

Sain Med

JURNAL KESEHATAN

DAFTAR ISI (CONTENTS)

	Halaman (Page)
1. Penggunaan Garam Beriodium pada Ibu Rumah Tangga di Desa Bungu Kecamatan Bungkal Ponorogo (<i>The Use Iodium Salt of House Wife in Bungu Bungkal District Ponorogo Village</i>) Mohamad Badri	37–41
2. Hubungan Status Gizi dan Perkembangan Batita (<i>The Relationship between Nutritional Status and Development of Child on the Age 1–3 Years</i>) Zauhani Kusnul	42–45
3. Hubungan antara Tingkat Kecemasan Ibu dengan Lama Persalinan Kala II di Bidan Praktik Swasta Kabupaten Tuban (<i>Relationship between Anxiety Level with Old Mother II Stage of Labour in the BPS Tuban</i>) Miftahul Munir	46–49
4. Hubungan Peran Kader terhadap Kunjungan Balita dalam Pelaksanaan Posyandu (Studi di Kelurahan Winongo Kecamatan Manguharjo Kota Madiun) (<i>Candidate Role Correlation to Toddlers Visiting Posyandu (Research at Winongo Manguharjo Village Madiun)</i>) Rumpiati	50–54
5. Perbedaan Pelayanan Standar Minimal 7T pada Ibu Hamil Antara Bidan Puskesmas dan Bidan Desa di Kabupaten Tuban Tahun 2011 (<i>Difference Services on Antenatal Care Standard between Primary Health Center Midwives and Village Midwives in Tuban District 2011</i>) Eva Silviana Rahamawati	55–61
6. Hubungan antara Pelatihan Kader Komunitas TB Dots dengan Jumlah Suspek TB yang Terjaring di Puskesmas Kabupaten Tuban (<i>The Correlation between the Training of TB Dots Community Cadre with the Number of TB Suspects Detected in Public Health Center, Tuban</i>) Miftahul Munir	62–66
7. <i>Epigallocatechin Gallate</i> (EGCG) Teh Hijau Menurunkan Kadar Trigliserida yang Berhubungan dengan Penurunan Kadar SREBP-1 (pada Tikus Galur Wistar Jantan yang Diberi Diet Tinggi Lemak) (<i>Epigallocatechin Gallate (EGCG) Decreased Triglycerides Level Related with Decrease Adipose Tissue Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1 (SREBP-1) in Male Rats with High Fat Diet</i>) Herin Mawarti	67–73
8. Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Sistem Kombinasi Polimer HPMC K4M dan Guar Gum (<i>Optimization of Formula Sustained Release Captopril Using Combination Polymer System HPMC K4M and Guar Gum</i>) Angeline Rosiana dan Lannie Hadisoewignyo	74–79

9. Pengaruh Model PBL terhadap Motivasi dan Prestasi Belajar Mahasiswa pada Mata Kuliah Kebutuhan Dasar Manusia di Akper Bahrul Ulum Jombang Tahun 2010
(The Effect of Problem Based Learning Model in Motivation and Learning Achievement of Students on Subjects of Basic Human Needs of Akper Bahrul Ulum Jombang Year 2010)
Enny Puspita..... 80–83

Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril Menggunakan Sistem Kombinasi Polimer HPMC K4M dan Guar Gum

(Optimization of Formula Sustained Release Captopril Using Combination Polymer System HPMC K4M and Guar Gum)

Angeline Rosiana dan Lannie Hadisoewignyo
Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala
Surabaya

ABSTRAK

Kaptopril merupakan obat anti hipertensi dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari, oleh sebab itu kaptopril perlu diformulasikan dalam bentuk lepas lambat. Formula tablet lepas lambat kaptopril diperoleh dengan menggunakan metode factorial design. Faktor yang diteliti adalah perbandingan HPMC K4M – Guar gum pada tingkat 1:1 dan 4:1 serta konsentrasi asam tartrat pada tingkat 0% dan 5%. Respon terpilih adalah kekerasan tablet, kerapuhan tablet, floating lag time, dan konstanta laju disolusi. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kedua faktor dan interaksinya terhadap sifat fisik massa tablet, pelepasan kaptopril, floating lag time, serta memperoleh formula optimum yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kinetika orde nol. Faktor kombinasi perbandingan HPMC K4M – Guar gum dapat meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan, mempercepat floating lag time, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Faktor konsentrasi asam tartrat dapat menurunkan kekerasan, meningkatkan kerapuhan, mempercepat floating lag time, dan memperbesar konstanta laju disolusi. Faktor interaksi keduanya dapat menurunkan kekerasan, meningkatkan kerapuhan, memperlambat floating lag time, dan memperbesar laju disolusi. Formula optimum dapat diperoleh dengan kombinasi perbandingan HPMC K4M – Guar gum 3,04:1 dan konsentrasi asam tartrat 1,33%, dengan respon kekerasan 12,48 kp, kerapuhan 0,29%, floating lag time 0,92 menit, dan konstanta laju disolusi 0,04 mg/menit.

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

ABSTRACT

Captopril is a hypertension drug with repeatedly used frequency in a day. Therefore captopril should be formulated in the form of sustained release and find the optimum formula using factorial design. Factor used is the ratio of HPMC K4M - Guar gum factor at the level of 1:1 and 4:1 and the concentration of tartaric acid at levels of 0% and 5%. Responses are chosen based on tablet hardness, tablet friability, floating lag time, and dissolution rate constants. The purpose of this study was to determine the influence of both factors and their interactions on mass physical properties of tablets, captopril release, floating lag time, and obtained the optimum formulation that meets the requirements and produce tablets with drug release pattern according to zero order kinetics. Combination of factors HPMC K4M - Guar gum ratio can increase the hardness, lower friability, accelerate the floating lag time, and increase the dissolution rate constant. Tartaric acid can reduce the factors of hardness, increase the friability, accelerate the floating lag time, and increase the dissolution rate constant. Interaction of both factors can reduce the hardness, increase the friability, slow floating lag time, and increase the rate of dissolution. Based on Design Expert optimization program was obtained the optimum formula using a combination of HPMC K4M – Guar gum ratio 3.04:1 and concentration of tartaric acid 1.33% would be result hardness respons 12.48 Kp the friability 0.29%, the floating lag time 0.92 minutes, and the rate of dissolution 0.04 mg/min.

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

PENDAHULUAN

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena keefektifannya serta toksisitasnya yang rendah. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-3 jam, sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Pengembangan tablet lepas lambat kaptopril akan memberikan beberapa keuntungan kepada pasien yang perlu mengonsumsi obat ini secara berkesinambungan dalam waktu yang

cukup lama. Beberapa keuntungan tersebut antara lain pengurangan frekuensi pemberian obat, serta mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga dapat memperkecil efek samping obat. Sifat kaptopril yang mudah larut dalam air dan mudah teroksidasi pada pH usus, menyebabkan perlunya suatu strategi pengembangan tablet lepas lambat kaptopril yang dapat cukup kuat menahan pelepasan obat dan dapat bertahan dalam lambung dalam waktu yang cukup lama.¹ Kaptopril diabsorpsi di lambung dan di bagian proksimal usus halus secara pasif dan sebagian lagi diabsorpsi dengan bantuan peptida, sementara lebih dari 40% dieliminasi dalam

bentuk kaptopril utuh melalui urine.² Absorpsi kaptopril berlangsung cepat sehingga kadar terapeutik obat dalam plasma cepat tercapai dan karena waktu paruh yang singkat, kadar terapeutik obat dalam plasma menjadi sukar dipertahankan. Oleh karena itu, kaptopril merupakan obat yang sangat potensial untuk diformulasi dalam bentuk sediaan lepas lambat. Dengan adanya tablet lepas lambat kaptopril, konsentrasi terapeutik obat dalam plasma dapat lebih dipertahankan, sehingga terapi dapat berjalan lebih optimal. Kenyamanan pasien juga meningkat dengan adanya pengurangan frekuensi pemberian obat.³

Sistem matriks hidrofilik yang digunakan pada penelitian ini adalah kombinasi *Hidroxypropyl Methylcellulose* (HPMC) K4M dan *guar gum* yang dapat membentuk gel matrik hidrofilik dalam media air yang akan menghambat pelepasan zat aktif. *Hidroxypropyl Methylcellulose* K4M (HPMC K4M) adalah polimer yang larut dalam cairan lambung dan umum digunakan pada salut film. HPMC K4M umum digunakan untuk sediaan tablet lepas lambat dengan sistem *floating*, yang mampu menahan lama sediaan tablet di dalam lambung selama \pm 6 jam. 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, kalsium karbonat dengan atau tanpa asam sitrat atau asam tartrat.⁴

Guar gum disebut juga dengan guaran yang diekstraksi dari biji legumen *Cyamopsis tetragonolobus*. *Guar gum* merupakan *galactomannan* yang memiliki rantai utama β -D mannopyranosil yang dihubungkan dengan ikatan (1-4) dan rantai cabang α -D galactopyranosil yang berhubungan melalui ikatan (1-6). *Guar gum* dapat digunakan sebagai matriks hidrofilik karena mampu mengembang dan membentuk massa yang kental dalam air, tidak toksik, murah, dapat digunakan sebagai matriks obat yang larut air dan yang tidak larut air, dan mempunyai viskositas yang tinggi sehingga dapat memberi suatu rintangan alami untuk terjadinya

difusi obat dari tablet dan pada akhirnya menyebabkan pelepasan obat menjadi lambat.^{5,6}

MATERI DAN METODE

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini mempunyai spesifikasi *pharmaceutical grade* (p.g), yang meliputi kaptopril (Kunze Indopharm bv, Den Haag, Holland), *HPMC K4M* (Merchant, Singapore), *guar gum* (Degussa, Jerman), asam tartrat, natrium bikarbonat, PVP K-30 (Nanhang Industrial Co., Ltd., Cina), talk (Sun Plan Development Ltd., Cina), magnesium stearat (Peter Greven, Venlo), kalsium sulfat (Sigma Aldrich, Jerman). Bahan-bahan yang memiliki spesifikasi *pro analytical grade* (p.a.) adalah HCl (E. Merck, Jerman) dan FeCl₃ (E. Merck, Jerman).

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: mesin cetak tablet *single punch* (model TDT, Shanghai, China); alat uji kekerasan tablet (Schleuniger tipe 6D-30, Jerman); alat uji kerapuhan tablet (Erweka tipe TA-3, Jerman); alat uji disolusi tablet (Erweka tipe DT-70, Jerman); spektrofotometer UV-VIS (Hitachi tipe U-1100, Jepang); alat uji kadar air granul (Sartorius MA-30, Jerman); timbangan analitis (Sartorius tipe AL-500, Jerman).

METODOLOGI PENELITIAN

Penentuan Formula

Pada penelitian ini digunakan metode *factorial design* dengan dua faktor (perbandingan konsentrasi kombinasi dari *HPMC K4M* - *Guar gum* dan konsentrasi asam tartrat) dan dua tingkat (konsentrasi kombinasi HPMC K4M-*Guar gum*: tingkat rendah = 1:1; tingkat tinggi = 4:1; konsentrasi asam tartrat: tingkat rendah = 0%, tingkat tinggi = 5%). Komposisi dari tiap formula bisa dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Nama Bahan	F I (1:1)	F II (1:1)	F III (4:1)	F IV (4:1)
	(HPMC 15% : <i>Guar gum</i> 15%) (Asam tartrat 0%)	(HPMC 15% : <i>Guar gum</i> 15%) (Asam tartrat 5%)	(HPMC 24% : <i>Guar gum</i> 6%) (Asam tartrat 0%)	(HPMC 24% : <i>Guar gum</i> 6%) (Asam tartrat 5%)
Kaptopril	50	50	50	50
HPMC K4M	45	45	72	72
Guar gum	45	45	18	18
Kalsium sulfat	85	70	85	70
Asam tartrat	0	15	0	15
Na bikarbonate (10%)	30	30	30	30
PVP K-30 (10%)	30	30	30	30
Talk (4%)	12	12	12	12
Magnesium stearat (1%)	3	3	3	3
Total bobot tablet (mg)	300	300	300	300

Pembuatan Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Kombinasi matriks (*HPMC K4M - Guar gum*), kalsium sulfat, kaptopril, dan PVP K-30 dicampur, kemudian ditambahkan alkohol 96% sampai terbentuk massa granul, diayak dengan *mesh* 16 dan dikeringkan dengan oven 50° C hingga kelembaban granul 3–5%. Granul kering diayak lagi dengan pengayak *mesh* 18, selanjutnya ditambahkan asam tartrat, natrium bikarbonat, talk, dan magnesium stearat, kemudian 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. (Tabel 1)

Pengamatan Sifat Fisik Granul dan Tablet

Uji sifat fisik granul yang dilakukan adalah pengukuran kelembaban granul, waktu alir, sudut diam, dan *Carr's index*. Uji sifat fisik tablet meliputi uji keragaman bobot, uji keseragaman kandungan, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan tablet, dan uji *floating lag time*.

Penetapan Kadar Kaptopril dalam Tablet

Diambil 20 tablet kaptopril secara acak, timbang satu persatu 10 tablet dari 20 tablet, dihitung bobot rata-ratanya dan digerus. Ditimbang seksama 300 mg serbuk yang setara dengan 50 mg kaptopril, kemudian dilarutkan dalam larutan HCl 0,1 N. dan ditambahkan HCl 0,1 N sampai 100 mL, dikocok, kemudian disaring dengan kertas *whatman* nomor 40. Dipipet 0,14 mL filtrat kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 10 mL dan ditambahkan HCl 0,1 N sampai 10 mL, kemudian dipipet 2 mL, dimasukkan dalam tabung reaksi dan ditambahkan 2 mL larutan FeCl₃ dan 1 mL larutan K₃FeCN₆. Dilakukan pengamatan serapan pada pengamatan panjang gelombang serapan maksimum dengan larutan 2 mL HCl 0,1 N, 2 mL FeCl₃ dan 1 mL K₃FeCN₆ sebagai blangko.

Uji Pelepasan Obat

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 3,0 sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu adalah 2,5 ± 0,2 cm dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan 50 putaran per menit. Suhu medium dijaga konstan 37 ± 0,5° C dan volume medium disolusi adalah 900 mL. Sampel obat yang terlepas ke dalam medium diambil pada menit ke 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Tiap sampel yang diambil dari media disolusi diperiksa serapannya dengan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang serapan maksimum.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakterisasi Granul

Hasil uji mutu fisik granul dapat dilihat pada Tabel 2, menunjukkan bahwa granul memiliki kelembaban granul dan sifat alir yang baik, yang berarti granul dapat mengalir dengan baik saat memasuki ruang cetak pada proses kompresi tablet sehingga akan diperoleh keseragaman dalam pengisian yang akan menjamin keseragaman sediaan. (Tabel 2)

Karakterisasi Tablet

Hasil Uji Keseragaman Sediaan

Uji keseragaman sediaan meliputi uji keragaman bobot dan uji keseragaman kandungan (Tabel 3). Uji keragaman bobot dan keseragaman kandungan pada semua formula memenuhi persyaratan menurut Farmakope Indonesia edisi IV¹⁰, yaitu jumlah zat aktif dari masing-masing 10 satuan sediaan terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan koefisien variasinya kurang dari 6,0%. (Tabel 3)

Tabel 2. Hasil Uji Mutu Fisik Granul

Mutu Fisik	F I	F II	F III	F IV	Persyaratan
Kadar air (MC) (persen)	3,59 ± 0,47	3,63 ± 0,08	3,48 ± 0,23	3,77 ± 0,40	3–5% ⁷
Waktu alir (detik)	8,65 ± 0,04	8,74 ± 0,09	8,81 ± 0,03	8,72 ± 0,04	< 10 detik ⁸
Sudut diam (persen)	28,17 ± 0,59	29,03 ± 0,38	28,47 ± 0,65	29,23 ± 0,47	25–30° ⁹
Carr's index (persen)	13,67 ± 1,15	13,33 ± 1,53	12,33 ± 1,53	12,67 ± 2,08	< 20% ⁹

Tabel 3. Hasil Uji Mutu Fisik Tablet

Formula	Keragaman Bobot	KV (%)	Keseragam Kandungan (%)	KV (%)	Kekerasan Tablet (Kp)	Kerapuhan Tablet (%)	Floating Lag Time (menit)
I	100,51 ± 0,45	0,45	102,08 ± 0,94	0,92	15,49 ± 0,03	0,163 ± 0,00	1,77 ± 0,03
II	99,37 ± 0,21	0,22	101,46 ± 1,30	1,28	13,55 ± 0,24	0,486 ± 0,00	0,75 ± 0,06
III	99,97 ± 0,42	0,42	100,87 ± 1,39	1,38	11,28 ± 0,02	0,326 ± 0,00	0,61 ± 0,03
IV	99,78 ± 0,71	0,71	100,94 ± 1,39	1,38	10,21 ± 0,05	0,489 ± 0,00	0,36 ± 0,03

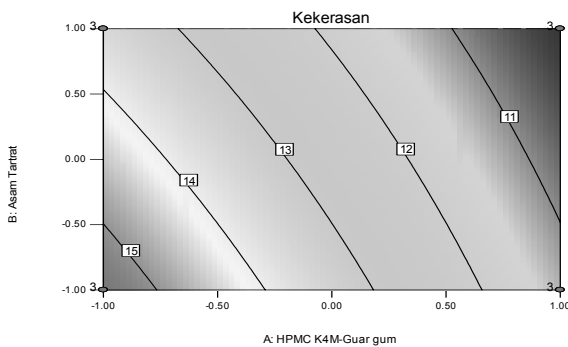
Hasil Uji Kekerasan Tablet

Uji ini dilakukan untuk menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan, guncangan maupun pengikisan selama proses produksi, pengemasan transportasi ataupun distribusi. Tablet lepas lambat yang baik mempunyai kekerasan 10 – 20 kgf.¹² Persamaan terkait dengan respon kekerasan tablet yaitu:

$$Y = 12,63 - 1,89 X_a - 0,75 X_b + 0,22 X_a X_b \dots\dots\dots (1)$$

Y adalah respon kekerasan, X_a adalah tingkat faktor perbandingan kombinasi polimer HPMC K4M - guar gum dan X_b adalah tingkat faktor konsentrasi asam tartrat. Dari persamaan yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa kombinasi polimer merupakan komponen yang paling dominan dalam mempengaruhi kekerasan tablet, ditandai dengan nilai koefisien -1,89. Hal ini disebabkan karena adanya sifat deformasi elastik dari HPMC. Faktor konsentrasi asam tartrat dapat memberikan pengaruh yang negatif yang ditandai dengan nilai koefisien -0,75, berarti menurunkan kekerasan tablet, hal ini disebabkan karena sifat higroskopis dari asam tartrat. Sedangkan interaksi kedua faktor memberikan pengaruh positif terhadap kekerasan tablet yang ditandai dengan nilai koefisien +0,22.

Berdasarkan persamaan (1) diperoleh dapat dibuat suatu *contour plot* sebagai berikut:



Gambar 1. *Contour plot* kekerasan tablet kaptopril

Hasil Uji Kerapuhan Tablet

Kerapuhan menggambarkan kekuatan tablet yang berhubungan dengan kekuatan ikatan partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet. Kerapuhan tablet memenuhi syarat bila kurang dari 0,8%.⁸ Persamaan yang terkait dengan respons kerapuhan tablet yaitu:

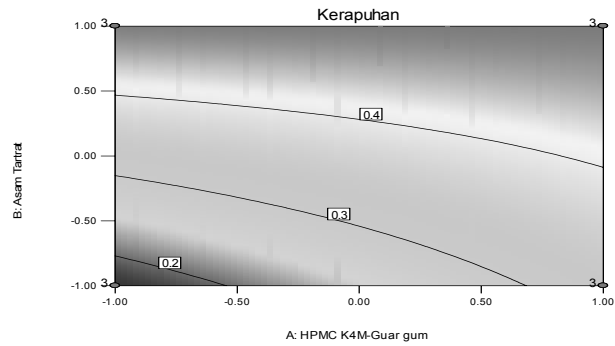
$$Y = 0,37 + 0,042 X_a + 0,12 X_b - 0,040 X_a X_b \dots\dots\dots (2)$$

Y adalah respon kerapuhan, X_a adalah tingkat faktor perbandingan kombinasi polimer HPMC K4M - guar 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

+0,12 yaitu meningkatkan kerapuhan tablet kaptopril, karena semakin besar proporsi asam tartrat maka pengaruh sifat higroskopis akan semakin tampak, yaitu menyebabkan ikatan antar granula melemah. Interaksi kedua faktor memberikan pengaruh negatif yang ditandai dengan nilai koefisien -0,040 yang berarti menurunkan kerapuhan tablet.

Berdasarkan persamaan (2) diperoleh dapat dibuat suatu *contour plot* sebagai berikut:



Gambar 2. *Contour plot* kerapuhan tablet kaptopril.

Hasil Uji Penetapan Kadar Kaptopril dalam Tablet

Kadar kaptopril pada uji penetapan kadar tablet (Tabel 4) memenuhi persyaratan yaitu tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0%.¹⁰ Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada uji penetapan kadar antar formula ($F_{hitung} (0,0941) < F_{(0,05; 3,8= 4,07)}$), sehingga bisa dikatakan bahwa proses pembuatan tablet berlangsung baik.

Tabel 4. Hasil Uji Penetapan Kadar kaptopril dalam Tablet

Formula	Hasil Penetapan Kadar (persen)
I	100,83 ± 0,59
II	101,77 ± 0,52
III	101,50 ± 1,00
IV	101,44 ± 1,61

Hasil Uji Floating Lag Time

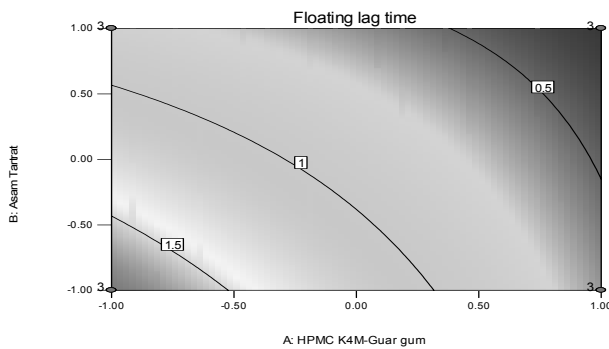
Uji *floating lag time* ini menggambarkan kecepatan mengapung tablet terhadap medium HCl pH 1,0 di mana sesuai dengan yang diharapkan yaitu cepat mengapung dalam lambung (Tabel 3).

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

$$Y = 0,88 - 0,40 X_a - 0,31 X_b + 0,20 X_a X_b \dots\dots\dots (3)$$

Y adalah respons *floating lag time*, X_a adalah tingkat faktor perbandingan kombinasi polimer HPMC K4M - guar gum dan X_b adalah tingkat faktor konsentrasi asam tartrat.

Dari persamaan (3) tampak bahwa kombinasi polimer HPMC K4M - *guar gum* memberikan pengaruh yang dominan terhadap *floating lag time* yang ditandai dengan nilai koefisien -0,40, yaitu mempercepat *floating lag time* tablet kaptopril, karena semakin cepat daya mengembang polimer, maka akan semakin cepat tablet itu mengapung. Sedangkan konsentrasi asam tartrat memberikan pengaruh negatif yang ditandai dengan nilai koefisien -0,31, yaitu mempercepat *floating lag time* tablet kaptopril karena asam tartrat berfungsi sebagai komponen effervesen tablet. Interaksi kedua faktor memberikan pengaruh yang positif yaitu meningkatkan *floating lag time*. Berdasarkan persamaan (3) diperoleh dapat dibuat suatu *contour plot* sebagai berikut.



Gambar 3. *Contour plot floating lag time* tablet kaptopril

Hasil Uji Pelepasan Obat

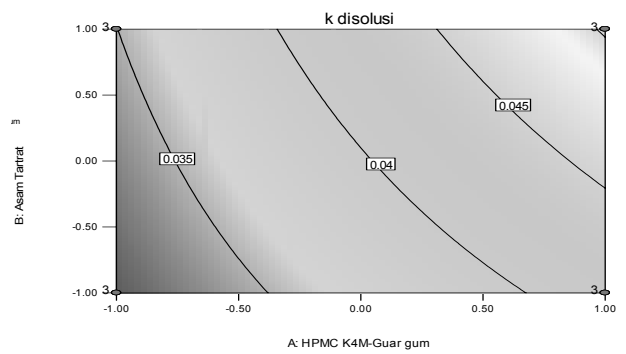
Konstanta laju disolusi (*k disolusi*) menggambarkan kecepatan obat yang terlepas dalam medium disolusi. Persamaan yang terkait dengan respon *k disolusi* tablet yaitu:

$$Y = 0,022 - 1,083 \times 10^{-3} X_a - 4,167 \times 10^{-4} X_b - 8,333 \times 10^{-5} X_a X_b \dots\dots\dots (4)$$

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

Dari persamaan yang diperoleh, dapat dilihat bahwa faktor perbandingan kombinasi polimer HPMC K4M-*guar gum* memberikan pengaruh yang dominan terhadap konstanta laju disolusi tablet yang ditandai dengan nilai koefisien $-1,083 \times 10^{-3}$, yaitu memperkecil konstanta laju disolusi tablet kaptopril, karena perbandingan kombinasi polimer akan menentukan ketebalan lapisan gel yang terbentuk pada saat uji pelepasan obat. Semakin kental lapisan gel yang terbentuk, maka akan semakin memperlambat pelepasan obat.

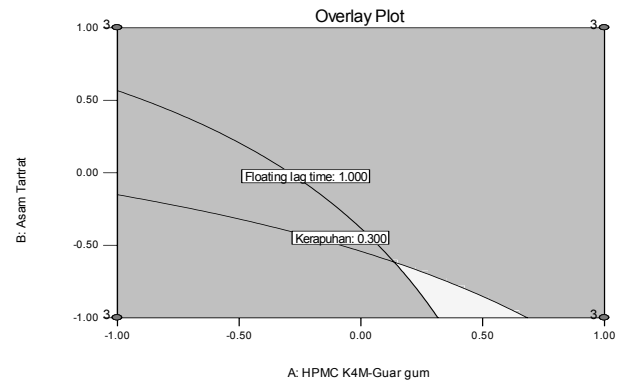
Berdasarkan persamaan (4) diperoleh dapat dibuat suatu laju disolusi sebagai berikut.



Gambar 4. *Contour* konstanta laju disolusi tablet kaptopril.

Penentuan Formula Optimum

Contour plot dari masing-masing respons kemudian ditumpangtindihkan (*superimposed*) sehingga didapat daerah optimum dengan sifat tablet yang diinginkan (Gambar 5). Respons yang ditentukan untuk mendapatkan daerah optimum tersebut tercantum pada Tabel 5.



Gambar 5. *Superimposed Contour plot* tablet kaptopril

Tabel 5. Persyaratan yang ditentukan untuk mendapatkan area optimum

Respons	Batas bawah	Batas atas	Satuan
Kekerasan	10	16	Kp
Kerapuhan	0,1	0,3	%
floating lag time	0	1	menit
<i>k disolusi</i>	0,015	0,025	mg/menit

Berdasarkan program *Design Expert* dipilih satu titik yang menunjukkan formula optimum, yaitu perbandingan polimer HPMC K4M - *guar gum* pada tingkat 0,40 (setara dengan 1,105:1) dan konsentrasi asam tartrat pada tingkat -0,80 (setara dengan 3,55%). Pada titik tersebut diperoleh kekerasan sebesar 12,44 Kp, kerapuhan sebesar 0,29%, *floating lag time* sebesar 0,92 menit, dan konstanta laju disolusi sebesar 0,02.

KESIMPULAN

Asam tartrat sebagai bahan *effervecent* tablet berpengaruh menurunkan kekerasan tablet, meningkatkan kerapuhan tablet, mempercepat *floating lag time*, dan memperkecil konstanta laju disolusi. Sedangkan kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M–*guar gum* menurunkan kekerasan tablet, meningkatkan kerapuhan tablet, mempercepat *floating lag time*, dan memperkecil konstanta laju disolusi. Interaksi keduanya memberikan pengaruh meningkatkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, meningkatkan *floating lag time*, dan memperkecil konstanta laju disolusi. Formula optimum tablet kaptopril dapat diperoleh dengan konsentrasi asam tartrat 3,55% dan kombinasi perbandingan polimer HPMC K4M – *guar gum* 1,105:1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seta, Yasuo, **Design and preparation of captopril sustained-release dosage forms and their biopharmaceutical properties**. Int. J., Pharmaceutics, 1998: 41: 245–254.
2. Nur AO, Zhang JS, **Recent progress in sustained/controlled oral delivery of captopril: an overview**. Int. J. Pharmaceutics, 2000: 194: 139–146.
3. Collett J and Moreton C, **Modified-release peroral dosage form**. In: Aulton ME (Ed.), Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2nd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002: 289–302.
4. Li X and Jasti BR, **Design of controlled release drug delivery systems**. America, 2006: 180–182.
5. Maier H, Anderson M, Karl C, Magneson K, Guar, Locust Bean. **Tata and fenugreek gums**, In: Whuistler, R. (Ed.), Industrial Gums, Academic Press, San Diego, 1993: 182–189.
6. Al-Saidan S, Krisnaiah Y, Patro S, Satyanaryana V, **In vitro and in vivo evaluation of guar gum matrix tablets for oral controlled release of water soluble diltiazem hydrochloride**. AAPS Pharm SciTech, 2005: 6(1): 14–21.
7. Voigt R, **Buku pelajaran teknologi farmasi**. (Soewandhi SM, penerjemah), 5th ed., Gajah Mada University Press, Yogyakarta, 1995: 158: 165–173.
8. Banker GS and Anderson NR, **Tablet**. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (Eds.) The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1994: 293–317.
9. Wells JT, **Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substance**. Ellis Howard, Ltd., Chester, 1998: 209–211.
10. Anonim, **Farmakope indonesia**, Ed. IV. Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 1995: 4, 167–168, 515–516, 999–1000.
11. Parrott EL, **Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceutics**, Burgess Publishing Company, Minneapolis, 1971: 17–30, 80–86.