

**OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN  
MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA DAN  
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DENGAN  
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***



Oleh :

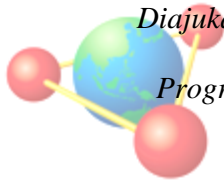
**Rutiningsih  
16103048 A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
Juni 2014**

**OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN  
MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA DAN  
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DENGAN  
METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

**Skripsi**

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
Derajat Sarjana Farmasi (S. Farm.)  
Program Studi S1-Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*



**Oleh:**

**Rutiningsih**

**16103048A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
Juni 2014**

**PENGESAHAN SKRIPSI**  
berjudul

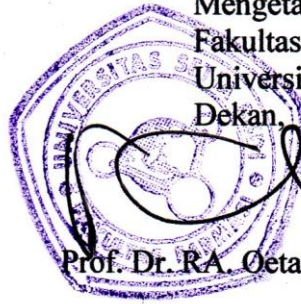
**OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN  
Matriks Natrium KarboksimetilSelulosa dan  
Hidroksipropil MetilSelulosa dengan  
Metode *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh :

Nama : Rutiningsih  
NIM : 16103048A


Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada Tanggal : 24 Juni 2014


Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan.





Prof. Dr. RA. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing,

  
Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt  
Pembimbing pendamping,

  
Siti Aisyah, M.Sc., Apt  
Penguji:

- |                                |         |   |
|--------------------------------|---------|---|
| 1. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt    | 1. .... |   |
| 2. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt | 2. .... |  |
| 3. Siti Aisyah, M.Sc., Apt     | 3. .... |   |
| 4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt  | 4. .... |  |

## HALAMAN PERSEMBAHAN

*"Dia memberikan hikmah (ilmu yang berguna)  
kepada siapa yang dikehendaki-Nya.  
Barang siapa yang mendapat hikmah itu  
Sesungguhnya ia telah mendapat kebajikan yang banyak.  
Dan tiadalah yang menerima peringatan  
melainkan orang-orang yang berakal".*

(Q.S. Al-Baqarah: 269)

### Ungkapan hati sebagai rasa Terima Kasihku

Alhamdulillahrabbi'l'amin.... Alhamdulillahrabbi'l'amin....

Alhamdulillahrabbi'l'amin....

Akhirnya aku sampai ke titik ini,

sepercik keberhasilan yang Engkau hadiahkan padaku

Tak henti-hentinya aku mengucapkan syukur pada\_Mu

Ku persembahkan karya mungil ini...

untuk ibu ku tercinta

serta orang yang menginjeksikan segala idealisme, prinsip, edukasi dan kasih

sayang berlimpah dengan wajah datar menyimpan kegelisahan ataukah

perjuangan yang tidak pernah ku ketahui,

namun tenang temaram dengan penuh kesabaran

dan pengertian luar biasa bapak ku tercinta

yang telah memberikan segalanya untukku

Kepada Kakak ku (mbak Rubi), (mbak Reni), ( mbak Kandi), (Mas Fuad) ( Mas Cipto), ( Mas Bud)

terima kasih tiada tara atas segala support yang telah diberikan selama ini dan terimakasih pada keponakan ku ( dek gobil, dek juna, celo ) yang sangat lucu yg bikin tante selalu pengen pulang kerumah.

Terakhir terimakasih buat Vera dan ibunya yang selalu memberi semangat dan doa.

Akhir kata, semoga skripsi ini membawa kebermanfaatn. Jika hidup bisa kuceritakan di atas kertas, entah berapa banyak yang dibutuhkan hanya untuk kuucapkan terima kasih...

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah tertulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 24 Juni 2014

Penulis

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Segala puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan ridho- Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Skripsi yang berjudul **“OPTIMASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN MATRIKS NATRIUM KARBOKSIMETILSELULOSA DAN HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*”** diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan dalam bidang teknologi farmasi.

Penyusunan skripsi ini tidak bisa lepas dari bantuan berupa materiil dan spirituil dari banyak pihak, oleh karena itu Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Winarso Soerjolegowo, SH., M.Pd. selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Ilham Kunchahyo, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan ilmu, masukan, dan pengarahan selama penyusunan Skripsi ini.
4. Siti Aisyah, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing yang banyak memberikan ilmu, masukan, dan pengarahan selama penyusunan skripsi ini.

5. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan tentang skripsi ini..
6. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt. selaku penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan tentang skripsi ini..
7. Orang tua, kakak, keponakan dan, semua saudara yang telah membantu, mendukung, dan memberi doa dan semangat.
8. Teman-teman ku Tyas, Runi kalian tim skripsi ku yang hebat, Ela, Depox, Lita, Imol, Beby, Endang, teman teman FSTOA, teman teman Kost Sari Rejo dan teman-teman yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang membantu dan memberikan dorongan semangat.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan Skripsi ini masih banyak kekurangannya. Oleh karena itu Penulis mengucapkan terima kasih apabila Pembaca berkenan memberikan masukan untuk menyempurnakan Skripsi ini. Semoga Skripsi ini bisa berguna bagi siapa saja yang membacanya.

Surakarta, Juni 2014

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Perumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Kegunaan Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
A. Tablet .....	6
1. Definisi .....	6
2. Bahan Tambahan dalam Tablet .....	6
2.1 Bahan Pengisi ( <i>filler</i> ) .....	6
2.2 Bahan Pengikat ( <i>binder</i> ) .....	6
2.3. Bahan Penghancur ( <i>disintergrant</i> ) .....	7
2.4. Bahan Pelicin .....	7
3. Metode Pembuatan Tablet .....	8
3.1 Metode Granulasi Basah ( <i>wet granulation</i> ) .....	8
3.2 Metode Granulasi Kering ( <i>dry granulation</i> ) .....	8
3.3 Metode Kempa Langsung ( <i>direct compression</i> ) .....	9
B. Sediaan Lepas Lambat .....	11
1. <i>Extended release drug product</i> .....	13
1.1 <i>Sustained release</i> .....	13
1.2 <i>Prolonged action</i> .....	14
1.3 <i>Controlled Release</i> .....	14
2. <i>Delayed release drug products</i> .....	15
A. Faktor fisika – kimia .....	15
A.1 Dosis .....	15



A.2 Kelarutan .....	15
A.3 Koefisien partisi .....	16
A.4 Stabilitas .....	16
A.5 Ukuran molekul .....	16
B. Faktor – faktor biologis .....	16
B.1 Absorpsi .....	16
B.2 Volume distribusi .....	16
B.3 Durasi .....	17
B.4 Indeks terapeutik .....	17
B.5 Metabolisme .....	17
C. Formulasi Sediaan Lepas Lambat .....	17
1. Sistem matriks .....	18
2. Penyalutan .....	18
3. Sistem Pompa osmotik .....	18
D. Matrik .....	19
1. Matrik tidak larut,inert .....	19
2. Matrik tidak larut,terkikis .....	19
3. Matrik hidrofilik .....	19
E. Evaluasi Sifat Fisik Tablet <i>Sustained Release</i> .....	20
1. Keseragaman bobot tablet .....	20
2. Kekerasan Tablet .....	20
3. Kerapuhan Tablet .....	21
F. Disolusi .....	21
G. Optimasi Model <i>Simplex Lattice Design</i> .....	22
H. Pemerian Zat Aktif dan Matrik .....	23
1. Kaptopril .....	23
2. Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) .....	23
3. Natrium karboksi metil selulosa (Na CMC) .....	25
4. Laktosa .....	25
5. Magnesium stearat .....	25
6. Talk .....	26
7. PVP .....	26
I. LandasanTeori .....	27
J. Hipotesis .....	30
BAB III METODE PENELITIAN .....	31
A. Populasi dan Sampel .....	31
B. Variabel Penelitian .....	31
1. Identifikasi variabel utama .....	31
2. Klasifikasi variabel utama .....	31
3. Definisi operasional variabel utama .....	32
C. Alat dan Bahan .....	33
1. Alat .....	33
2. Bahan .....	33
D. Jalannya Penelitian .....	33
1. Rancangan Formula .....	33

2.	Pembuatan granul .....	35
3.	Uji sifat fisik granul .....	35
3.1	Uji waktu alir .....	35
3.2	Sudut diam .....	35
4.	Pembuatan tablet .....	36
5.	Uji sifat fisik tablet .....	36
5.1	Keseragaman bobot .....	36
5.2	kerapuhan .....	36
5.3	Kekerasan tablet .....	36
5.4	Uji keseragaman kandungan .....	37
6.	Penetapan kandungan kaptopril .....	37
6.1	Penentuan panjang gelombang maksimum .....	37
6.2	Penentuan <i>opetating time</i> .....	37
6.3	Pembuatan kurva baku .....	37
6.4	Uji Disolusi .....	38
7.	Kinetika pelepasan obat .....	39
7.1.	Orde nol.....	38
7.2.	Orde Satu.....	39
7.3.	Model Higuchi .....	39
8.	Penentuan profil sifat-sifat fisik campuran bahan.....	40
9.	Penentuan Formula Optimum .....	40
E.	Cara Analisis .....	40
1.	Pendekatan secara teoritis .....	42
2.	Data uji disolusi .....	42
3.	Penedekatan statistik .....	42

BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	45
A.	Granul dan Tablet.....	45
1.	Pembuatan granul.....	45
2.	Uji sifat granul dan tablet.....	45
2.1.	Waktu alir.....	46
2.2.	Sudut diam .....	48
3.	Pembuatan tablet .....	49
4.	Evaluasi sifat fisik tablet .....	50
4.1.	Keseragaman bobot.....	50
4.2.	Kerapuhan tablet .....	52
4.3.	Kekerasan tablet.....	54
4.4.	Keseragaman kandungan .....	55
5.	Disolusi .....	56
5.1.	Penentuan panjang gelombang maksimum kaptopril dan penentuan kurva baku .....	56
5.2.	Disolusi tablet .....	57
6.	Analisis kinetika pelepasan kaptopril .....	65
6.1.	Kinetika pelepasan orde nol .....	65
6.2.	Kinetika pelepasan orde satu.....	66
6.3.	Kinetika pelepasan model higuchi .....	67

7. Penentuan formula optimum .....	69
8. Uji mutu fisik granul dan tablet formula optimum .....	69
9. Analisis kinetika pelepasan kaptopril formula optimum .....	72
10. Analisis uji t .....	73
10.1. Waktu alir.....	74
10.2. Kerapuhan .....	74
10.3. $Q_{60}$ .....	75
10.4. $Q_{360}$ .....	75
10.5. $DE_{360}$ .....	75
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	76
A. KESIMPULAN .....	76
B. SARAN.....	76
DAFTAR PUSTAKA .....	77
LAMPIRAN.....	80

## DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Profil kadar obat vs waktu.....	12
Gambar 2. Kurva Hubungan antara Kadar Obat dalam Darah/Aktivitas Obat terhadap Waktu dari Sediaan .....	14
Gambar 3. Struktur kaptopril .....	23
Gambar 4. Srtuktur molekul HPMC .....	24
Gambar 5. Rumus Struktur Natrium Carboxymetil Selulose.....	25
Gambar 6. Rumus Struktur Polivinil Piroolidon.....	27
Gambar 7. Waktu alir.....	46
Gambar 8. Profil waktu alir.....	48
Gambar 9. Diagram sudut diam .....	49
Gambar 10. Diagram keseragaman bobot.....	51
Gambar 11. Diagram kerapuhan .....	52
Gambar 12. Profil kerapuhan .....	53
Gambar 13. Diagram kekerasan .....	54
Gambar 14. Diagram keseragaman kandungan .....	55
Gambar 15. Grafik kurva baku kaptopril .....	57
Gambar 16. Profil disolusi tablet kaptopril .....	58
Gambar 17. Diagram pelepasan obat pada $Q_{60}$ .....	59
Gambar 18. Profil $Q_{60}$ .....	60
Gambar 19. Diagram pelepasan pada $Q_{360}$ .....	61
Gambar 20. Profil $Q_{360}$ .....	61
Gambar 21. Diagram $DE_{360}$ .....	62
Gambar 22. Profil $DE_{360}$ .....	65
Gambar 23. Kinetika pelepasan orde nol .....	66
Gambar 24. Kinetika pelepasan orde Satu .....	67
Gambar 25. Kinetika pelepasan Higuchi .....	68
Gambar 26. Grafik formula optimum tablet lepas lambat kaptopril dengan pendekatan <i>Simplex Lattice Design</i> .....	70

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Komposisi granul lepas lambat kaptopril.....	34
Tabel 2. Hasil uji sifat alir granul.....	46
Tabel 3. Uji mutu fisik tablet .....	51
Tabel 4. Analisis model pelepasan.....	68
Tabel 5. Kriteria uji tablet lepas lambat kaptopril.....	69
Tabel 6. Uji mutu fisik granul dan tablet .....	71
Tabel 7. Kinetika pelepasan formula optimum .....	73
Tabel 8. Perbandingan titik kritis antara hasil prediksi dan percobaan.....	73
Tabel 9. Uji t formula optimum .....	74

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran .....	80
Lampiran 1. Sertifikat kaptopril .....	81
Lampiran 2. Panjang gelombang maksimal .....	82
Lampiran 3. Operating time .....	83
Lampiran 4. Waktu alir dan Sudut Diam .....	84
Lampiran 5. Keceragaman bobot .....	85
Lampiran 6. Kerapuhan.....	86
Lampiran 7. Kekerasan .....	88
Lampiran 8. Keceragaman kandungan .....	89
Lampiran 9. Disolusi.....	91
Lampiran 10. DE <sub>360</sub> .....	100
Lampiran 11. Kinetika pelepasan.....	103
Lampiran 12. Uji mutu fisik granul dan tablet formula optimum.....	105
Lampiran 13. Analisis kinetika formula optimum .....	109
Lampiran 14. Analisis statistik.....	111

## INTISARI

### **RUTININGSIH, 2014, OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN MATRIKS HPMC K15M DAN NA-CMC DENGAN METODE *SIMPLEX LATTICE DESIGN*, SKRIPSI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Kaptopril sebagai inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena efektif dan toksisitasnya rendah. Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh dan interaksi HPMC-Na CMC terhadap sifat fisik tablet dan pelepasan obat, serta proporsi optimum HPMC dan Na CMC pada tablet lepas lambat kaptopril.

Penelitian ini dibuat berdasarkan metode *simplex lattice design* dengan dua komponen matriks yaitu HPMC (A) dan Na CMC (B) Penelitian ini dibuat dalam tiga formula yaitu FI (100% A), FII (75% A : 25% B), FIII (50% A : 50% B), FIV (25% A : 75% B) dan FV (100% B) dengan metode granulasi basah. Granul dan tablet yang diuji sifat fisik granul dan tablet. Parameter yang digunakan untuk menentukan formula optimum adalah waktu alir, kerapuhan,  $Q_{60}$ ,  $Q_{360}$ , dan  $DE_{360}$ . Data yang diperoleh diolah menggunakan *software Design Expert* versi 8.0.6.1 untuk menentukan formula optimum. Hasil formula optimum dibandingkan dengan data prediksi secara statistik menggunakan *one sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95%.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa proporsi HPMC dan Na-CMC berpengaruh terhadap mutu fisik granul, tablet dan pelepasan obat. Interaksi antara HPMC dan Na CMC meningkatkan waktu alir dan kerapuhan serta menurunkan pelepasan obat. Formula optimum mengandung 70% HPMC dan 30% Na CMC dengan tidak terdapat perbedaan bermakna antara data percobaan dengan prediksi.

---

Kata kunci : Kaptopril, lepas lambat, HPMC, Na CMC

## ABSTRACT

**RUTININGSIH, 2014, OPTIMIZATION OF CAPTOPRIL SUSTAINED-RELEASE TABLETS USING HPMC AND Na CMC AS MATRIX WITH SIMPLEX LATTICE DESIGN METHOD, Thesis, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.**

Captopril as an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor is widely used for heart failure and hypertension treatment because of effective and low toxicity. Captopril has a short half-life and suitable for sustained release dosage form. This research aimed to determine the effects and interactions HPMC-Na CMC as matrix to the physical properties of captopril tablet and drug release, and to finding out the optimum proportion of HPMC-Na CMC in captopril sustained release tablet.

Simplex lattice design with two variables was applied to optimize the captopril sustained release tablet with matrix HPMC (A) and Na CMC (B). This research was made in three formulas are FI (100% A), FII (75% A : 25% B), FIII (50% A : 50% B), FIV (25% A : 75% B) and FV (100% B) using wet granulation method. The granules and tablets were tested by their physical properties. Flow time, friability,  $Q_{60}$ ,  $Q_{360}$ , and  $DE_{360}$  were used as parameters of optimum formula. The results were computed using software Design Expert version 8.0.6.1. to determine the optimum formula. The optimum formula was compared with predicted value statistically with one sample t test 95% of confidence interval.

The results showed that the proportion of HPMC and Na CMC influenced the physical properties granules, tablets and drug release. The interaction between HPMC and Na CMC improved the fluidity and friability, and reduced the drug release ( $DE_{360}$ ,  $Q_{60}$  and  $Q_{360}$ ). The optimum formula containing HPMC 70% and Na CMC 30%, with not significant difference between predicted and observed value.

---

Keywords : Captopril, sustained release tablet, HPMC, Na CMC



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Kaptopril adalah senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)* yang banyak digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi karena efektif dan toksisitasnya rendah (Kadin *et al.* 1982). Kaptopril memiliki waktu paruh yang singkat sehingga cocok untuk dibuat sediaan tablet lepas lambat. Sekitar 60-75% dari dosis kaptopril diabsorpsi dari sistem gastrointestinal dan puncak konsentrasi plasma dicapai sampai sekitar 1 jam dengan waktu paruh 3 jam. Kaptopril mempunyai kelarutan yang baik (mudah larut dalam 250 mL air pada pH 1-8) dan permeabilitas yang rendah (absorpsinya kurang dari 90 % sehingga termasuk BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas III (Shargel *et al.* 2005). Pengembangan tablet kaptopril lepas lambat akan memberikan beberapa keuntungan kepada pasien yang perlu mengkonsumsi obat ini secara berkesinambungan dalam waktu yang cukup lama. Beberapa keuntungan tersebut antara lain pengurangan frekuensi pemberian obat dan mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah sehingga menurunkan resiko efek samping (Kadin *et al.* 1982).

Polimer hidrofilik secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan *sustained release (modified-release)* peroral dan sebagai cara mengendalikan pelepasan zat aktif. Karboksimetil selulosa natrium, metilselulosa, hidroksi propil selulosa, hidroksi etil selulosa, polietilen oksida, polivinil pirolidon, polivinil

asetat, karboksipolimetilen, asam alginate, gelatin dan gom alam dapat digunakan sebagai bahan matriks (Siregar 2010).

Matriks hidrofilik memerlukan air untuk mengaktifkan mekanisme pelepasan. Matriks ini memiliki beberapa keuntungan, antara lain tablet matriks mudah dibuat dan memiliki keseragaman yang sangat baik. Apabila dicelupkan dalam air, matriks hidrofilik segera membentuk lapisan gel disekeliling tablet. Pelepasan zat aktif dikendalikan oleh difusi melalui sawar gel yang terbentuk dan atau oleh erosi tablet (Siregar 2010).

Na CMC merupakan zat dengan warna putih atau sedikit kekuningan, tidak berbau dan tidak berasa, berbentuk granula yang halus atau bubuk yang bersifat higroskopis (Inchem 2002). Menurut Tranggono dkk. (1991), CMC ini mudah larut dalam air panas maupun air dingin. Pemanasan dapat terjadi pengurangan viskositas yang bersifat dapat balik (*reversible*). Viskositas larutan CMC dipengaruhi oleh pH larutan, kisaran pH Na CMC adalah 5-11 sedangkan pH optimum adalah 5, dan jika pH terlalu rendah ( $<3$ ), Na CMC akan mengendap (Anonim 2004). Na CMC akan terdispersi dalam air, kemudian butir-butir Na CMC yang bersifat hidrofilik akan menyerap air dan terjadi pembengkakan. Air yang sebelumnya ada di luar granula dan bebas bergerak, tidak dapat bergerak lagi dengan bebas sehingga keadaan larutan lebih mantap dan terjadi peningkatan viskositas (Fennema, Karen dan Lund 1996).

Hidroksipropil metilselulose (HPMC) merupakan salah satu polimer yang banyak digunakan untuk mengembangkan matriks sediaan lepas lambat dengan cara dikombinasi dengan polimer yang lain. Penelitian ini menggunakan

polimer larut air yaitu hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai matriks. Pemilihan HPMC didasarkan pada sifat HPMC yang dapat membentuk gel jika berinteraksi dengan air, gel yang terbentuk akan menjadi penghalang lepasnya zat aktif dari tablet. Sifat HPMC sebagai *gelling agent* sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat (Siswanto 2010).

Kombinasi HPMC dan Na CMC memiliki efek yang sinergis dalam menurunkan pelepasan obat terutama untuk obat yang larut (Tiwari & Rajabi-Siahbomi 2009).

Penelitian ini dilakukan formulasi sediaan tablet lepas lambat kaptopril dengan matriks HPMC dan Na CMC dengan lima perbandingan formula. Perlunya Na CMC dikombinasi dengan HPMC adalah untuk meningkatkan penetrasi air melewati membran, sebab membran yang hanya dibentuk oleh Na CMC mempunyai penetrasi air yang kecil sehingga akan terlalu kuat dalam menurunkan kecepatan pelepasan obat, oleh karena itu dikombinasikan dengan HPMC yang bersifat larut air sehingga dapat meningkatkan penetrasi air. Selain itu juga untuk meningkatkan sifat fisis tablet serta profil disolusi dari tablet lepas lambat kaptopril yang berguna bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi.

Optimasi formula dapat dilakukan secara *trial and error*, akan tetapi metode ini tidak praktis, serta menghabiskan banyak waktu. Beberapa metode yang lebih praktis dan mudah dapat dipilih dalam menentukan formula optimum, salah satunya adalah metode *Simplex Lattice Design*. Prosedur ini dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang membuat suatu formulasi paling baik mengenai variabel atau hasil yang ditentukan (Bolton 1997).

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi matrik natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) terhadap sifat fisik tablet lepas lambat kaptopril dan bagaimana pola pelepasannya?
2. Berapa kombinasi matrik natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) yang dibutuhkan untuk sediaan tablet lepas lambat kaptopril dengan sifat fisik yang optimum?

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh kombinasi matrik natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) terhadap sifat fisik tablet lepas lambat kaptopril dan bagaimana pola pelepasannya.
2. Mengetahui perbandingan kombinasi matrik natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) yang menghasilkan sediaan tablet lepas lambat kaptopril yang mempunyai sifat fisik yang optimum.

## **D. Kegunaan Penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi ilmiah untuk membuat sediaan lepas lambat kaptopril sistem matrik dengan

menggunakan matrik natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC).

