

Optimasi formula tablet lepas lambat kaptopril menggunakan metode desain faktorial

Optimization of formula sustained release captopril tablet using factorial design method

Melinda Pratiwi dan Lannie Hadisoewignyo*)

Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

Abstrak

Kaptopril merupakan salah satu obat yang sering digunakan dalam pengobatan hipertensi dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari, karena itu kaptopril perlu diformulasikan dalam bentuk lepas lambat serta dicari formula optimumnya. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kedua faktor dan interaksinya, yaitu perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* pada tingkat 1:1 dan 4:1 serta konsentrasi asam tartrat pada tingkat 0% dan 5% terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan obat, *floating lag time*. Selain itu, dicari formula optimum yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol. Berdasarkan program optimasi *Design Expert* diperoleh formula optimum menggunakan kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* 3,75:1 dan konsentrasi asam tartrat 4,5% akan menghasilkan respon kekerasan 12,02 Kp, kerapuhan 0,47 %, *floating lag time* 0,32 menit, dan konstanta laju disolusi 0,05 mg/menit. Hasil yang diperoleh menyimpulkan bahwa faktor kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* dapat meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, mempercepat *floating lag time*, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Faktor asam tartrat dapat menurunkan kekerasan tablet, meningkatkan kerapuhan tablet, mempercepat *floating lag time*, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Interaksi kedua faktor menurunkan kekerasan tablet, meningkatkan kerapuhan tablet, memperlambat *floating lag time*, dan memperbesar laju disolusi.

Kata kunci: kaptopril, HPMC K4M, *xanthan gum*, asam tartrat, *factorial design*

Abstract

Captopril is one of the most frequently used medicine in the treatment of hypertension with repeatedly used frequency in a day. Therefore captopril should be formulated in the form of sustained release and find the optimum formula. The purpose of this study was to determine the influence of both factors and their interactions, which are the ratio of polymer HPMC K4M - *xanthan gum* factor at the level of 1:1 and 4:1 and the concentration of tartaric acid at levels of 0% and 5% on physical properties of tablets, drug release, floating lag time. Furthermore, find the optimum formula that meets the requirements and produce tablets with drug release pattern according to zero order kinetics. Based on *Design Expert* optimization program was obtained the optimum formula using a combination of polymer HPMC K4M - *xanthan gum* ratio 3.75:1 and concentration of of tartaric acid 4.5% would be result the hardness resons 12.02 Kp the friability 0.47%, the floating lag time 0.32 minutes, and the rate of dissolution 0.05 mg/min. The results show that combination of factors polymer HPMC K4M - *xanthan gum* ratio can increase the tablet hardness, lower tablet friability, accelerate the floating lag time, and increase the rate of dissolution. Tartaric acid can decrease the tablet hardness, increase the friability, accelerate the floating lag time, and increase the rate of

dissolution. Interaction of both can reduce the tablet hardness, increase the tablet friability, slow floating lag time, and increase the rate of dissolution.

Key words: captopril, HPMC K4M, xanthan gum, tartaric acid, factorial design

Pendahuluan

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE inhibitor) yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena efektifitas yang baik dan toksisitasnya yang rendah (Kadin, 1982). Kaptopril mempunyai waktu paruh biologis satu sampai tiga jam dengan dosis sekali pakai 12,5-25 mg dua sampai tiga kali sehari, dosis maksimum 150 mg sehari. Kaptopril mudah larut dalam air dan mudah teroksidasi pada pH usus, sehingga perlu diperhatikan strategi pengembangan tablet kaptopril lepas lambat yang cukup kuat menahan pelepasan obat dan dapat bertahan dalam lambung dalam waktu yang cukup lama, karena itu sediaan lepas lambat dari kaptopril dianggap dapat memberikan manfaat yaitu dapat mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga kepatuhan pasien dapat ditingkatkan, keefektifan pengobatan dapat tercapai, dan mengurangi efek samping (Seta *et al.*, 1988).

Dalam penelitian ini, sediaan lepas lambat yang dibuat adalah sediaan lepas lambat dengan sistem matriks hidrofilik, menggunakan HPMC K4M dan *xanthan gum* dengan perbandingan yang akan ditetapkan (Kavitha *et al.*, 2010; Sandip, 2009). Untuk sediaan tablet lepas lambat dengan sistem *floating effervescent* maka dibutuhkan bahan yang dapat menghasilkan gas, sehingga dapat memberikan kemampuan untuk mengapung. Hal ini dapat diberikan dengan penggabungan natrium bikarbonat dengan atau tanpa asam tartrat.

Pada penelitian ini akan dilakukan optimasi dengan perbandingan proporsi campuran HPMC K4M - *xanthan gum* dengan kombinasi 1:1 dan 4:1 sebagai matriks tablet lepas lambat kaptopril dan konsentrasi asam tartrat (0% dan 5 %) dengan menggunakan metode desain faktorial (Rao *et al.*, 2009)

Metodologi

Alat

Mesin cetak tablet *single punch* (model TDT, Shanghai, China); hardness tester (Erweka TBH-220, Germany); friability tester (Erweka tipe TA-3,

Germany); dissolution tester (Erweka tipe DT-70, Germany); spektrofotometer UV-VIS (Hitachi tipe U-1100, Jepang); moisture balance analysis (Sartorius MA-30, Germany); timbangan analitis (Sartorius tipe AL-500, Germany).

Bahan

Kaptopril (Kunze Indopharm bv, Den Haag, Holland), HPMC K4M (Merchant, Singapore), *xanthan gum* (Degussa, Germany), asam tartrat, natrium bikarbonat, PVP K-30 (Nanhang Industrial Co., Ltd., China), talk (Sun Plan Development Ltd., China), magnesium stearat (Peter Greven, Venlo), kalsium sulfat (Sigma Aldrich).

Jalan Penelitian

Penentuan Formula

Pada penelitian ini digunakan metode *factorial design* dengan dua faktor (kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* dan konsentrasi asam tartrat) dan dua tingkat (perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum*: tingkat rendah = 1:1, tingkat tinggi = 4:1; konsentrasi asam tartrat: tingkat rendah = 0%, tingkat tinggi = 5%).

Pembuatan Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Tablet lepas lambat kaptopril dibuat dengan metode granulasi basah, dengan komposisi formula tercantum pada Tabel I. Bahan aktif (kaptopril) dicampur dengan kombinasi matriks (HPMC K4M-*xanthan gum*), kalsium sulfat, dan PVP K-30, kemudian ditambahkan alkohol 96% sampai terbentuk massa granul, diayak dengan pengayak *mesh* 16 dan dikeringkan dengan oven pada suhu 50 °C hingga kelembaban granul antara 3-5%. Granul kering diayak lagi dengan pengayak *mesh* 18 dan ditambahkan fase luar, yaitu asam tartrat, natrium bikarbonat, magnesium stearat, dan talk. Setelah itu dilakukan pengujian mutu granul. Campuran dicetak dengan bobot 300 mg per tablet. Pentabletan dilakukan dengan tekanan kompresi yang sama pada semua formula, kemudian dilakukan uji mutu tablet.

Karakterisasi granul

Sifat alir granul ditentukan dengan menetapkan nilai waktu alir, sudut diam, dan Carr's index. Waktu alir granul ditentukan dengan cara menimbang 100 gram granul, kemudian dimasukkan ke dalam corong, dan dihitung waktu yang diperlukan granul untuk melewati corong tersebut.

Sudut diam granul ditentukan dengan cara menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam corong dan bagian bawah corong ditutup. Granul

dibiarkan mengalir melalui corong, kemudian sudut diamnya dihitung dari gundukan berbentuk kerucut dengan rumus sebagai berikut: (Voigt, 1995)

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r} \dots\dots\dots(1)$$

α adalah sudut diam, h adalah tinggi kerucut (cm), r adalah jari-jari kerucut (cm).

Carr's index ditentukan dengan cara mengisikan bahan yang akan diuji ke dalam gelas ukur volume 100 mL, setelah itu dengan menggunakan *motorized tapping device* dilakukan penghentakan sebanyak 500 kali, dan diamati volume akhir serbuk.

$$\text{Carr's index} = \frac{P_{\text{tapped}} - P_{\text{bulk}}}{P_{\text{tapped}}} \times 100\% \dots\dots(2)$$

Karakterisasi tablet

Keseragaman sediaan ditentukan menurut persyaratan yang ada pada Farmakope Indonesia IV (Anonim,1995).

Kekerasan tablet ditentukan dengan cara tablet diletakkan pada alat *hardness tester* dengan skala awal 0, alat dijalankan sampai tablet pecah, skala pada alat dibaca pada saat tablet pecah dan nilai yang diperoleh menyatakan kekerasan tablet dalam Kp (Kilopound).

Kerapuhan tablet ditentukan dengan cara membebasdebutkan dua puluh tablet kemudian ditimbang (W_0), dimasukkan dalam *friabilation tester*, dan diputar selama empat menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dibebasdebutkan lagi dan ditimbang (W). Dihitung selisih beratnya dalam persen.

$$\text{Kerapuhan (\%)} = \frac{W_0 - W}{W_0} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

Penetapan Kadar Kaptopril dalam Tablet

Diambil 20 tablet kaptopril secara acak, ditimbang satu persatu 10 tablet dari 20 tablet, dihitung bobot rata-ratanya dan digerus sampai halus. Ditimbang seksama serbuk 300 mg yang setara dengan 50 mg kaptopril, kemudian dilarutkan dalam larutan HCl 0,1 N. Larutan dimasukkan dalam labu takar 100 mL, ditambahkan larutan HCl 0,1N sampai garis tanda dan dikocok. Larutan tersebut disaring dengan kertas *whatman* nomor 40, filtrat pertama dibuang. Filtrat selanjutnya ditampung, dipipet 0,18 mL kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 10 mL, ditambahkan larutan HCl 0,1 N sampai garis tanda. Kemudian di pipet 2 mL ke dalam tabung reaksi ditambahkan 2 mL larutan FeCl_3 dan 1 mL larutan K_3FeCN_6 . Dilakukan pengamatan serapan pada pengamatan panjang gelombang serapan maksimum dengan larutan 2 mL

larutan HCl 0,1N, 2 mL larutan FeCl_3 , 1 mL larutan K_3FeCN_6 sebagai blanko.

Uji Floating Lag Time

Tablet dimasukkan di dalam *beaker glass* yang berisi larutan HCl 100 ml pH 1,0. Diamati sifat pengembangan dan pengapungan tablet selama ± 2 menit.

Uji Disolusi

Uji pelepasan obat dari matriks dilakukan dengan menggunakan alat disolusi model apparatus II USP yaitu model "paddle". Tablet dimasukkan ke dalam labu yang berisi larutan HCl pH 1,0 sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah $2,5 \pm 0,2$ cm dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan 50 putaran per menit. Suhu medium dijaga konstan $37 \pm 0,5$ °C dan volume medium disolusi adalah 900 mL. Sampel obat yang terlepas ke dalam medium diambil pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Setiap pengambilan sampel (5 ml), diganti dengan medium yang baru dengan volume yang sama dengan yang diambil sehingga volume medium selalu konstan. Lokasi pengambilan sampel pada medium adalah pada daerah di tengah antara permukaan medium dengan permukaan atas dayung dan jarak tidak kurang dari 1 cm dari dinding labu. Tiap sampel yang diambil dari medium disolusi diperiksa serapannya dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum.

Hasil dan Pembahasan

Karakterisasi Granul

Hasil uji waktu alir granul, sudut diam, dan indeks kompresibilitas (Tabel II) memenuhi persyaratan. Hal ini menunjukkan bahwa granul dari keempat formula memiliki sifat alir yang baik, granul dapat mengalir dengan baik saat memasuki ruang cetak pada proses kompresi tablet sehingga akan diperoleh keseragaman dalam pengisian yang akan menjamin keseragaman kandungan.

Karakterisasi Tablet

Hasil Uji Keseragaman Sediaan

Uji keseragaman sediaan menurut Farmakope Indonesia IV meliputi uji keragaman bobot dan uji keseragaman kandungan. Semua formula di atas memenuhi persyaratan keragaman bobot dan keseragaman kandungan (Tabel III), yaitu jumlah zat aktif terletak antara 85-115% dan simpangan baku relatif kurang dari 6,0% (Anonim, 1995).

Tabel I. Formula tablet lepas lambat kaptopril

Bahan	Jumlah Bahan dalam Formula (mg)			
	FA	FB	FC	FD
Kaptopril	50	50	50	50
HPMC K4M	45	45	72	72
Xanthan gum	45	45	18	18
Kalsium sulfat	85	70	85	70
Asam tartrat	0	15	0	15
Natrium bikarbonat	30	30	30	30
PVP K-30	30	30	30	30
Talk	12	12	12	12
Magnesium stearat	3	3	3	3
Total bobot tablet	300	300	300	300

Tabel II. Karakterisasi granul kaptopril

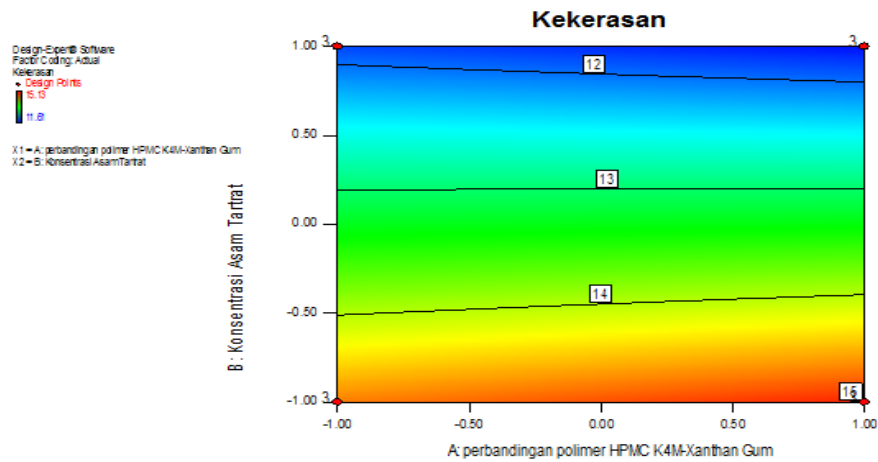
Mutu fisik	F I	F II	F III	F IV
Kadar air (MC) (%)	3,32 ± 0,08	3,53 ± 0,05	3,41 ± 0,03	3,47 ± 0,15
Waktu alir (detik)	4,53 ± 0,06	4,83 ± 0,06	4,53 ± 0,06	4,80 ± 0,10
Sudut diam (derajat)	28,39 ± 0,33	29,58 ± 0,21	30,53 ± 0,17	29,99 ± 0,10
Carr's Index (persen)	11,04 ± 0,12	10,68 ± 0,58	10,66 ± 0,58	11,66 ± 0,58

Tabel III. Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet

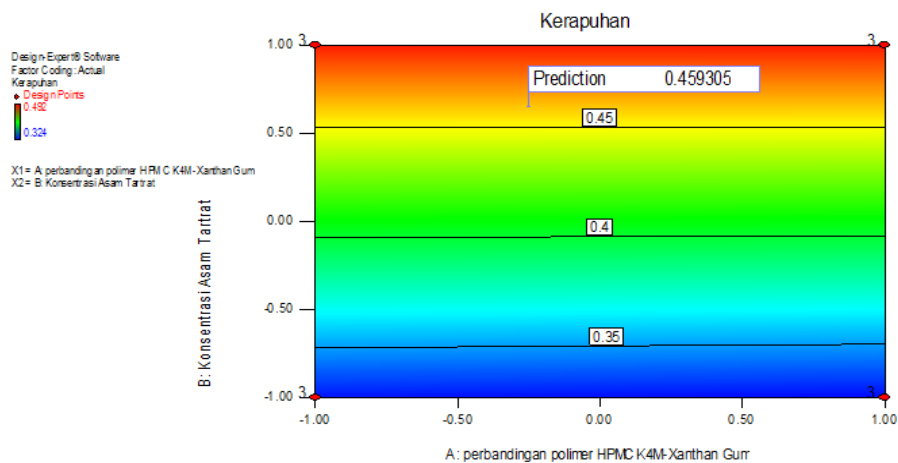
Formula	Keseragaman Kandungan Tablet
A	101,14 ± 1,04
B	100,69 ± 0,93
C	100,96 ± 0,62
D	100,06 ± 1,01

Tabel IV . Hasil Uji Kekerasan Tablet

Formula	Kekerasan Tablet Kaptopril (Kp)
A	14,70 ± 0,08
B	11,84 ± 0,24
C	15,01 ± 0,15
D	11,67 ± 0,05



Gambar 1. Contour plot kekerasan tablet kaptopril



Gambar 2. Contour plot kerapuhan tablet kaptopril

Hasil Uji Kekerasan Tablet

Uji ini dilakukan untuk menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan, guncangan maupun pengikisan selama proses produksi, pengemasan transportasi ataupun distribusi. Kekerasan tablet lepas lambat yang baik mempunyai kekerasan minimum 10 – 20 kgf (Tabel IV) (Parrott, 1971).

Persamaan yang terkait dengan respon kekerasan tablet yaitu:

$$Y = 13,31 + 0,032 X_a - 1,55 X_b - 0,13 X_a X_b \dots \dots \dots (4)$$

Y adalah respon kekerasan tablet, X_a adalah tingkat faktor rasio polimer HPMC K4M - xanthan gum dan X_b adalah tingkat faktor

konsentrasi asam tartrat. Dari persamaan yang diperoleh, asam tartrat merupakan komponen yang paling dominan mempengaruhi kekerasan tablet dengan nilai koefisien -1,55. Semakin besar proporsi asam tartrat maka kekerasan tablet akan menurun karena sifat higroskopis yang dimiliki oleh asam tartrat. Interaksi asam tartrat dan rasio polimer memberikan pengaruh negatif yang ditandai dengan nilai koefisien -0,13, yaitu menurunkan kekerasan tablet kaptopril. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada kekerasan tablet antar formula dengan $F_{hitung} = 717,9 > F_{0,05} = 3,59$.

Tabel V. Hasil uji kerapuhan tablet

Formula	Kerapuhan Tablet Kaptopril (persen)
A	0,328 ± 0,00
B	0,487 ± 0,00
C	0,325 ± 0,00
D	0,488 ± 0,00

Tabel VI. Hasil uji penetapan kadar kaptopril dalam tablet

Formula	Hasil Penetapan Kadar (persen)
A	101,04 ± 0,42
B	101,93 ± 0,44
C	101,84 ± 0,29
D	101,86 ± 1,61

Tabel VII. Hasil uji *Floating Lag Time*

Formula	<i>Floating Lag Time</i> (menit)
A	1,54 ± 0,05
B	0,67 ± 0,05
C	0,35 ± 0,005
D	0,24 ± 0,03

Tabel VIII. Persen obat terlepas dari tablet lepas lambat kaptopril

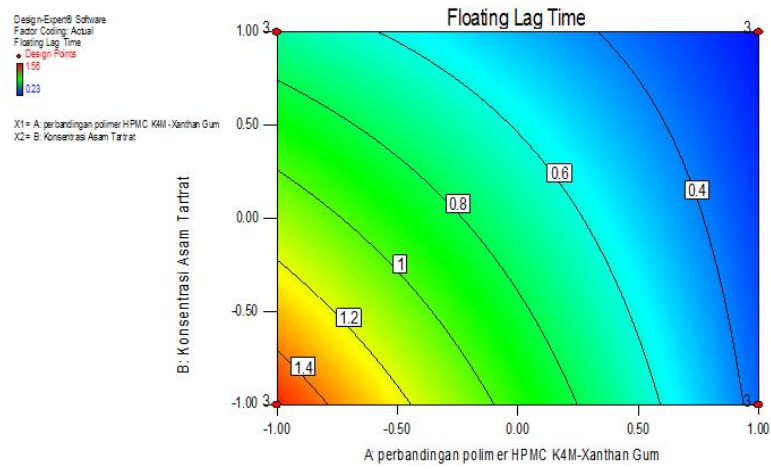
Waktu (menit)	Persen Obat terlepas			
	Formula A (n=3)	Formula B (n=3)	Formula C (n=3)	Formula D (n=3)
30	32,92 ± 0,20	43,95 ± 0,82	39,57 ± 0,50	63,32 ± 2,54
60	33,85 ± 0,48	45,80 ± 0,07	40,69 ± 1,34	64,89 ± 1,91
90	35,54 ± 0,26	49,51 ± 1,45	42,35 ± 1,75	67,34 ± 2,49
120	37,36 ± 0,54	60,07 ± 0,81	43,86 ± 1,14	70,33 ± 3,78
180	45,89 ± 0,91	61,54 ± 0,60	46,55 ± 0,63	77,03 ± 1,50
240	48,18 ± 0,54	63,64 ± 0,52	49,38 ± 0,68	79,87 ± 0,77
300	49,55 ± 0,30	65,54 ± 0,64	53,56 ± 0,98	90,99 ± 1,26
360	50,91 ± 0,43	67,40 ± 0,37	57,76 ± 0,30	96,03 ± 0,90

Keterangan: n = jumlah replikasi

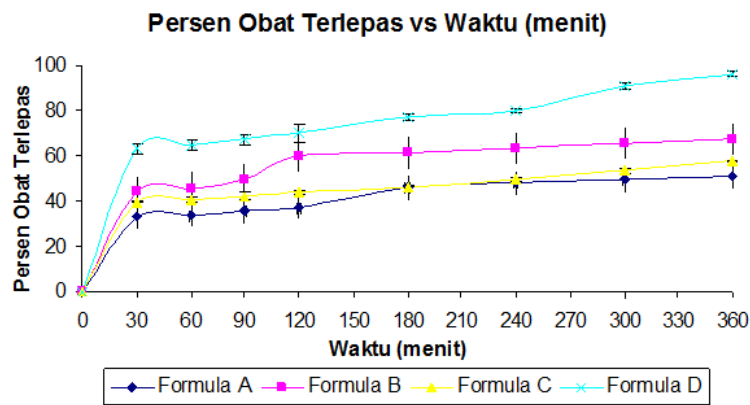
Contour plot kekerasan tablet kaptopril (Gambar 1) menggambarkan data kekerasan tablet hasil penelitian, dengan sumbu x adalah perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* dan sumbu y adalah persen asam tartrat. Dengan adanya *contour plot*, dapat diketahui proporsi asam tartrat dan perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* yang diperlukan untuk menghasilkan kekerasan tablet yang diinginkan.

Hasil Uji Kerapuhan Tablet

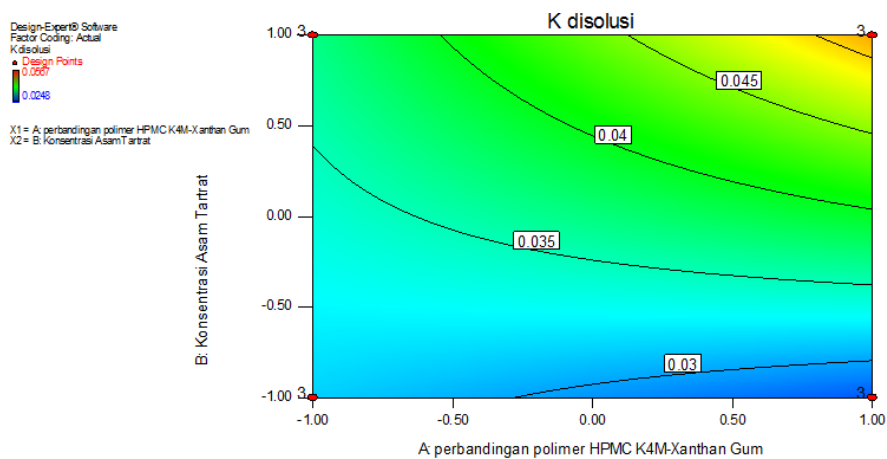
Kerapuhan menggambarkan kekuatan tablet yang berhubungan dengan kekuatan ikatan partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet. Hasil uji kerapuhan tablet terlihat pada Tabel V. Kerapuhan tablet memenuhi syarat bila kurang dari 0,8% (Voigt, 1995).



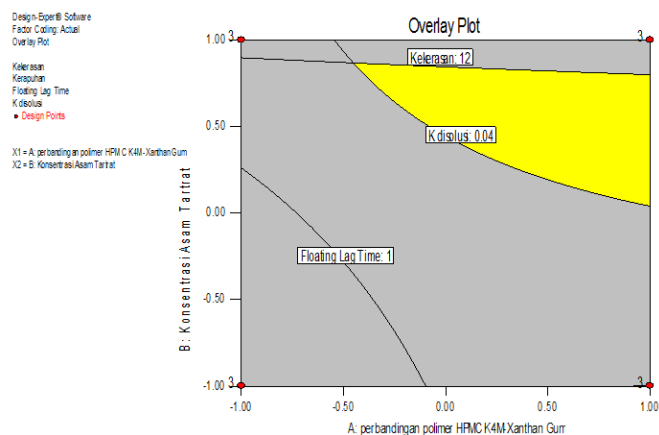
Gambar 4. Contour plot floating lag time tablet kaptopril.



Gambar 5. Profil pelepasan tablet lepas lambat kaptopril.



Gambar 6. Contour plot konstanta laju disolusi tablet kaptopril.



Gambar 7. *Superimposed Contour plot* tablet kaptopril.

Tabel IX. Tabel pelepasan obat

Model Pelepasan Obat	Parameter	FA	FB	FC	FD
Orde nol	k	0,0314	0,0366	0,02875	0,0515
	r	0,9637	0,9151	0,9895	0,9857
Orde satu	k	-0,0008	-0,0045	-0,0011	-0,0063
	r	0,9679	0,9426	0,976	0,9309
Higuchi	r	0,9716	0,9508	0,9677	0,9627
	k	0,7901	0,9498	0,6725	1,2560
Weibull	b	0,2702	0,295	0,2075	0,433
	td	1344,82	227,48	1263,83	51,37
	r	0,9509	0,9610	0,9178	0,8740
Korsmeyer-Peppas	n	0,2045	0,1916	0,148	0,1697
	k	0,1428	0,1997	0,2272	0,187
	r	0,9670	0,9591	0,9351	0,9290

Tabel X. Persyaratan yang Ditentukan Untuk Mendapatkan Area Optimum

Respon	Batas bawah	Batas atas	Satuan
Kekerasan	12	15	Kp
Kerapuhan	0,3	0,5	%
<i>floating lag time</i>	0,2	1	menit
k disolusi	0,04	0,06	mg/menit

Persamaan yang terkait dengan respon kerapuhan tablet yaitu:

$$Y = 0,41 - 4,167 \times 10^{-4} X_a + 0,081 X_b + 5,833 \times 10^{-4} X_a X_b \dots\dots\dots(5)$$

Y adalah respon kerapuhan tablet, X_a adalah tingkat faktor rasio polimer HPMC K4M - *xanthan gum* dan X_b adalah tingkat faktor konsentrasi asam tartrat.

Dari persamaan yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa asam tartrat memberikan pengaruh positif terhadap kerapuhan tablet yang ditandai dengan nilai koefisien + 0,081 yaitu meningkatkan kerapuhan tablet kaptopril, karena semakin besar proporsi asam tartrat maka pengaruh sifat higroskopisitas asam tartrat juga semakin nampak, dimana ikatan antar granul akan semakin lemah.

Tabel XI. Kombinasi tingkat pada daerah terpilih beserta respon teoritisnya untuk berbagai parameter

Faktor	Tingkat	Kekerasan (Kp)	Kerapuhan (Persen)	floating lag time (menit)	k disolusi (mg/menit)
1. Perbandingan kombinasi polimer HPMC K4M <i>xanthan gum</i>	0,8	12,02	0,47	0,32	0,05
2. Konsentrasi asam tartrat	0,8				

Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada kerapuhan tablet antar formula dengan $F_{hitung} = 5002,1 > F_{0,05} = 3,59$.

Contour plot kerapuhan tablet kaptopril (Gambar 2) menggambarkan data kerapuhan tablet hasil penelitian, dengan sumbu x adalah perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* dan sumbu y adalah persen asam tartrat. Seluruh bagian diagram *contour plot* memenuhi syarat kerapuhan tablet. Hal ini menunjukkan bahwa seluruh bagian diagram *contour plot* dapat digunakan untuk menentukan formula optimum.

Hasil Uji Penetapan Kadar Kaptopril dalam Tablet

Semua formula di atas memenuhi persyaratan penetapan kadar dimana tablet lepas lambat kaptopril mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102% dari yang tertera pada etiket (Anonim, 1995). Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kadar antar formula dengan $F_{hitung} < F_{0,05}$

Hasil Uji Floating Lag time

Hasil uji *floating lag time* (Tabel VII) menunjukkan bahwa masing-masing formula memenuhi persyaratan *floating lag time* yaitu kurang dari 2 menit. Uji *floating lag time* ini dimaksudkan untuk mengetahui kecepatan mengapung tablet terhadap medium HCl pH 1,0 sesuai dengan yang diharapkan yaitu cepat mengapung dalam lambung. *Floating lag time* pada tiap formula tidak sama karena konsentrasi asam tartrat dan rasio polimer yang digunakan pada tiap formula tidak sama.

Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna pada uji *floating lag time* antar formula dengan $F_{hitung} = 717,9 > F_{0,05} = 3,59$.

Persamaan yang terkait dengan respon *floating lag time* tablet yaitu:

$$Y = 0,71 - 0,40 X_a - 0,235 X_b + 0,18 X_a X_b, \dots (6)$$

Y adalah respon *floating lag time*, X_a adalah tingkat faktor perbandingan rasio polimer HPMC K4M - *xanthan gum* dan X_b adalah tingkat faktor konsentrasi asam tartrat. Berdasarkan persamaan (6), faktor rasio polimer memberikan pengaruh yang negatif yaitu mempercepat *floating lag time*, hal ini disebabkan karena semakin cepat daya mengembang polimer maka akan semakin cepat tablet itu mengapung. Faktor konsentrasi asam tartrat juga memberikan pengaruh negatif yang ditandai dengan nilai koefisien -0,235, yaitu mempercepat *floating lag time* tablet kaptopril karena asam tartrat berfungsi sebagai komponen effervesen tablet. Faktor interaksi asam tartrat dan rasio polimer HPMC K4M - *xanthan gum* memberikan pengaruh positif terhadap *floating lag time* yang ditandai dengan nilai koefisien + 0,18, yaitu memperlambat *floating lag time* tablet kaptopril. Berdasarkan persamaan (6) diperoleh dapat dibuat suatu *contour plot* sebagai berikut

Contour plot floating lag time tablet kaptopril (Gambar 4) menggambarkan data *floating lag time* tablet hasil penelitian, dengan sumbu x adalah perbandingan polimer HPMC K4M-*xanthan gum* dan sumbu y adalah persen asam tartrat. Seluruh bagian diagram *contour plot* memenuhi syarat *floating lag time*. Hal ini

menunjukkan bahwa seluruh bagian diagram *contour plot* dapat digunakan untuk menentukan formula optimum.

Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Interpretasi terhadap data disolusi (Tabel VIII) dapat dilakukan dengan mengamati profil disolusi kaptopril pada masing-masing formula. Profil disolusi dibuat dengan memplotkan persen kaptopril yang terlepas *versus* waktu dalam menit (Gambar 5). Proses pelepasan obat yang paling lambat adalah formula A, dengan perbandingan HPMC K4M - *xanthan gum* 1:1 (b/b). Hal ini menunjukkan bahwa *xanthan gum* yang bersifat anionik akan lebih memperlambat pelepasan bila dikombinasi dengan HPMC K4M karena *xanthan gum* dapat memperkecil pelepasan awal yang terjadi, hal ini disebabkan *xanthan gum* lebih mudah terhidrasi dalam air dibandingkan dengan HPMC K4M.

Mekanisme pelepasan obat ditentukan berdasarkan koefisien korelasi dari persamaan Higuchi, yaitu persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlepas *versus* akar waktu (Higuchi, 1963) dan persamaan orde nol (persamaan garis lurus antara jumlah obat yang terlepas *versus* waktu). Lapidus dan Lordi (1968) menyatakan bahwa hubungan antara jumlah obat lepas dan waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara jumlah obat lepas dan akar waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks. Mekanisme pelepasan obat juga ditinjau dari nilai n yang diperoleh dari persamaan Korsmeyer-Peppas, yaitu nilai eksponensial difusi. Pada semua formula A menunjukkan bahwa keempat formula tersebut mengikuti mekanisme transpor difusi non Fickian (*anomalous diffusion*) yang mana merupakan kombinasi mekanisme difusi dan erosi. Pada Tabel IX memperlihatkan bahwa kedua mekanisme seperti yang dikemukakan oleh Lapidus dan Lordi berlaku untuk pelepasan kaptopril dalam medium HCl pH 1,0 pada semua formula; dengan mekanisme yang dominan untuk formula A dan formula B adalah difusi, sedangkan untuk formula C dan D adalah erosi.

Berdasarkan model disolusi Weibull (Langenbucher, 1972), didapatkan nilai b yang

lebih kecil satu, yang berarti kurva disolusi cenderung berbentuk eksponensial, menandakan tidak adanya pelepasan awal yang lambat atau *lag time*. Selain itu, nilai T_d menunjukkan bahwa formula A dan C, yang menggunakan ratio polimer

Persamaan yang terkait dengan respon k disolusi tablet yaitu:

$$Y = 0,037 + 2,767 \times 10^{-3} X_a + 7,3 \times 10^{-3} X_b + 4,683 \times 10^{-3} X_a X_b \dots \dots \dots (7)$$

Y adalah respon konstanta laju disolusi, X_a adalah tingkat faktor perbandingan rasio polimer HPMC K4M - *xanthan gum* dan X_b adalah tingkat faktor konsentrasi asam tartrat.

Dari persamaan yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa konsentrasi asam tartrat memberikan pengaruh paling dominan terhadap konstanta laju disolusi tablet yang ditandai dengan nilai koefisien $+ 7,3 \times 10^{-3}$, yaitu memperbesar konstanta laju disolusi tablet kaptopril, karena semakin besar proporsi asam tartrat dalam tablet lepas lambat kaptopril akan mempercepat reaksi effervesen, sehingga memperbesar jumlah obat yang terlepas.

Contour plot laju disolusi tablet kaptopril (Gambar 6) menggambarkan data laju disolusi tablet hasil penelitian, dengan sumbu x adalah perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* dan sumbu y adalah konsentrasi asam tartrat.

Untuk mencari formula optimum maka dibuat *superimposed contour plot* dengan menggabungkan masing-masing *contour plot*. Berdasarkan Gambar 7 diketahui bahwa daerah berwarna kuning menggambarkan prediksi daerah optimum formula tablet kaptopril dengan respon yang diinginkan.

Dari data di atas, berdasarkan program *Design Expert* dipilih satu titik yang menunjukkan formula optimum dengan prediksi hasil secara teoritis. Titik yang terpilih adalah titik dengan perbandingan polimer HPMC K4M-*xanthan gum* pada tingkat 0,80 (setara dengan 3,75 : 1) dan konsentrasi asam tartrat pada level 0,80 (setara dengan 4,5%). Pada titik tersebut diperoleh kekerasan sebesar 12,02 Kp, kerapuhan sebesar 0,47 %, *floating lag time* sebesar 0,32 menit, dan konstanta laju disolusi 0,05 mg/menit.

Kesimpulan

Formula optimum tablet kaptopril dapat diperoleh dengan kombinasi asam tartrat 4,5% dan kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M – *xanthan gum* 3,75:1 yang memiliki sifat fisik tablet dan disolusi yang memenuhi persyaratan, yaitu kekerasan tablet 12,02 Kp, kerapuhan tablet 0,47%, *floating lag time* 0,32 menit, dan konstanta laju disolusi 0,05 mg/menit. Asam tartrat sebagai bahan *efferecent* tablet berpengaruh secara signifikan terhadap sifat fisik tablet dan konstanta laju disolusi tablet lepas lambat kaptopril. Asam tartrat menurunkan kekerasan tablet, meningkatkan

kerapuhan tablet, mempercepat *floating lag time*, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Sedangkan kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M–*xanthan gum* meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, mempercepat *floating lag time*, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Interaksi konsentrasi asam tartrat dan kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M–*xanthan gum* memberikan pengaruh menurunkan kekerasan tablet, meningkatkan kerapuhan tablet, memperlambat *floating lag time*, dan memperbesar konstanta laju disolusi.

Daftar Pustaka

- Anonim, 1979, Farmakope Indonesia, Ed. III. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1995, Farmakope Indonesia, Ed. IV. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Banker, G.S. and Anderson, N.R., 1986, Tablets, in: Lachman, L. Lieberman, H.A., and Kanig, J.L. *The Theory and Practise of Industrial Phar.*, 3rd Edition, Marcel Dekker Inc., New York.
- Higuchi, T., 1963, Mechanism of Sustained Release Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Disperse in Solid Matrices, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1149.
- Kadin, H., 1982, Captopril in Analytical Profiles of Drug Substances Volume 11.: *Academic Press*, New York.
- Kavitha, K., Puneeth, K.P., and Tamizh, M.T., 2010, Development and Evaluation of Rosiglitazone Maleat Floating Tablets, *Int. J. of Applied Pharmaceutics*, 2 (2): 6-10.
- Langenbucher, F., 1972, Linearization of Dissolution Rate Curve by Weibull Distribution, *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 979-981.
- Lapidus, H. and Lordi, N.G., 1968, Drug release from compressed hydrophilic matrices, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1292-1301.
- Parrott, E.L., 1971, Pharmaceutical Technology: Fundamental Pharmaceutics, *Burgess Publishing Company*, Minneapolis.
- Rao, B.P., Kottan, N.A., Snehith, V.S., Ramesh, C., 2009, Development of Gastro Retentive Drug Delivery System of Cephalexin by using Factorial Design, *Ars Pharm*, India, 8-22.
- Sandip, B., Tiwari, and Ali, R., 2009, Applications of Complimentary Polymers in HPMC Hydrophilic Extended Release Matrices, *Drug Delivery Technology*, 9 (7): 20-27.
- Seta, Yasuo, 1988, Design and Preparation of Captopril Sustained-Release Dosage Forms and Their Biopharmaceutical Properties, *Int. J. Pharmaceutics*, 41, 245-254.
- Voigt, R., 1995. Buku Pelajaran Teknologi Farmasi. (Soewandhi, S.M., penerjemah), 5th ed., Gajah Mada University Press, Yogyakarta.

*) Korespondensi : Lannie Hadisoewignyo
Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya
Email : lanhadi@yahoo.com