 6. Hasil Pengujian Mucoadhesive metode wash off .....	78
Lampiran 7. Hasil perhitungan efek masing-masing faktor dan interaksinya .....	78
Lampiran 8. Hasil Verifikasi Formula Optimum .....	80
Lampiran 9. Hasil Pengujian Pelepasan Kaptopril .....	81
Lampiran 10. Hasil Pengujian desain faktorial dengan Design Expert 11.0 .....	88
Lampiran 11. Dokumentasi Penelitian .....	96

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang memiliki fungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE inhibitor) dengan efektivitas yang baik dan toksisitas yang rendah (Nur dan Zhang, 2000). Kaptopril banyak digunakan untuk mengobati hipertensi dan gagal jantung kongestif yang dikonsumsi secara oral dengan dosis maksimum selama sehari yaitu 150 mg (Jiménez-Martínez dkk., 2008). Kaptopril stabil pada pH 1,2 dan diabsorpsi dengan baik di lambung (Asyarie dkk., 2007). Pemberian dosis tunggal pada kaptopril efektif selama 6-8 jam, sehingga diperlukan adanya dosis berulang. Pemberian dosis berulang tersebut menyebabkan efek samping seperti meningkatkan fluktuasi konsentrasi obat. Peningkatan fluktuasi dapat dihindari dengan membuat modifikasi sediaan kaptopril lepas lambat menggunakan *Gastroretentive Drug Delivery Systems* (GRDDS) (Jiménez-Martínez dkk., 2008).

*Gastroretentive Drug Delivery System* (GRDDS) merupakan sistem yang banyak digunakan untuk obat-obat yang memiliki indeks terapi sempit, obat dengan kelarutan dan stabilitas yang rendah dalam cairan usus, obat dengan efek terapi lokal yaitu pada lambung, dan obat dengan bioavailabilitas yang buruk ketika dalam bentuk konvensional. GRDDS memiliki berbagai macam jenis, yaitu *Floating Drug Delivery System* (FDDES), sistem *mucoadhesive*, *swelling* (pembengkakan) atau *expanding*, *sinking*, dan *magnetically controlled drug delivery systems* (Raza dkk., 2020).

Sistem *floating* merupakan sistem yang dilakukan dengan membuat obat mengapung di atas cairan lambung sehingga obat dapat dilepaskan lebih lama. Obat dapat mengapung pada cairan lambung karena massa jenis atau densitasnya lebih kecil dibandingkan cairan lambung. Sistem ini dapat dibuat dengan menggunakan polimer seperti hidrokisipropil metilselulosa (HPMC), polisakarida, dan matriks *effervescent* seperti natrium bikarbonat (Dehghan dan Khan, 2009). Sistem *floating* suatu obat dikatakan berhasil jika *floating lag time* dan *floating*

*duration time* memenuhi syarat. *Floating lag time* merupakan waktu yang dibutuhkan tablet untuk mulai mengapung di media disolusi dan *floating duration time* merupakan waktu total sediaan tablet tetap konstan di permukaan media disolusi (Nha dkk., 2016).

Sistem *mucoadhesive* merupakan sistem yang menggunakan polimer dengan sifat *mucoadhesive* untuk melekatkan sediaan pada membran mukosa lambung. Target dan lokasi dari sediaan obat sistem ini spesifik pada mukosa sehingga penyerapannya dapat lebih lama dan efek terapi yang dihasilkan jauh lebih panjang. Contoh polimer yang dapat digunakan adalah *Xanthan Gum* (XG), karbopol, dan *sodium carboxymethylcellulose* (Boddupalli dkk., 2010).

Penelitian ini dilakukan dengan membuat sediaan kaptopril menggunakan sistem *floating-mucoadhesive*. Kombinasi *floating-mucoadhesive* digunakan untuk menutupi kekurangan dari masing-masing sistem. Kekurangan pada sistem mengapung/*floating* adalah dibutuhkannya cairan lambung yang cukup tinggi agar obat tetap efektif, sehingga ketika terjadi pengosongan lambung kemampuan *floating* tablet akan terhambat karena tablet akan berada pada *pylorus*, dan tablet akan cepat meninggalkan lambung (Siddam dkk., 2016). Kekurangan dari sistem *mucoadhesive* adalah sediaan tidak dapat menyentuh membran mukosa karena tingginya cairan lambung, kemungkinan sediaan terlepas dari membran mukosa lambung karena motilitas lambung, adanya gerak peristaltik, dan perubahan pH intragastrik (Zhu dkk., 2014). Penerapan kombinasi *floating-mucoadhesive* ini diharapkan dapat membuat obat menetap pada lambung lebih lama dan memberikan efek terapi dengan rentang waktu yang dibutuhkan.

Polimer yang digunakan pada kombinasi sistem *floating-mucoadhesive* ini adalah Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) sebagai polimer *floating* dan untuk polimer *mucoadhesive* adalah *Xanthan Gum* (XG). HPMC merupakan polimer hidrofilik nonionik yang berinteraksi dengan air membentuk lapisan gel. Pembentukan gel menyebabkan matriks sulit mengalami erosi dan obat berdifusi keluar dari matriks secara perlahan sehingga pelepasan obat dapat dikendalikan.

HPMC memiliki sifat alir yang buruk karena sukar membentuk aglomerat (Iskandarsyah dkk., 2010). *Xanthan Gum* (XG) merupakan polimer yang dapat membuat obat bertahan lebih lama pada lambung karena memiliki kemampuan untuk melekat pada membran mukosa lambung. (Setyorini dkk., 2016). Kombinasi dari dua polimer ini diharapkan dapat menghasilkan obat yang dapat mengatur pelepasannya secara kontinu dan obat dapat bertahan lebih lama di dalam lambung.

Metode optimasi yang digunakan adalah desain faktorial. Desain faktorial digunakan untuk menentukan dan melihat efek terhadap beberapa faktor atau variabel yang berbeda dan interaksinya secara signifikan. Desain ini dipilih untuk mengetahui interaksi yang terjadi antar faktor, menentukan variabel yang paling berpengaruh terhadap hasil atau respon, dan mengetahui kemungkinan adanya kombinasi faktor-faktor (Ahmad dkk., 2019). HPMC dan XG dalam metode ini merupakan variabel bebas yang digunakan untuk mengetahui pengaruh bahan dan interaksinya terhadap waktu tablet mulai mengapung (*floating lag time*), durasi mengapung tablet (*floating duration time*) dan uji *mucoadhesive* dengan metode *wash off* sehingga diharapkan menghasilkan sediaan dengan pelepasan yang memenuhi syarat.

Berdasarkan penjelasan tersebut, maka dilakukan penelitian untuk membuat sediaan kaptopril dengan pelepasan yang lebih lama dalam lambung dengan menggunakan sistem penghantaran obat *floating-mucoadhesive* dengan metode optimasi desain faktorial. Penelitian ini diharapkan menghasilkan formula tablet dengan sifat-sifat tablet sistem *floating* dan *mucoadhesive* yang memenuhi syarat.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, maka dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

- 1.2.1 Bagaimana pengaruh jumlah HPMC, *Xanthan Gum* dan interaksinya terhadap respon *floating lag time*, *floating duration time* dan uji *mucoadhesive* sediaan tablet?
- 1.2.2 Berapakah komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan *Xanthan Gum* untuk memenuhi syarat sistem *floating-mucoadhesive*?
- 1.2.3 Bagaimana model pelepasan kaptopril dari formula optimum sediaan tablet *floating-mucoadhesive*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dilaksanakan penelitian ini adalah :

- 1.3.1 Mengetahui pengaruh jumlah HPMC, *Xanthan Gum* dan interaksinya terhadap respon *floating lag time*, *floating duration time* dan uji *mucoadhesive* sediaan tablet.
- 1.3.2 Mengetahui komposisi optimum kombinasi polimer HPMC dan *Xanthan Gum* untuk memenuhi syarat sistem *floating-mucoadhesive*.
- 1.3.3 Mengetahui model pelepasan kaptopril dari formula optimum sediaan tablet *floating-mucoadhesive*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah untuk pengembangan bentuk sediaan tablet lepas lambat kaptopril dengan kombinasi sistem *floating-mucoadhesive* menggunakan polimer yang sesuai.

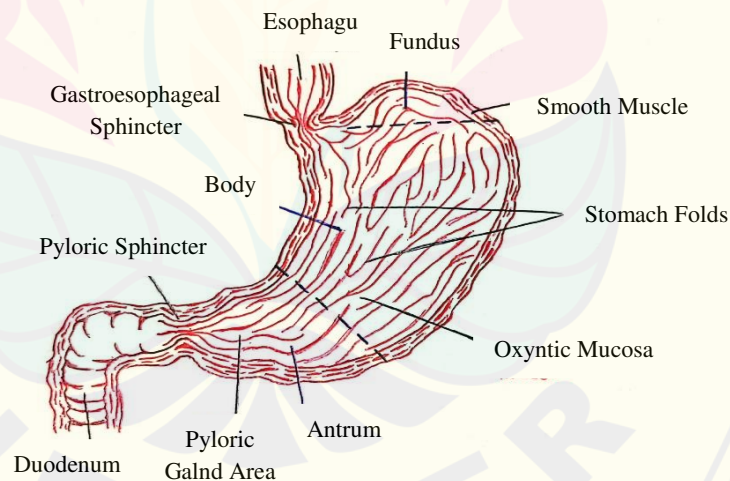


## BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Fisiologi dan anatomi lambung

Saluran pencernaan (*Gastrointestinal tract/ GIT*) merupakan sistem tubuh yang sangat penting dan terdiri dari tiga bagian utama yaitu lambung, usus halus dan usus besar. Lambung merupakan rongga seperti kantong berbentuk J yang terletak diantara *esophagus* dan usus halus. Struktur dan anatomi lambung ditunjukkan pada gambar 2.1. Lambung memiliki tiga fungsi utama, yaitu:

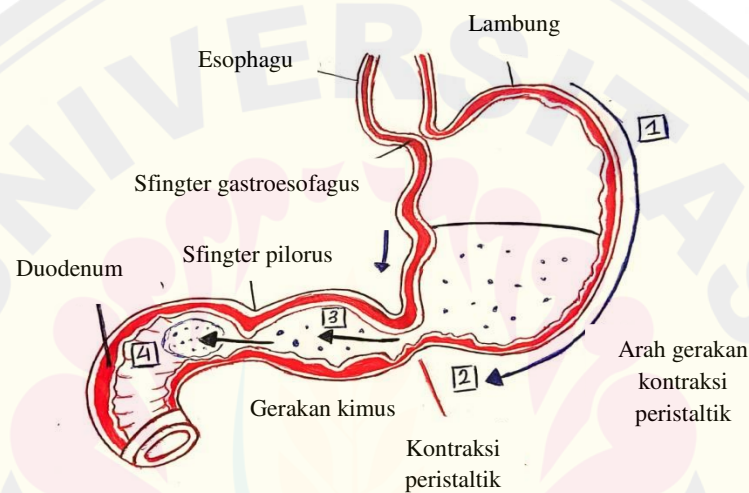
1. Menyimpan makanan yang masuk sehingga sampai pada usus halus dengan kecepatan yang tepat dan penyerapan yang optimal.
2. Lambung mengeluarkan asam klorida (HCl) dan enzim untuk memulai pencernaan protein.
3. Mengubah isi lambung menjadi cairan kental yang disebut *kimus* sebelum dialirkan ke *duodenum* dengan dicampur sekresi lambung dan gerakan lambung (Sherwood, 2019).



Gambar 2.1 Anatomi Lambung (dimodifikasi dari Sherwood, 2019)

Secara anatomi lambung dibagi menjadi tiga bagian, yaitu *fundus*, *body* dan *antrum (pylorus)*. *Fundus* adalah bagian lambung yang terletak di atas lubang *esophagus*. Lapisan otot polos pada *fundus* dan *body* relatif tipis, sedangkan pada bagian *antrum* memiliki otot yang jauh lebih tebal. Ketebalan otot polos ini

berhubungan dengan motilitas lambung. Bagian proksimal pada *fundus* dan *body* berfungsi sebagai tempat untuk bahan-bahan yang tidak tercerna, sedangkan *antrum* berfungsi untuk gerakan pencampuran dan bertindak sebagai pompa/pump untuk pengosongan lambung dengan mendorong *kimus* menuju bagian bawah lambung (Sharma dkk., 2019). Pengosongan lambung ditunjukkan pada gambar 2.2 dengan jumlah *kimus* yang lolos ke *duodenum* pada setiap gelombang kontraksi sebelum *sfringter pylorus* menutup bergantung pada kekuatan peristalsis *antrum* (Sherwood, 2019).



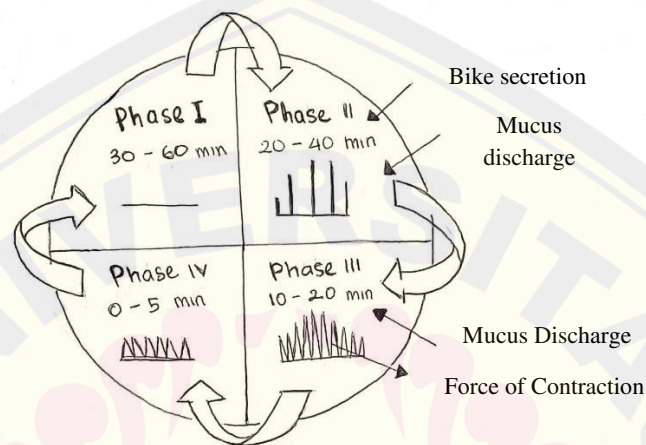
Gambar 2.2 Peristiwa pengosongan lambung  
(dimodifikasi dari Sherwood, 2019)

Pengosongan lambung terjadi pada keadaan puasa dan makan. Siklus *interdigestive myoelectric*, juga dikenal sebagai *migrating myoelectric cycle* (MMC) terjadi selama keadaan puasa dan terdiri dari empat fase seperti pada gambar 2.3 melalui lambung dan usus setiap 2-3 jam. Sesudah konsumsi makanan, pola kontraksi berubah dari puasa menjadi keadaan makan yang juga disebut sebagai pola motilitas saluran cerna (Sharma dkk., 2019).

1. Fase 1 (Fase dasar) berlangsung antara 30-60 menit tanpa ada kontraksi.
2. Fase 2 (Fase *Preburst*) berlangsung dalam 20-40 menit ditandai dengan sedikit kontraksi atau potensial aksi intermiten.



3. Fase 3 (Fase *Burst*) berlangsung dalam 10-20 menit dengan adanya kontraksi yang intens dan teratur.
4. Fase 4 berlangsung selama 0-5 menit, fase ini adalah fase transisi yang terjadi dari 2 siklus berturut-turut yaitu antara fase 2 dan 1 (Jassal dkk., 2015).



Gambar 2.3 *Migrating myoelectric cycle (MMC)*

(dimodifikasi dari Sharma dkk., 2019)

Beberapa faktor yang mempengaruhi motilitas dan mempercepat pengosongan lambung adalah volume *kimus* dan derajat fluiditas (Sherwood, 2019).

## 2.2 *Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS)*

Sistem GRDDS merupakan modifikasi sistem penghantaran obat terkontrol dengan menargetkan pelepasan terjadi pada saluran cerna bagian atas sehingga obat dapat berada lebih lama di lambung dan didapatkan efek lokal maupun sistemik yang lebih baik (Jassal dkk., 2015). Sistem ini sangat cocok untuk obat-obat dengan efek lokal di lambung, absorpsi baik di lambung, memiliki waktu paruh yang pendek, tidak stabil dan terdegradasi di dalam saluran intestinal/kolon yang memiliki pH basa atau tinggi (alkalis), dan memiliki rentang absorpsi yang sempit dengan meningkatkan waktu tinggal di lambung (Badoni dkk., 2012; Mehta dkk., 2018).

Sistem *gastroretentive* memiliki beberapa tipe, yaitu sistem *floating*, *expandable system*, *superporous hydrogels*, sistem *mucoadhesive/bioadhesive*, sistem *magnetic*, *high density system* (Jassal dkk., 2015). Kelebihan dari sistem penghantaran obat *gastroretentive* adalah :

- a. Bioavailabilitas agen terapeutik dapat ditingkatkan secara signifikan terutama untuk obat yang dimetabolisme di GIT atas dibandingkan dengan penghantaran obat *non gastroretentive*.
- b. Dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh yang relatif pendek, pelepasan berkelanjutan (*sustained release*) yang dapat menyebabkan *flip-flop* farmakokinetik dan juga memungkinkan pengurangan frekuensi pemberian dosis sehingga meningkatkan kepatuhan pasien.
- c. Penghantaran obat *gastroretentive* dapat memperpanjang dan mempertahankan pelepasan obat dari bentuk sediaan yang memanfaatkan terapi lokal di lambung. Sistem ini berguna dalam pengobatan gangguan yang berhubungan dengan lambung.
- d. Obat dengan indeks terapi sempit jika dibuat bentuk sediaan *gastroretentive* dapat meminimalkan fluktuasi konsentrasi obat karena dapat menunjukkan konsentrasi obat yang bergantung pada *adverse effects* terkait dengan puncak konsentrasi.
- e. Peningkatan selektivitas aktivasi reseptor dapat diperoleh dengan adanya pengurangan fluktuasi konsentrasi obat.
- f. Memiliki risiko toksisitas yang lebih rendah dibandingkan obat konvensional.
- g. Pelepasan dosis obat dari bentuk *gastroretentive* memungkinkan perpanjangan waktu absorpsi obat sehingga meningkatkan efek farmakologisnya (Jassal dkk., 2015; Sharma dkk., 2019).

Kekurangan dari sistem penghantaran obat *gastroretentive* adalah :

- a. Tidak cocok untuk obat dengan kelarutan asam yang terbatas.
- b. Tidak cocok untuk obat-obatan yang tidak stabil pada lingkungan asam.
- c. Tidak cocok untuk obat lepas lambat yang mengiritasi atau menyebabkan lesi lambung seperti aspirin.
- d. Tidak cocok untuk obat yang absorpsi secara selektifnya dalam usus besar seperti kortikosteroid (Badoni dkk., 2012).

### 2.3 *Floating Drug Delivery System (FDDS)*

Sistem *floating* dilakukan dengan membuat sediaan dapat mengapung di cairan lambung untuk waktu yang lama dan memberikan pelepasan obat secara terus menerus karena densitas obat lebih rendah daripada densitas cairan lambung. Sistem ini tidak mempengaruhi motilitas GIT (Waterman, 2007). Davis pada tahun 1968 pertama kali menjelaskan mengenai sistem penghantaran obat terapung (*floating*), sistem ini digunakan untuk memperpanjang masa tinggal obat di dalam lambung. Bentuk sediaan *floating* berguna untuk obat yang bekerja secara lokal di saluran cerna bagian atas (GIT), tidak stabil di bagian bawah GIT, atau diabsorpsi dengan buruk di usus. Hasil yang didapatkan adalah pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dan peningkatan *gastric residence time* (GRT) (Jiménez-Martínez dkk., 2008; Dehghan dan Khan, 2009).

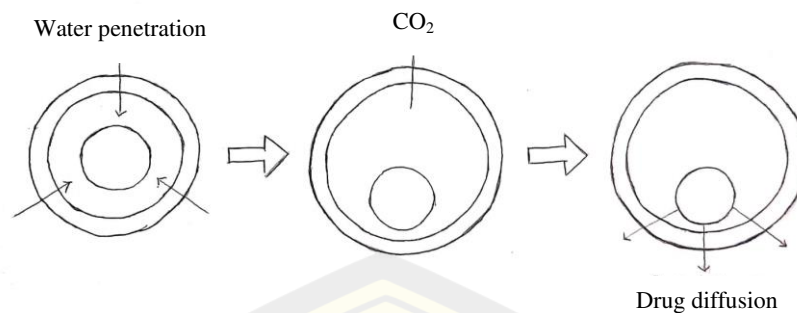
Bentuk sistem *floating* banyak diformulasikan dengan menggunakan matriks yang bersifat hidrofilik dan dikenal dengan sebutan *hydrodynamically balanced system* (HBS) (Aslam dkk., 2014). Sistem ini bersentuhan dengan cairan lambung, sehingga polimer menjadi terhidrasi dan membentuk penghalang seperti gel di permukaan dan tetap mengapung di lambung karena densitasnya yang rendah dan memperpanjang *gastric residence time* (GRT). Terlepas dari laju pengosongan lambung, bentuk ini diharapkan tetap mengapung selama 3 sampai 4 jam di lambung. Hidrokoloid yang dapat digunakan untuk *floating* adalah *cellulose ether polymer*, khususnya hidroksipropil metilselulosa (HPMC) (Mehta dkk., 2018).

Kondisi yang harus dipenuhi untuk merancang bentuk sediaan *floating*, yaitu sistem ini harus memiliki massa jenis  $1,004 - 1,01 \text{ gm/cm}^3$  lebih kecil dari cairan lambung, pelepasan obat dari sediaan *floating* harus lambat, dan sistem *floating* harus membentuk penghalang seperti gel yang kohesif (Mehta dkk., 2018). Kelebihan dari sistem ini adalah meningkatnya absorpsi obat karena peningkatan GRT dan waktu absorpsi lebih panjang, penghantaran obat yang terkontrol, meminimalkan iritasi pada mukosa akibat obat dengan pelepasan obat perlahan-lahan pada tingkat yang terkendali, peralatan untuk membuatnya sederhana, dan kepatuhan pasien yang lebih baik (Bhowmik dkk., 2018). Kekurangan dari sistem *floating* adalah dibutuhkan tingkat cairan lambung yang tinggi untuk obat mengapung dan bekerja secara efektif. Sistem ini memiliki dua tipe yaitu sistem *Effervescent* dan sistem *Non-Effervescent* (Arora dkk., 2005).

#### 1. Sistem *Effervescent* (membentuk gas)

Sistem *effervescent* menggunakan matriks dengan polimer *swellable* seperti polisakarida (misalnya kitosan) dan komponen pembentuk gas yaitu dengan karbonat seperti natrium bikarbonat dan asam organik lainnya seperti asam tartarat dan asam sitrat untuk menghasilkan gas karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ), sehingga mengurangi densitas sistem dan membuatnya mengapung di atas cairan lambung seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.4. Asam lambung ketika kontak dengan sistem *effervescent* menyebabkan sistem melepas atau membebaskan gas karbon dioksida. Gas tersebut akan terperangkap di dalam senyawa hidrokoloid yang mengembang, sehingga menyebabkan sediaan akan mengapung (Arora dkk., 2005).

Bentuk *effervescent* memiliki kemampuan mengapung lebih besar. Lama mengapung obat diharapkan selama 3 atau 4 jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari cairan lambung (Akbar dkk., 2012).



Gambar 2.4 Pelepasan obat dari sistem *effervescent* (*Gas generating*)

(dimodifikasi dari Sharma dkk., 2019)

## 2. Sistem *Non-Effervescent*

Sistem *Non-Effervescent* biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya pengembang tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat dan polistiren. Pencampuran bahan aktif dengan gel hidrokoloid adalah salah satu metode untuk membuat bentuk sediaan *floating*. Hidrokoloid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral, obat akan tinggal di lambung dengan bentuk yang utuh dan densitas serbuknya lebih kecil dari lapisan luar gel. Struktur gel bertindak sebagai tempat untuk obat yang akan dilepas secara perlahan dan terkontrol. Pelepasan obat dapat dikontrol karena harus berdifusi terlebih dahulu melalui lapisan gel tersebut (Saifullah dkk., 2007).

### 2.6 Sistem *Mucoadhesive* atau *Bioadhesive*

Sistem *mucoadhesive* merupakan suatu sistem yang menyebabkan tablet dapat terikat pada permukaan sel mukosa lambung dan memperpanjang waktu tinggal di lambung dengan peningkatan durasi kontak antara sediaan dan membran biologis sehingga konsentrasi obat yang diserap meningkat dan meningkatkan bioavailabilitas obat (Shadab dkk., 2011). Daya lekat epitel dari *mucin* telah umum digunakan dalam pengembangan sistem GRDDS melalui polimer *mucoadhesive*. Pelekatan (adhesi) obat pada dinding lambung dapat memperpanjang waktu tinggal di tempat aksi (Saifullah dkk., 2007).



Polimer *mucoadhesive* dapat berupa polimer alami seperti natrium alginat, gelatin, guar gum dan polimer semisintetik seperti HPMC, karbopol, dan *sodium carboxymethyl cellulose* (Jassal dkk., 2015). Adhesi polimer dengan membran mukosa dapat dimediasi oleh hidrasi, ikatan, atau reseptor. Adhesi yang dimediasi hidrasi, polimer hidrofilik menjadi lengket dan *mucoadhesive* saat hidrasi. Adhesi yang dimediasi ikatan melibatkan ikatan mekanis atau kimia. Ikatan kimia dapat melibatkan ikatan ionik atau kovalen atau gaya Van Der Waals antara molekul polimer dan membran mukosa. Adhesi yang dimediasi reseptor terjadi antara polimer tertentu dan reseptor spesifik yang diekspresikan pada sel lambung. Polimer dapat berupa kationik, anionik, atau netral (Talukder dan Fassihi, 2004).

Mekanisme sistem *mucoadhesive* terjadi dengan pembentukan ikatan *mucoadhesive*, yaitu terjadi pembasahan pada polimer *mucoadhesive* sehingga sistem *mucoadhesive* kontak dengan permukaan mukosa. Kontak sistem *mucoadhesive* dan permukaan mukosa menyebabkan terjadinya penetrasi rantai polimer *mucoadhesive* pada permukaan jaringan atau telah terbentuk interpenetrasi rantai polimer *mucoadhesive* dengan mukosa dan terbentuknya ikatan kimia yang lemah (Harding dkk., 1999).

Keuntungan sistem *mucoadhesive* oral adalah :

1. Meningkatkan bioavailabilitas obat dengan mempepanjang waktu tinggal obat di tempat penyerapan.
2. Onset yang cepat dan aksesibilitas yang sangat baik.
3. Obat terlindungi dari degradasi pada lingkungan asam di GIT.
4. Meningkatkan kepatuhan pasien.

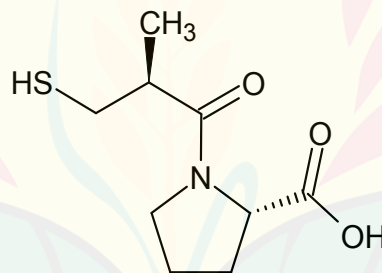
Kekurangan sistem *mucoadhesive* oral yaitu :

1. Terjadi efek *ulser* lokal karena adanya kontak berkepanjangan dari obat-obatan yang memiliki sifat *ulserogenik*.
2. Model skrining *in vitro* yang tidak memadai untuk mengidentifikasi obat yang sesuai untuk pemberian dengan sistem ini (Tangri dkk., 2011).

3. Kemungkinan sediaan terlepas dari membran mukosa lambung karena motilitas lambung, adanya gerak peristaltik dan perubahan pH intragastrik atau bahkan sediaan tidak dapat menyentuh membran mukosa karena tingginya cairan lambung (Zhu dkk., 2014).

## 2.5 Kaptopril

Kaptopril, (1-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline) merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE inhibitor) yang banyak digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung kongestif (Kadin, 1982). Kaptopril memiliki rumus kimia  $C_9H_{15}NO_3S$  dengan gambar struktur ditunjukkan pada gambar 2.5. Kaptopril memiliki berat molekul 217,29 dan melebur pada suhu  $104^\circ$  sampai  $110^\circ$ , pemerianannya berupa serbuk hablur putih atau hampir putih dengan bau khas seperti sulfida, dan mudah larut dalam air, etanol, methanol, dan sedikit larut dalam kloroform (Depkes RI, 2020).

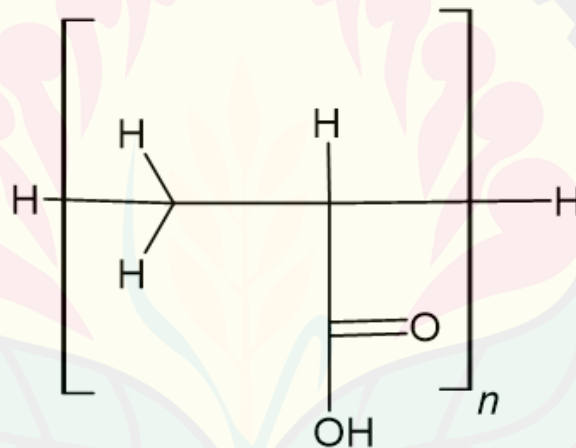


Gambar 2.5 Struktur kimia kaptopril

Kaptopril merupakan penghambat kompetitif terhadap enzim pengubah angiotensin I menjadi angiotensin II atau *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). ACE inhibitor menurunkan tekanan darah dengan mengurangi angiotensin II. Angiotensin II merupakan salah satu senyawa yang dapat menaikkan tekanan darah dan menyebabkan sekresi aldosterone dari glomerulosa korteks adrenal. Kaptopril inkompatibilitas dengan obat *potassium-sparingdiuretics*, suplemen kalium, dan obat golongan NSAID karena dapat mengurangi efek antihipertensi dari ACE inhibitor (Ritter dkk., 2008).

Kaptopril termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas III yaitu obat ini memiliki permeabilitas rendah dan kelarutan yang tinggi. Kaptopril mudah diabsorpsi setelah pemberian oral dengan bioavailabilitasnya sekitar 60-75% dari dosis (Abdalrb dkk., 2017). Kaptopril merupakan obat yang bebas larut dalam air dan dengan dosis tunggal 12,5-25 mg dua kali atau tiga kali sehari, kaptopril memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 1-3 jam. Dosis harian maksimum kaptopril adalah 150 mg. Kaptopril mudah teroksidasi pada pH usus, stabil pada pH 1,2, tetapi menjadi tidak stabil dan mengalami reaksi degradasi saat pH meningkat. Obat ini banyak diabsorpsi di lambung (Seta dkk., 1988; Nur dan Zhang, 2000).

## 2.6 Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC)



Gambar 2.6 Struktur kimia HPMC

Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) juga dikenal dengan nama paten *metolose*, memiliki nama lain yaitu *hypromellose*, *methocel*, *methylcellulose propylene glycol ether*, *methyl hydroxypropylcellulose*. HPMC merupakan polimer hidrofilik dengan gugus metoksi 19-24% dan gugus hidroksipropil 4-12%. Kelarutan HPMC tidak dipengaruhi oleh pH. HPMC merupakan serbuk granul putih, tidak berbau, dan bersifat stabil meskipun higroskopis setelah pengeringan dan akan mengalami penurunan viskositas pada koloidal yang tinggi. HPMC dalam air dingin akan membentuk larutan koloidal kental, tidak larut



dalam eter, alkohol, dan kloroform tetapi larut dalam campuran metil alkohol dan metilen klorida (Rowe dkk., 2009).

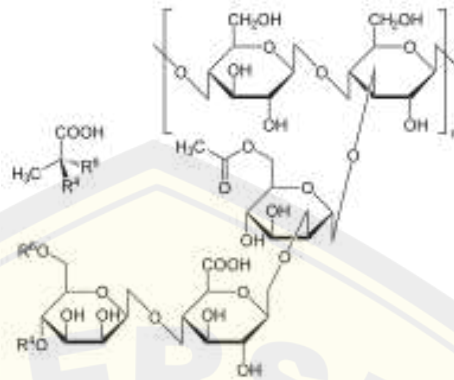
HPMC sering digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan dengan mekanisme pelepasan terkontrol untuk menghambat pelepasan zat aktif dengan cara memperlama waktu tinggal obat dalam lambung. HPMC memiliki rantai polimer yang panjang sehingga pada waktu kontak dengan media disolusi akan terbentuk lapisan gel yang semakin tebal dengan bertambahnya waktu. Semakin panjang rantai polimer dapat menyebabkan pembentukan lapisan gel yang makin tebal sehingga saat berinteraksi dengan medium disolusi, penghalang yang harus dilewati bahan aktif obat dalam berdifusi keluar dari matriks semakin sulit (Buang, 2006). HPMC digunakan sebagai bahan pengikat pada sediaan tablet dan memiliki tiga kategori viskositas yaitu viskositas rendah, sedang, dan tinggi. HPMC pada konsentrasi 10-80% memiliki viskositas yang tinggi dan digunakan sebagai matriks dalam formulasi sediaan obat lepas lambat (Rowe dkk., 2009).

HPMC pada viskositas yang lebih tinggi umumnya menunjukkan kemampuan *floating* yang lebih baik dibandingkan dengan analognya yang viskositasnya yang lebih rendah. Kemampuan *floating* sediaan obat dapat ditingkatkan secara signifikan dengan penambahan bahan hidrofobik seperti magnesium stearat (Li dkk., 2010).

### **2.7 Xanthan Gum (XG)**

*Xanthan gum* merupakan suatu heteropolisakarida yang memiliki berat molekul besar dan didapatkan dari fermentasi karbohidrat oleh bakteri *Xanthomonas campestris* (Sumargo dan Hadisoewignyo, 2011). *Xanthan gum* memiliki rumus kimia  $(C_{35}H_{49}O_{29})_n$  dengan struktur seperti pada gambar 2.7. *Xanthan gum* sangat mudah larut dalam air dingin dan panas. Larutan *xanthan gum* mempunyai viskositas yang tinggi, bahkan pada konsentrasi yang rendah. Larutan *xanthan gum* juga memiliki sifat pseudoplastik dimana mengalami penurunan viskositas dengan naiknya tegangan yang diberikan dan relatif tidak

terpengaruh terhadap perubahan pH, temperatur, dan konsentrasi ion elektrolit (Becker dkk., 1998; García-Ochoa dkk., 2000).



Gambar 2.7 Struktur kimia *xanthan gum*

*Xanthan gum* mengandung garam natrium, kalium dan kalsium dengan suatu polisakarida BM tinggi yang terdiri dari D-glukosa, D-mannosa, dan D-asam glukoronat, serta tidak kurang dari 1,5% asam piruvat. Serbuk *xanthan gum* berwarna putih atau putih kekuningan, *free flowing*, larut dalam air panas dan dingin, praktis tidak larut dalam pelarut organik. *Xanthan gum* digunakan sebagai *stabilizing agent*, *suspending agent*, dan *viscosity-increasing agent* (Singh dkk., 2011). *Xanthan gum* bukan hanya memperlambat pelepasan obat dan memberikan kinetika pelepasan yang bergantung pada waktu, *xanthan gum* juga efektif secara *in vivo* dan dapat mempertahankan kadar obat dalam plasma. Difusi merupakan cara utama pelepasan obat untuk obat yang larut (*soluble drug*), sedangkan erosi untuk obat yang tidak larut atau kurang larut (Rowe dkk., 2009).

## 2.8 Tablet dan metode cetak langsung

Tablet merupakan sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Tablet dikategorikan sebagai tablet cetak dan tablet kempa berdasarkan metode pembuatannya. Tablet cetak dibuat dari bahan obat dan bahan pengisi yang umumnya mengandung laktosa dan serbuk sukrosa. Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan, sedangkan tablet kempa dibuat dengan cara memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat

dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk, dan penandaan permukaan bergantung pada desain cetakan (Depkes RI, 1995).

Pembuatan tablet dibagi menjadi tiga yaitu kempa langsung, granulasi basah, dan granulasi kering. Peningkatan aliran campuran dan/atau kompresibilitas adalah tujuan granulasi basah dan kering. Proses granulasi basah dilakukan dengan mencampur bahan aktif, bahan pengisi, dan bahan penghancur. Campuran bahan selanjutnya dibasahi dengan larutan bahan pengikat dan jika perlu, ditambahkan bahan pewarna. Granul dibuat dengan menyaring bahan campuran dan mengeringkannya di lemari pengering pada suhu antara 40-50°C (tidak lebih dari 60°C). Granul kembali diayak untuk mendapatkan ukuran yang sesuai dan ditambah bahan pelicin (lubrikan), kemudian dicetak menjadi tablet dengan mesin tablet. Tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah dapat disimpan lebih lama daripada yang dibuat dengan metode granulasi kering.

Granulasi kering / *precompression* / *slugging* dilakukan dengan mencampur bahan aktif, bahan penghancur, dan bahan pengisi, jika perlu ditambahkan zat pengikat dan pelicin hingga menjadi serbuk yang homogen. Serbuk tersebut kemudian dikompresi pada tekanan tinggi untuk membentuk tablet berukuran besar (*slug*) dan tidak beraturan, yang kemudian digiling dan diayak untuk menghasilkan granul dengan ukuran partikel yang diinginkan. Hasil akhir yang didapatkan dikompresi dan dicetak ulang ke ukuran tablet yang diinginkan (Syamsuni, 2006).

Proses pembuatan tablet dengan mengempa secara langsung campuran serbuk (bahan aktif dan eksipien) tanpa ada proses sebelumnya kecuali penimbangan dan pencampuran dikenal sebagai kempa langsung. Metode ini digunakan untuk bahan aktif dengan sifat mudah mengalir atau sifat kohesifitasnya tinggi untuk langsung dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah dan kering (Lieberman dkk., 1989). Metode kempa langsung ini memiliki keuntungan karena dapat digunakan untuk obat yang

sensitif terhadap panas dan stabilitasnya terganggu oleh cara pembuatan granul dalam tablet.

Kekurangan metode cetak langsung antara lain timbul ketidakseragaman akibat perbedaan ukuran dan berat jenis partikel, tidak sesuai untuk obat dengan dosis besar karena dalam prosesnya memerlukan bahan pengisi sehingga dapat menyebabkan pasien kesulitan menelan dan banyak obat memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang buruk sehingga tidak dapat dicetak menggunakan metode ini. Pemilihan metode ini harus memperhatikan beberapa parameter yaitu homogenitas dan kecenderungan terjadi pengendapan, kemampuan mengalir, sifat kompresibilitas dan kompaktibilitas, sifat gesekan dan adhesi dari bahan (Harbir, 2012).

## **2.9 Desain faktorial**

Persamaan regresi dapat diterapkan pada desain faktorial, yang merupakan metode untuk membuat model hubungan antara variabel respons dengan satu atau lebih variabel bebas. Penelitian menggunakan desain faktorial dilakukan untuk mensimulasikan efek dan interaksi signifikan dari beberapa faktor (Bolton, 1990). Desain faktorial dua aras berarti ada dua faktor (misal faktor A dan faktor B) yang masing-masing faktor diuji pada dua aras yang berbeda, yaitu aras tinggi dan aras rendah. Suatu percobaan dapat dirancang dengan desain faktorial untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap suatu respon (Kurniawan dkk., 2016).

Desain faktorial mengandung beberapa pengertian yaitu faktor, aras, efek, dan respon. Setiap besaran yang mempengaruhi respon adalah faktor (Tisngati dkk., 2019). Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor. Percobaan dengan desain faktorial perlu ditetapkan aras yang diteliti yang meliputi aras tinggi dan aras rendah. Perubahan respon sebagai akibat dari variasi tingkat faktor adalah efek. Efek faktor atau interaksi merupakan rata-rata respon pada aras tinggi dikurangi rata-rata respon aras rendah. Respon merupakan sifat atau hasil percobaan yang diamati. Respon yang diukur harus dikuantitatifkan (Bolton,

1990). Persamaan umum dari desain faktorial ditunjukkan pada persamaan (1) berikut :

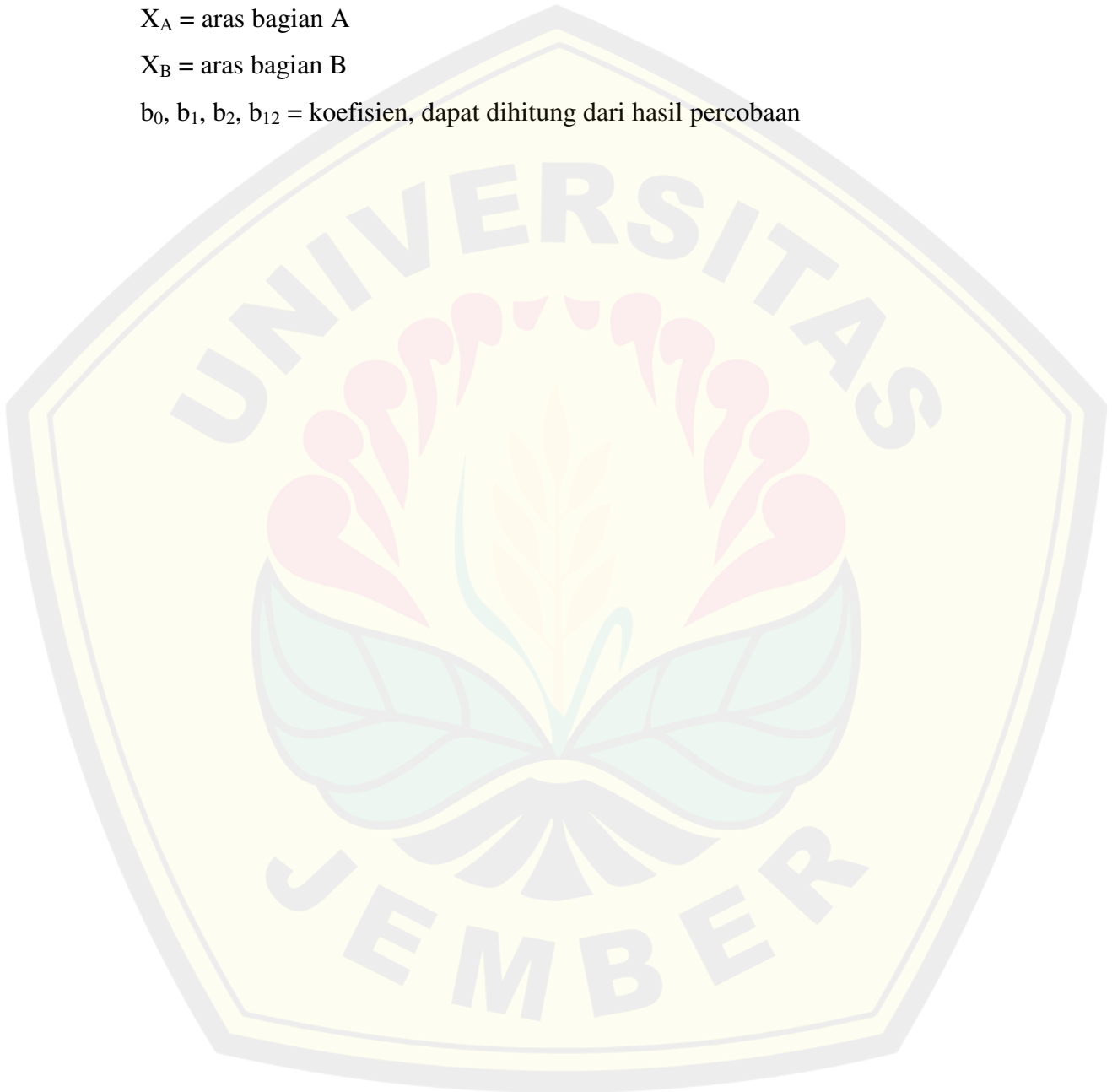
$$Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B.....(1)$$

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X<sub>A</sub> = aras bagian A

X<sub>B</sub> = aras bagian B

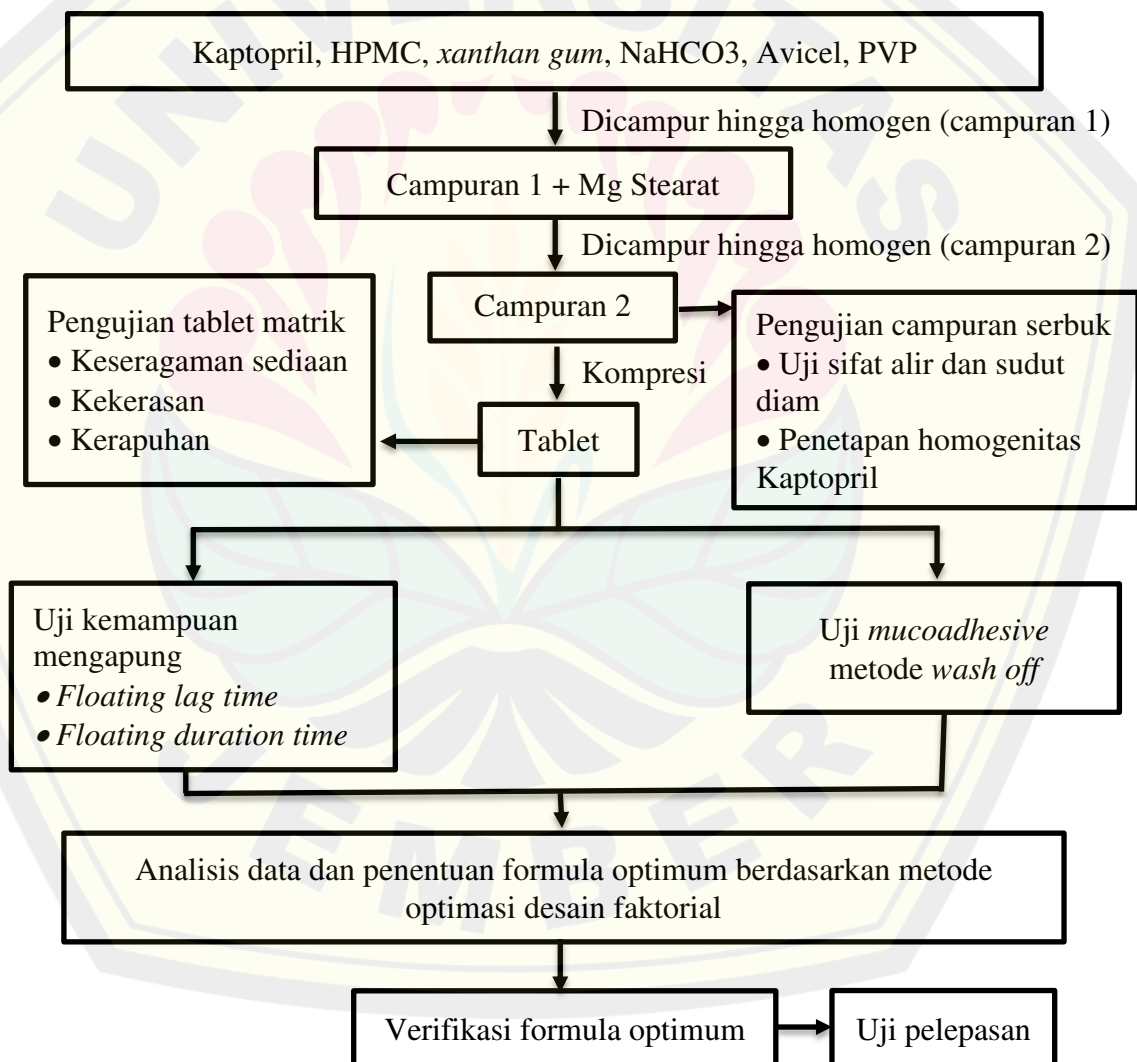
b<sub>0</sub>, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, b<sub>12</sub> = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan



### BAB 3. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan metode desain faktorial. Tahap-tahap yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah : 1. Pembuatan campuran serbuk; 2. Pengujian campuran serbuk; 3. Pencetakan tablet; 4. Pengujian tablet; 5. Pengujian kemampuan *floating*; 6. Pengujian *mucoadhesive*; 7. Analisis data dan penentuan formula optimum; 8. Verifikasi formula optimum; 9. Uji pelepasan. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema langkah kerja penelitian



## 3.2 Alat dan Bahan

### 3.2.1 Alat

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah : alat uji disolusi tipe dayung (Logan), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu), timbangan analitik digital (Adventure Ohaus), alat uji kerapuhan tablet (Pharmeq tipe TAB), alat uji kekerasan tablet (Monsanto), mortir dan stamper, alat-alat gelas, alat pencetak tablet *single punch healthy*, alat uji sifat alir bentuk corong (pharmeq), alat uji *floating*, alat disintegrasi untuk uji *mucoadhesive* metode *wash off*, dan software pengolah data (*Design Expert 11.0*, *IBM SPSS Statistics*, dan *DD solver*).

### 3.2.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah: Kaptopril (PT. Phapros, Tbk), HPMC K100 (Shin-Etsu Chemical), *xanthan gum*, natrium bikarbonat (Brataco Chemika), magnesium stearat (PT. Brataco Chemika), avicel (Brataco Chemika), HCl 12N (PT. Smart Lab Indonesia), KCl, aquadest, kaca objek, cairan lambung buatan, lambung kelinci (*Oryctolagus cuniculus*) jantan lokal.

## 3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Solida, Bagian Farmasetika dan Laboratorium Kimia Fakultas Farmasi Universitas Jember pada bulan Agustus 2022 - Januari 2023.

## 3.4 Prosedur Penelitian

### 3.4.1 Penentuan dosis kaptopril

Penentuan dosis kaptopril berdasarkan penelitian Irawan dan Fudholi, 2009 diketahui memiliki waktu paruh ( $t_{\frac{1}{2}}$ ) 2 jam dengan nilai bioavailabilitas (F) 75%, nilai volume distribusi (Vd) 0,71 L/Kg BB dan kadar dalam darah yang diinginkan (Cp) 250 µg/L. Berat badan rata-rata orang dewasa Indonesia adalah 50 kg, maka dosis kaptopril yang dibutuhkan adalah :

$$V_d(\text{total}) = 0,71 \text{ L/Kg} \times 50 \text{ kg}$$

$$= 35,5 \text{ L} = 35.500 \text{ mL}$$

$$K_{el} = \frac{0,693}{\left(\frac{t}{2}\right)}$$

$$= \frac{0,693}{2 \text{ jam}}$$

$$= 0,347/\text{jam}$$

$$Cl = K_{el} \times V_d$$

$$= 0,347/\text{jam} \times 35,5 \text{ L}$$

$$= 12,319 \text{ L/jam}$$

$$\text{Dosis} = \frac{C_p \times Cl \times \tau}{F}$$

$$= \frac{250 \mu\text{g/L} \times 12,319 \text{ L/jam} \times 12 \text{ jam}}{0,75}$$

$$= 49.276 \mu\text{g} \approx 49,276 \text{ mg} \approx 50 \text{ mg}$$

### 3.4.2 Formula

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum tablet lepas lambat kaptopril yang dirancang untuk tetap tinggal di lambung selama 12 jam. Penelitian menggunakan empat rancangan formula dengan variabel bebas (faktor) X dan variabel terikat (respon) Y sebagai berikut :

Variabel bebas (X) : XA = jumlah polimer HPMC  
XB = jumlah polimer *xanthan gum*

Variabel terikat (Y) :

Y1 = waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung (*floating lag time*)

Y2 = durasi mengapung tablet (*floating duration time*)

Y3 = uji *mucoadhesive* dengan metode *wash off*



Formula dibuat menggunakan metode desain faktorial 2 faktor dengan HPMC sebagai faktor A dan *xanthan gum* sebagai faktor B. Kedua faktor ini kemudian ditentukan interaksinya yaitu interaksi dengan aras tinggi dan aras rendah dari masing-masing faktor. Tabel 3.1 menunjukkan susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial dan tabel 3.2 menunjukkan rancangan percobaan.

Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial

<b>Faktor</b>	<b>Aras rendah (-1)</b>	<b>Aras tinggi (+1)</b>
HPMC	75 mg	125 mg
<i>Xanthan Gum</i>	50 mg	100 mg

Penentuan Rentang HPMC yang digunakan untuk memperlambat pelepasan obat dengan membentuk matriks *floating* ditentukan berdasarkan pada penelitian Abed dkk., 2011, sedangkan rentang *xanthan gum* yang digunakan antara 10-40% b/b berdasarkan pada penelitian Jackson dan Ofoefule, 2011. Penelitian dilakukan dengan 4 formula sesuai dengan metode desain faktorial 2<sup>n</sup>. Formula secara umum dibuat untuk menjadi satu tablet (berat tablet = 400 mg) dengan dosis kaptopril 50 mg sebagai dosis pen jagaan. Susunan formula tablet lepas lambat kaptopril yang akan diteliti dapat dilihat pada tabel 3.3.

Tabel 3.2 Rancangan percobaan berdasarkan desain faktorial

<b>Percobaan</b>	<b>Faktor A (HPMC)</b>	<b>Faktor B (<i>Xanthan Gum</i>)</b>	<b>Interaksi Faktor A dan B</b>
1	-1	-1	+1
A	+1	-1	+1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	-1

Natrium bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) digunakan sebagai agen pembentuk gas CO<sub>2</sub> atau *gas generating agent*. Lapisan gel yang terbentuk ketika matriks terhidrasi oleh air akan menjebak gas, sehingga menghasilkan tablet dengan kemampuan *floating* pada media cairan lambung. Magnesium stearat berfungsi sebagai pelumasan yang dapat mencegah tablet melekat pada *punch*. Penambahan

Mg stearat dalam formula dimaksudkan agar campuran serbuk yang dihasilkan memiliki sifat alir yang baik. Avicel ditambahkan ke tablet sebagai bahan pengisi untuk mencapai berat tablet yang telah ditentukan hingga 400 mg.

Tabel 3.3 Susunan formula

Bahan	Fungsi	Jumlah bahan dalam formula (mg)			
		F1	FA	FB	FAB
Kaptopril	Bahan aktif	50	50	50	50
HPMC	Polimer	75	125	75	125
Xanthan gum	Polimer	50	50	100	100
NaHCO <sub>3</sub>	<i>Gas generating agent</i>	52	52	52	52
PVP	Bahan pengikat	12	12	12	12
Mg stearat	Lubrikan/bahan pelincir	6	6	6	6
Avicel	Bahan pengisi	155	105	105	55
Berat tablet (mg)		400	400	400	400

### 3.4.3 Pembuatan campuran serbuk

Pembuatan tablet dengan menggunakan metode cetak langsung diawali dengan proses pembuatan campuran serbuk yang dilakukan dengan cara sebagai berikut : kaptopril, HPMC, *xanthan gum*, avicel, NaHCO<sub>3</sub> dan PVP dicampur hingga homogen menggunakan mortir selama 10 menit. Mg stearat ditambahkan ke dalam campuran bahan, diaduk homogen selama 5 menit.

### 3.4.4 Evaluasi campuran serbuk

#### a. Penentuan sifat alir dan sudut diam

Campuran serbuk ditimbang sebanyak 100 g, dimasukkan ke dalam corong uji sifat alir yang dasarnya masih tertutup, dibuka penutup dasar corong agar serbuk mengalir keluar bersamaan dengan menjalankan alat pencatat waktu, dan ditampung di atas bidang datar. Pencatatan waktu dihentikan saat semua serbuk telah melewati corong. Tinggi (h) dan jari-jari (r) campuran serbuk diukur.

Sudut diam campuran serbuk dapat dihitung dengan membagi h dengan r untuk mendapatkan tangen, yang dapat dilihat dalam persamaan (2). Kecepatan alir didapatkan dengan menggunakan persamaan (3) yaitu dengan membagi jumlah campuran serbuk dengan waktu alir (Sofia dkk., 2007; Pratiwi dan Hadisoewignyo, 2010). Kecepatan alir yang baik yaitu tidak lebih dari 10 detik per 100 g (Saifullah dkk., 2007). Hubungan antara sudut diam dengan sifat alir dapat dilihat pada tabel 3.4.

$$\text{sudut diam} = tg \alpha = \frac{\text{tinggi campuran serbuk (h)}}{\text{jari-jari (r)}} \dots\dots\dots(2)$$

$$\text{kecepatan alir} = \frac{\text{berat campuran serbuk (gram)}}{\text{waktu mengalir (detik)}} \dots\dots\dots(3)$$

Tabel 3.4 Hubungan sudut diam dengan sifat alir (Lachman dkk., 1994).

Sudut diam	Sifat alir
$\leq 30^\circ$	Sangat baik
$30^\circ - 40^\circ$	Baik
$40^\circ - 50^\circ$	Kurang baik
$50^\circ$	Buruk

Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir dapat dilihat pada tabel 3.5.

Tabel 3.5 Hubungan antara kecepatan alir dengan sifat alir (Aulton, 2002)

Kecepatan alir (g/detik)	Sifat alir
$> 10$	Mengalir bebas
$4 - 10$	Mudah mengalir
$1,6 - 4$	Sukar mengalir
$< 1,6$	Buruk

b. Penetapan homogenitas kaptopril dalam campuran serbuk

1) Pembuatan larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2

Media disolusi yang digunakan adalah larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 yang dibuat dengan cara : sebanyak 50 mL KCl 0,2 M dimasukkan ke dalam labu ukur 200 mL, selanjutnya ditambahkan 85 mL larutan HCl 0,2 M dan campuran dikocok hingga homogen, selanjutnya ditambahkan aquadest hingga tanda batas (Depkes RI, 2020). Larutan 0,2 M KCl dibuat dengan memasukkan 14,91 g

serbuk KCl dalam labu ukur 1.000 mL, dilarutkan dengan aquadest sampai tanda batas, kemudian dikocok hingga homogen (Depkes RI, 2020).

2) Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan baku induk kaptopril dibuat dengan cara menimbang 100 mg dan 200 mg kaptopril dan dilarutkan dengan HCl 0,1 N hingga 100 mL. Larutan baku induk 1.000 ppm dipipet 10 mL dan larutan baku 2.000 ppm dipipet 20 mL selanjutnya dimasukkan pada labu ukur 100 mL dan ditambahkan dengan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sampai tanda batas, dicampur hingga homogen. Larutan kemudian dipipet 3 mL dimasukkan pada labu ukur 50 mL dan ditambahkan dengan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sampai tanda batas, dicampur hingga homogen. Larutan yang diperoleh mengandung kaptopril 10 µg/mL (10 ppm) diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometri UV-Vis dengan memasukkan larutan 6 ppm tersebut ke dalam kuvet pada panjang gelombang antara 200-400 nm untuk mendapatkan serapan maksimum dari panjang gelombang tersebut (Kusuma dkk., 2010).

3) Pembuatan kurva baku kaptopril dalam larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2

Larutan baku induk 1.000 ppm dan 2.000 ppm dibuat pengenceran sehingga didapatkan larutan dengan konsentrasi 4 ppm, 6 ppm, 10 ppm, 12 ppm, dan 16 ppm. Spektrofotometer digunakan untuk mengukur serapan masing-masing larutan pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva baku dengan memplotkan serapan dengan konsentrasi.

4) Penentuan homogenitas kaptopril dalam campuran serbuk

Sejumlah campuran serbuk yang mengandung  $\pm 25$  mg kaptopril dilarutkan dalam labu ukur 100 mL dengan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 hingga tanda batas dan dikocok sampai larut kemudian larutan disaring. Dipipet 2 mL dari larutan dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL dan ditambahkan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sampai tanda batas, dikocok sampai homogen. Larutan ini mengandung kaptopril  $\pm 10$  µg/mL (10 ppm) dan diamati serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Kurva baku kaptopril digunakan dalam

perhitungan kandungan kaptopril. Replikasi dilakukan sebanyak lima kali. Serbuk dinyatakan homogen apabila memiliki nilai  $CV \leq 6\%$  (Depkes RI, 2020).

Adapun cara untuk menghitung CV menggunakan persamaan (4), yaitu :

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

Keterangan : CV = koefisien variasi

SD = simpangan baku

$\bar{x}$  = rata-rata % recovery

#### 3.4.5 Pencetakan tablet

Campuran serbuk masing-masing formula dikompresi menjadi tablet matriks dengan metode cetak langsung menggunakan pencetak tablet *single punch*. Tablet dicetak dengan bobot 400 mg dan pada umumnya kekerasan tablet yang baik sebesar 4-8 kg (Sulistyaningrum dkk., 2012).

#### 3.4.6 Evaluasi tablet

##### a. Pengujian keseragaman sediaan

Pengujian keseragaman sediaan dilakukan dengan prosedur pengujian keseragaman kandungan, dilakukan dengan cara sebagai berikut : ditimbang 10 tablet satu persatu dan dihitung bobot rata-ratanya. Menghitung jumlah zat aktif dari masing-masing 10 tablet dari hasil penetapan kadar dengan anggapan zat aktif terdistribusi homogen, dengan cara sebagai berikut : diambil sejumlah tertentu serbuk dan ditimbang hingga mengandung  $\pm 25$  mg kaptopril, dimasukkan dalam labu ukur 100 mL dengan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 untuk melarutkan kaptopril. Larutan kemudian disaring dengan kertas saring. Sebanyak 2 mL larutan dipipet ke dalam 50 mL dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Larutan ini mengandung kaptopril  $\pm 10$   $\mu\text{g/mL}$  (10 ppm). Spektrofotometer UV-Vis digunakan untuk mengukur absorbansi larutan pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan sebelumnya. Kadar kaptopril diperoleh dengan memasukan data serapan ke dalam kurva kalibrasi. Persyaratan keseragaman sediaan dipenuhi jika jumlah zat aktif dalam masing-masing 10 tablet ditetapkan dengan cara keragaman kandungan



terletak antara 90-110 % dari jumlah yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif (CV)  $\leq 6\%$  (Pratiwi dan Hadisoewignyo, 2010; Depkes RI, 2020).

b. Pengujian kekerasan tablet

Uji kekerasan tablet dilakukan dengan menggunakan *Pharmeq Hardness Tester* dimana sebuah tablet dijepitkan dengan posisi tegak dan dipastikan tablet tidak bergerak. Mistar ukur digeser dan ditahan agar tidak bergerak dan skala pada alat berada pada angka nol sejajar dengan garis penunjuk. Knop ulir diputar kembali searah jarum jam sampai tablet pecah. Skala yang dinyatakan dalam kilogram dibaca ketika tablet telah pecah. Replikasi dilakukan sebanyak 10 kali dan dihitung rata-ratanya. Kekerasan tablet lepas lambat yang diinginkan antara 4-8 kg dengan harapan tidak akan mempengaruhi pelepasan kaptopril dari sediaan (Sulistyaningrum dkk., 2012; Rad dkk., 2013).

c. Pengujian kerapuhan tablet

Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan alat *Pharmeq Friability Tester* dengan cara sebagai berikut : sebanyak 20 tablet dibersihkan dari serbuk yang menempel. Tablet kemudian ditimbang ( $W_1$ ) dan dimasukkan ke dalam alat uji. Alat dijalankan selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah diputar tablet dikeluarkan dan dibersihkan dari serbuk-serbuk yang menempel lalu ditimbang kembali bobotnya ( $W_2$ ) kemudian dihitung % pengurangan bobotnya atau kerapuhannya menggunakan persamaan (5). Replikasi pengujian kerapuhan dilakukan sebanyak tiga kali. Persyaratan nilai kehilangan bobot yang diperbolehkan adalah  $\leq 1\%$  (Akbar dkk., 2012)

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \dots \dots \dots (5)$$

d. Pengujian kemampuan mengapung tablet dalam cairan lambung tanpa enzim

Uji keterampilan secara *in vitro* ditentukan oleh *floating lag time* dan *floating duration time*. Pengujian dilakukan dengan meletakkan tablet ke dalam *beaker* yang berisi 100 mL HCl 0,1 N pH 1,2 dengan mengatur suhu pengujian  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (Akbar dkk., 2012).



*Floating lag time* merupakan waktu yang diperlukan untuk tablet dapat naik sampai permukaan dan mulai mengapung pada permukaan medium disolusi, sedangkan waktu total mengapung tablet atau waktu bagi tablet tetap konstan dipermukaan media disolusi dicatat sebagai *floating duration time*. *Floating lag time* tablet kaptopril yang diharapkan yaitu antara 10-600 detik dan *floating duration time* tidak kurang dari 12 jam. Tiap formula direplikasi sebanyak 6 kali (Setyorini dkk., 2016).

e. Pengujian *mucoadhesive*

Pengujian *mucoadhesive* dilakukan dengan menggunakan metode *wash off*. Uji *wash off* terhadap tablet kaptopril dilakukan menggunakan alat uji waktu hancur atau *disintegrating tester* dengan cara sebagai berikut : lambung kelinci segar diletakkan dalam dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Lambung kemudian dipotong menjadi bagian kecil berukuran 2x2 cm dan ditempelkan di atas kaca objek berukuran 2x7 cm dengan bantuan lem siano akrilat. Tablet kaptopril dibasahi dengan cairan lambung buatan tanpa enzim (CLB) dan ditempelkan pada jaringan mukosa, kemudian kaca objek dimasukkan ke tabung kaca dan dimasukkan pada alat uji waktu hancur. Alat dihidupkan sehingga bergerak naik turun secara lambat dan teratur (30 kali/menit) dalam media cairan lambung buatan (CLB) dengan suhu diatur  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . tablet diamati apakah masih melekat atau tidak selama  $\pm 1$  jam. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali replikasi untuk masing-masing formula (Sofia dkk., 2007).

Cairan lambung buatan (CLB) tanpa enzim dibuat dengan melarutkan 2 g natrium klorida P dan 7 mL asam hidroklorida P dalam air hingga volume total 1.000 mL dengan pH larutan kurang lebih 1,2 (Depkes RI, 2020).

### 3.5 Analisis Data

#### 3.5.1 Analisis *floating lag time* dan *floating duration time*

Persyaratan waktu yang dibutuhkan tablet untuk mengapung (*floating lag time*) antara 10-600 detik dan durasi keterapungannya (*floating duration time*) dipersyaratkan tidak kurang dari 12 jam (Setyorini dkk., 2016).

### 3.5.2 Analisis uji *mucoadhesive*

Uji *mucoadhesive* tablet dinyatakan sebagai massa atau gaya yang dibutuhkan untuk dapat menarik tablet dari jaringan lambung. Uji *mucoadhesive* metode *wash off* diukur menggunakan alat *disintegrating tester* dan hasil *mucoadhesive* yang diinginkan tablet tetap melekat selama  $\pm 1$  jam dengan harapan tablet dapat melekat cukup kuat pada lapisan mukosa lambung dan tahan terhadap pergerakan cairan dalam lambung.

### 3.5.3 Analisis desain faktorial

Dari data hasil pengujian, diperoleh harga untuk masing-masing respon sehingga dapat dilengkapi persamaan umum  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$  yang menunjukkan hubungan antara faktor (aras) dan respon (*floating lag time*, *floating duration time*, dan uji *mucoadhesive*).

Harga koefisien  $b_0$ ,  $b_1$ ,  $b_2$ ,  $b_{12}$  dapat ditentukan dengan menggunakan rumus  $Y = b_0 + b_1X_A + b_2X_B + b_{12}X_AX_B$ . Hasil perhitungan menggunakan rumus ini dapat dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *design expert*. Pembuatan *contour plot* meliputi *floating lag time*, *floating duration time*, dan uji *mucoadhesive* sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon.

*Contour plot* tersebut kemudian digabungkan menjadi *overlay plot* untuk mengetahui komposisi optimum kombinasi HPMC dan *xanthan gum* yang digunakan sebagai eksipien pada pembuatan tablet lepas lambat kaptopril sistem kombinasi *floating* dan *mucoadhesive*. Besarnya pengaruh masing-masing faktor serta interaksinya juga dimasukkan dalam data yang diperoleh.

## 3.6 Verifikasi formula optimum

### 3.6.1 Verifikasi formula optimum kaptopril

Tujuan dari verifikasi formula optimum adalah untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan antara hasil percobaan dengan hasil prediksi dari desain faktorial. Formula optimum dibuat menggunakan komposisi optimum kombinasi HPMC dan *xanthan gum* hasil analisis desain faktorial. Tablet

formulasi optimum kemudian dilakukan pengujian evaluasi sediaan meliputi *floating lag time*, *floating duration time* dan uji *mucoadhesive*. Hasil uji evaluasi formula optimum kemudian dibandingkan dengan prediksi dari desain faktorial menggunakan pendekatan statistik uji t satu sampel menggunakan IBM SPSS *Statistics* dengan tingkat kepercayaan 95%.

Formula optimum dibuat kembali dan dilakukan evaluasi campuran serbuk terlebih dahulu lalu dicetak menjadi tablet dan dilakukan evaluasi yang meliputi uji disolusi kaptopril dari matriks tablet.

### 3.6.2 Pengujian pelepasan formula optimum

Uji pelepasan formula optimum tablet matriks kaptopril dilakukan menggunakan peralatan tipe II dalam medium larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 dan konstruksi dayung 50 rpm. Prosedur yang dilakukan adalah sebagai berikut : labu disolusi dipasang dan diisi dengan 900 mL larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2. Temperatur dan waktu untuk uji disolusi yaitu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama 8 jam. Tablet matriks dimasukkan dalam labu disolusi setelah suhu stabil, dan alat uji disolusi dijalankan dengan kecepatan 50 rpm (Rad dkk., 2013).

Sampling dilakukan pada waktu 0, 15, 30, 45, 60, 90, 180, 240, 300, 360, 420, dan 480 menit dengan cara mengambil 5 mL larutan media disolusi. Pengujian disolusi dilakukan selama 8 jam diharapkan dapat menunjukkan *Dissolution Efficiency* pada waktu 480 menit ( $DE_{480}$ ). Setiap kali selesai sampling dilakukan penambahan larutan media dapar HCl 0,1 N pH 1,2 baru sebanyak 5 mL. Sampel yang telah diambil kemudian disaring dengan kertas saring. Kadar kaptopril diukur serapannya menggunakan spektrofotometer dan membandingkannya dengan kurva baku. Profil pelepasan kaptopril dari tablet matriks dengan memplotkan jumlah kaptopril yang dilepaskan (%) terhadap waktu (Sumargo dan Hadisoewignyo, 2011). Nilai *Dissolution Efficiency* (DE) yang diperoleh bergantung pada bentuk kurva yang merupakan gambaran dari kinetika pelarutan suatu zat yang tepat.

### 3.6.3 Analisis kinetika pelepasan kaptopril

Dilakukan analisis kinetika pelepasan untuk formula optimum dengan menggunakan persamaan orde nol, persamaan orde satu, persamaan *Higuchi* dan persamaan *Korsmeyer-Peppas*.

#### 1. Analisis pelepasan orde nol

Analisa kinetika pelepasan orde nol dilakukan dengan menggunakan persamaan 6 :

$$M_t = M_0 - K_0t \dots \dots \dots (6)$$

$M_t$  adalah jumlah sisa obat yang tidak dilepaskan pada waktu  $t$ ,  $M_0$  adalah jumlah obat yang dilepaskan pada saat  $t = 0$ , dan  $K_0$  adalah konstanta laju pelepasan. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan orde nol dengan cara memplotkan jumlah pelepasan terhadap waktu.

#### 2. Analisis kinetika pelepasan orde satu

Analisis kinetika pelepasan orde satu dilakukan dengan menggunakan persamaan 7 :

$$\ln M = \ln M_0 - K_1t \dots \dots \dots (7)$$

$M$  adalah jumlah obat yang tidak dilepaskan pada waktu  $t$ ,  $M_0$  adalah jumlah obat yang tidak dilepaskan pada saat  $t = 0$ , dan  $K_1$  adalah konstanta laju pelepasan. Persamaan garis linear dapat dibentuk untuk pelepasan orde satu dengan menggunakan persamaan diatas, yaitu dengan cara memplotkan  $\ln$  obat yang terlepas terhadap waktu.

### 3. Analisis kinetika pelepasan model *Higuchi*

Analisis kinetika pelepasan model *Higuchi* dilakukan dengan menggunakan persamaan 8 :

$$Q = K_s \sqrt{t} \dots \dots \dots (8)$$

Q adalah (100-M),  $K_s$  adalah konstanta dan t adalah waktu. Untuk mendapatkan persamaan pelepasan dari pelepasan model *Higuchi* dilakukan dengan cara memplotkan jumlah pelepasan vs akar dari waktu.

### 4. Persamaan *Korsmeyer-Peppas*

Analisis pelepasan model *Korsmeyer-Peppas* dilakukan dengan menggunakan persamaan 9 :

$$F = (M_t/M) = K_m \cdot t^n \dots \dots \dots (9)$$

F adalah fraksi pelepasan obat pada waktu t,  $M_t$  adalah pelepasan obat pada waktu t,  $K_m$  adalah konstanta pelepasan yang berdasar pada geometri bentuk sediaan, dan n adalah eksponen difusi yang menunjukkan mekanisme pelepasan obat. Harga  $n = 0,45$  menunjukkan pelepasan obat mengikuti difusi *fickian*,  $0,45 < n < 0,89$  mengikuti difusi *non fickian*,  $n = 0,89$  mengikuti *case-II transport*, dan  $n > 0,89$  mengikuti *super case-II transport*. Untuk mendapatkan persamaan pelepasan dari model *Korsmeyer-Peppas* dilakukan dengan cara memplotkan log jumlah pelepasan obat terhadap log waktu. Harga n merupakan *slope* dari persamaan regresi yang diperoleh.

Dari keempat persamaan yang dihasilkan, persamaan dengan nilai  $r^2$  paling besar menunjukkan kinetika pelepasan yang paling sesuai (Basak dkk., 2008; Abed dkk., 2011; Siddam dkk., 2016).