

**OPTIMASI TABLET *FLOATING* KAPTOPRIL MENGGUNAKAN XANTHAN
GUM SEBAGAI ANTI *INITIAL BURST RELEASE*, NATRIUM
BIKARBONAT-ASAM SITRAT SEBAGAI KOMPONEN
EFFERVESCENT DAN FAKTOR KEKERASAN
DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN***



Oleh

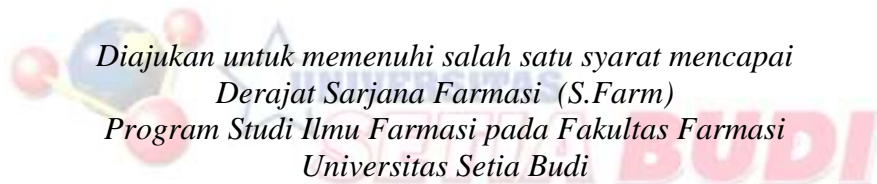
Syaiful Choiri

16123695A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**OPTIMASI TABLET *FLOATING* KAPTOPRIL MENGGUNAKAN XANTHAN
GUM SEBAGAI ANTI *INITIAL BURST RELEASE*, NATRIUM
BIKARBONAT-ASAM SITRAT SEBAGAI KOMPONEN
EFFERVESCENT DAN FAKTOR KEKERASAN
DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN***

SKRIPSI

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

Oleh:

**Syaiful Choiri
16123695A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

OPTIMASI TABLET *FLOATING* KAPTOPRIL MENGGUNAKAN *XANTHAN GUM* SEBAGAI ANTI *INITIAL BURST RELEASE*, NATRIUM BIKARBONAT-ASAM SITRAT SEBAGAI KOMPONEN *EFFERVESCENT* DAN FAKTOR KEKERASAN DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN*

Oleh

Syaiful Choiri
16123695A

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 26 Agustus 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi Dekan

Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama



Dr. T. N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping



Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Siti Aisyah, M.Sc., Apt

1. 

2. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt

2. 

3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

3. 

4. Dr. T.N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt

4. 

PERNYATAAN

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 ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

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

Surakarta, 26 Agustus 2014

Syaiful Choiri

MOTTO

Man jadda wajada (Barangsiapa yang bersungguh-sungguh pasti akan berhasil)

Man shabara zhafira (Barangsiapa yang bersabar pasti akan beruntung)

Man saara ala darbi washala (Barangsiapa yang berjalan di jalannya pasti akan sampai)

Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (Q.S. Al-Insyirah : 5)

PERSEMBAHAN

Tugas Akhir ini ku persembahkan untuk:

Bapak ibu tercinta, dan adik tersayang.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “OPTIMASI TABLET *FLOATING* KAPTOPRIL MENGGUNAKAN *XANTHAN GUM* SEBAGAI ANTI *INITIAL BURST RELEASE*, NATRIUM BIKARBONAT-ASAM SITRAT SEBAGAI KOMPONEN *EFFERVESCENT* DAN FAKTOR KEKERASAN DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN*”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada :

1. Winarso Soeryolegowo, SH., M.Pd, selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Dr. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt, selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan, nasehat, dan ilmunya yang tiada tara sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, dan koreksi pada penulis.
5. Siti Aisyah M.Sc., Apt dan Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan menyempurnakan skripsi penulis.

6. Ahmad Ainurofiq, M.Si., Apt (Jurusan Farmasi, Fak. MIPA UNS) yang telah memberikan bantuan bahan penelitian berupa kaptopril, *xanthan gum*, serta bahan lainnya dan yang telah menginisiasi dan menjadi *partner* dalam berbagai penelitian dan publikasi artikel ilmiah.
7. Colorcon Asia Pasifik Pte. Ltd. yang telah memberikan bantuan Methocel® K15M CR sebagai hadiah.
8. Buyung Adia Pratama, Dinnavi'a, Santi Nur Ernawati, Syaiful Aprilianto, Hernawan Setya Budi, dan Dwianto Prihandoko yang telah membantu dalam proses penelitian penulis.
9. Segenap dosen, staff, laboran, dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bantuan dari pihak–pihak terkait untuk merampungkan skripsi ini. Penulis juga menyadari sepenuhnya bahwa karya tulis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran. Penulis berharap semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Surakarta, 22 Agustus 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
INTISARI	xvii
<i>ABSTRACT</i>	xviii
BAB I 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. <i>Gastroretentive Drug Delivery System</i>	6
1. <i>Floating system</i>	7
2. <i>Mucoadhesive system</i>	7
3. <i>High density system</i>	8
4. <i>Swelling system</i>	8
B. <i>Floating System</i>	9
1. <i>Sistem effervescent</i>	9
2. <i>Sistem non effervescent</i>	10

C. Fisiologi Lambung	10
1. Fase interdigestif	11
2. Fase digestif	11
D. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul dan Massa Tablet	12
1. Kemampuan mengalir (<i>flowability</i>)	13
1.1 Berat jenis	13
1.2 Distribusi ukuran partikel	14
1.3 Kelembaban	16
1.4 Waktu alir	16
2. Kemampuan dikempa (<i>compactability</i>)	16
E. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet.....	17
1. Keseragaman sediaan	17
2. Waktu hancur	18
3. Kekerasan	19
4. Kerapuhan	19
5. Disolusi	20
F. Kinetika Pelepasan Obat	23
1. Kinetika orde nol (<i>zero-order release</i>)	23
2. Kinetika orde satu (<i>first-order release</i>)	24
3. Model Higuchi	25
4. Model Weibull	25
5. Model Hixson-Crowell	26
G. <i>Factorial Design</i>	26
H. Monografi Bahan	30
1. Kaptopril	30
2. HPMC (Methocel [®] K15M)	32
3. <i>Xanthan gum</i>	33
4. Polivinilpovidon (PVP)	36
5. Mikrokrystalin selulosa (Avicel [®] PH 101)	37
6. Natrium bikarbonat (NaHCO ₃)	38
7. Asam sitrat	38
8. Magnesium stearat	39
9. Talkum	40
I. Landasan Teori	40
J. Hipotesis	44
 BAB III METODE PENELITIAN	 45
A. Populasi dan Sampel	45
B. Variabel Penelitian	45
1. Identifikasi variabel utama	45
2. Klasifikasi variabel utama	46
3. Definisi operasional variabel utama	47
C. Bahan dan Alat	47
1. Bahan	47
2. Alat	48
D. Jalannya Penelitian	48

1. Formula tablet	48
2. Pembuatan tablet dengan metode granulasi basah	49
3. Karakterisasi sifat fisik granul dan massa tablet	50
3.1. Berat jenis	50
3.2. Kandungan lembab	50
3.3. Waktu alir	50
3.4. Kompaktibilitas	51
4. Pengempaan tablet	51
5. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisis	51
5.1. Pembuatan larutan induk	51
5.2. Penetapan panjang gelombang maksimum	51
5.3. Penetapan <i>operating time</i>	52
5.4. Pembuatan seri larutan kurva kalibrasi	52
5.5. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)	52
5.6. Penentuan perolehan kembali (<i>recovery</i>)	52
6. Pemeriksaan sifat fisik tablet	53
6.1. Keseragaman sediaan	53
6.2. Penetapan kadar	53
6.3. Kekerasan tablet	53
6.4. Kerapuhan tablet	54
6.5. Uji <i>floating lag time</i> dan <i>floating time</i>	54
7. Pengujian disolusi tablet	54
7.1. Pembuatan medium disolusi	54
7.2. Uji disolusi	54
E. Analisis Hasil	55
1. Data uji disolusi	55
2. Optimasi berdasarkan metode desain faktorial	55

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Tablet	57
1. Kemampuan mengalir (<i>flowability</i>)	58
2. Kemampuan dikempa (<i>compactibility</i>)	61
B. Penabletan	64
C. Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode	64
1. Pembuatan kurva kalibrasi	64
1.1 Penentuan panjang gelombang maksimum	64
1.2 Penentuan <i>operating time</i>	64
1.3 Kurva kalibrasi	65
2. Validasi metode analisis	66
D. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	67
1. Keseragaman sediaan	68
2. Kekerasan	69
3. Kerapuhan	70
4. <i>Floating lag time</i>	70
E. Disolusi	74

F. Kinetika dan Mekanisme Pelepasan Obat	85
1. Kinetika pelepasan	87
2. Mekanisme pelepasan	91
G. Penentuan Formula Optimum	92
H. Verifikasi Persamaan	94
BAB V PENUTUP	99
A. Kesimpulan	99
B. Saran.....	100
DAFTAR PUSTAKA	101
LAMPIRAN	107

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Pengaruh ukuran partikel terhadap aliran granul melewati corong (Davies 2009)	15
2. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Sinko 2011)	20
3. Struktur kaptopril (DepKes 1995)	30
4. Struktur HPMC (Rogers 2009)	32
5. Struktur <i>xanthan gum</i> (Shah & Singh 2009)	35
6. Struktur polivinil pirolidon (Kibbe ^a 2009)	36
7. Struktur mikrokristalin selulosa (Guy 2009)	37
8. Struktur asam sitrat (Amidon 2009)	39
9. <i>Contour plot</i> kecepatan alir massa tablet <i>floating</i> kaptopril	59
10. Berat jenis ruah dan berat jenis mampat granul tablet <i>floating</i> kaptopril	61
11. <i>Contour plot</i> kompaktilitas massa tablet <i>floating</i> kaptopril	63
12. Kurva kalibrasi kaptopril dalam medium HCl 0,1N	65
13. <i>Contour plot</i> persamaan <i>floating lag time</i> tablet <i>floating</i> kaptopril (a) faktor kekerasan aras rendah, (b) faktor kekerasan aras tinggi (c) faktor komponen <i>effervescent</i> aras rendah, (d) faktor <i>xanthan gum</i> aras rendah ...	73
14. Profil disolusi tablet <i>floating</i> kaptopril dalam medium HCl 0,1N	75
15. <i>Contour plot</i> persamaan Q ₆₀ tablet <i>floating</i> kaptopril (a) faktor kekerasan aras tinggi, (b) faktor komponen <i>effervescent</i> aras tinggi, (c) faktor <i>xanthan gum</i> aras tinggi, dan (d) faktor <i>xanthan gum</i> aras rendah	80
16. <i>Contour plot</i> persamaan kecepatan pelepasan obat tablet <i>floating</i> kaptopril (a) faktor kekerasan aras rendah, (b) faktor kekerasan aras tinggi, (c) faktor komponen <i>effervescent</i> aras rendah, dan (d) faktor <i>xanthan gum</i> aras rendah.....	84
17. <i>Fitting curve</i> model kinetika pelepasan obat pada kekerasan aras rendah....	88
18. <i>Fitting curve</i> model kinetika pelepasan obat pada kekerasan aras tinggi	89
19. <i>Desirability</i> formula optimum pada kekerasan 8,61 kg	92

20. <i>Superimposed contour plot</i> persamaan parameter optimum tablet <i>floating</i> kaptopril (a) kekerasan 7,0 kg, (b) kekerasan 8,0 kg, (c) kekerasan 9,0 kg, dan (d) kekerasan 9,80 kg	93
21. Profil perbandingan pelepasan obat data prediksi dengan percobaan formula optimum tablet <i>floating</i> kaptopril.....	96
22. Grafik hubungan kekerasan dengan <i>floating lag time</i> berdasarkan persamaan model desain faktorial.....	97

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Mekanisme transport melalui hidrogel (Colombo <i>et al.</i> 2007).....	23
2. Rancangan formula desain faktorial dengan 3 faktor dan 2 aras (Bolton & Bon 2004).....	28
3. Desain formula dengan 3 faktor dan 2 aras (Bolton & Bon 2004)	29
4. Berbagai tipe HPMC berdasarkan kandungan gugus metoksi dan hidroksipropil (USP 2009)	33
5. Rancangan formula desain faktorial.....	49
6. Formula tablet <i>floating</i> kaptopril	49
7. Hasil pemeriksaan sifat fisik granul dan massa tablet <i>floating</i> kaptopril.....	57
8. Parameter validasi metode analisis kurva kalibrasi kaptopril pada medium HCl 0,1N	66
9. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet <i>floating</i> kaptopril	67
10. Hasil pemeriksaan uji keseragaman sediaan tablet <i>floating</i> kaptopril	68
11. Persentase jumlah obat yang terlepas pada tablet <i>floating</i> kaptopril	76
12. Nilai DE ₃₆₀ , Q ₆₀ , dan kecepatan pelepasan tablet <i>floating</i> kaptopril.....	77
13. Model dan kinetika pelepasan obat dari tablet <i>floating</i> kaptopril	86
14. Mekanisme dan kinetika pelepasan yang paling dominan tablet <i>floating</i> kaptopril	87
15. Nilai dan bobot parameter optimum tablet <i>floating</i> kaptopril.....	92
16. Hasil pemeriksaan sifat fisik formula optimum tablet <i>floating</i> kaptopril	95
17. Nilai koefisien determinasi, intersep dan <i>similarity factor</i> perbandingan prediksi dan hasil percobaan formula optimum	95

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Skema jalannya penelitian dan diagram alir pembuatan tablet <i>floating</i> kaptopril	108
2. Pemeriksaan sifat fisik granul tablet <i>floating</i> kaptopril	110
3. Pembuatan kurva kalibrasi dan validasi metode analisis	112
4. Pemeriksaan sifat fisik tablet	116
5. Uji disolusi	125
6. Contoh perhitungan disolusi	140
7. Perhitungan profil farmakokinetik kaptopril.....	144
8. Kinetika dan mekanisme pelepasan obat	145
9. Optimasi model faktorial desain dengan Design Expert®	146
10. Hasil formula optimum	160
11. Hasil uji statistik.....	163
12. Sertifikat analisis kaptopril	170
13. Sertifikat analisis Methocel® K15M Premium.....	171
14. Sertifikat analisis <i>xanthan gum</i>	172

DAFTAR SINGKATAN

kg	= kilogram
g	= gram
mg	= miligram
ng	= nanogram
mm	= milimeter
μg	= mikrometer
nm	= nanometer
ml	= mililiter
l	= liter
det	= detik
BB	= berat badan
rpm	= rotasi per menit
$^{\circ}\text{C}$	= derajat celcius
USP	= United Stated Pharmacopeia
K_{el}	= kecepatan eliminasi
p.a	= <i>pro analyst</i>
BJ	= berat jenis
N	= normalitas
UV-Vis	= Ultraviolet-Visibel
ANOVA	= <i>Analysist of Variance</i>
<i>p</i>	= <i>p-value (probability value)</i>

INTISARI

CHOIRI, S., 2014, OPTIMASI TABLET *FLOATING* KAPTOPRIL MENGGUNAKAN *XANTHAN GUM* SEBAGAI ANTI *INITIAL BURST RELEASE*, NATRIUM BIKARBONAT-ASAM SITRAT SEBAGAI KOMPONEN *EFFERVESCENT* DAN FAKTOR KEKERASAN DENGAN METODE *FACTORIAL DESIGN*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Kaptopril sebagai inhibitor *angiotensin converting enzyme* digunakan untuk terapi hipertensi yang memiliki waktu paruh 2 jam. Kaptopril stabil pada kondisi asam dan mengalami reaksi degradasi pada usus dan pH yang meningkat sehingga potensial sebagai kandidat sediaan *gastroretentive* untuk meningkatkan bioavailabilitas dan memperpanjang pelepasan obat. Penelitian ini bertujuan mengoptimasi dan mengevaluasi pengaruh faktor *xanthan gum*, natrium bikarbonat-asam sitrat sebagai komponen *effervescent*, dan kekerasan terhadap kemampuan mengapung dan pelepasan obat pada tablet *gastroretentive* kaptopril dengan sistem *floating*.

Metode 2^3 *full factorial design* diaplikasikan untuk mengoptimasi tablet *floating* kaptopril menggunakan faktor *xanthan gum*, natrium bikarbonat-asam sitrat, dan kekerasan sebagai variabel bebas. Daerah optimum ditentukan dengan *superimposed contour plot* dari parameter *floating lag time*, jumlah kumulatif obat yang terlepas selama 60 menit, dan kecepatan pelepasan obat menggunakan software Design Expert[®].

Kekerasan merupakan faktor yang berpengaruh paling dominan terhadap kemampuan mengapung dan pelepasan obat. Peningkatan aras *xanthan gum* dan kekerasan menurunkan efek pelepasan obat di awal. Peningkatan asam sitrat meningkatkan pelepasan obat di awal, dan peningkatan natrium bikarbonat meningkatkan jumlah obat yang dilepaskan. Berdasarkan *superimposed contour plot* diperoleh daerah optimum dengan faktor *xanthan gum* 58 – 100 mg, natrium bikarbonat 45 – 63 mg, asam sitrat 7 – 25 mg, dan faktor kekerasan 7,0 – 9,8 kg.

Kata kunci : *xanthan gum*, komponen *effervescent*, kekerasan, tablet *floating* kaptopril

ABSTRACT

CHOIRI, S., 2014. OPTIMIZATION CAPTOPRIL FLOATING TABLET USING XANTHAN GUM AS ANTI INITIAL BURST RELEASE, SODIUM BICARBONATE–CITRIC ACID AS EFFERVESCENT COMPONENTS AND HARDNESS WITH FACTORIAL DESIGN METHOD, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY.

Captopril is an angiotensin converting enzyme inhibitor as hypertensive treatment with half-life about 2 hours. Captopril is most stable at acidic condition and unstable in intestine or pH increases with degradation reaction. These indicate a promising potential as gastroretentive drug delivery system to improve the bioavailability and prolong the drug release. This research purposed to optimize and evaluate the influence of xanthan gum, sodium bicarbonate-citric acid as effervescent components and hardness on floatation behavior and drug release of gastro-retentive captopril tablet with floating system.

A 2³ full factorial design (8 runs) was applied to optimize the floating captopril tablet using xanthan gum, sodium bicarbonate-citric acid, and hardness as independent variables. Optimum area was determined by superimposed contour plot of floating lag time, cumulative drug release at 60 minutes, and drug release rate using software Design Expert[®].

Hardness was the most dominant factor affected the floatation behavior and drug release. Enhancement the xanthan gum and hardness level reduced the initial burst release effect and drug release rate. Enhancement of citric acid increased the drug release at initial time and enhancement of sodium bicarbonate increased amount of the drug released. Based on superimposed contour plot, the optimum area was in range of xanthan gum 58 – 100 mg, sodium bicarbonate 45 – 63 mg, citric acid 7 – 25 mg and hardness at 7,0 – 9,8 kg.

Keywords : xanthan gum, effervescent components, hardness, captopril floating tablet

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kaptopril merupakan senyawa aktif yang berfungsi sebagai inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang digunakan untuk pengobatan gagal jantung dan hipertensi. Kaptopril mempunyai waktu paruh biologis dua sampai tiga jam dengan dosis sekali pakai 6,25 – 25 mg dua sampai tiga kali sehari dan dosis maksimum 150 mg sehari (Brunton *et al.* 2008). Kaptopril mudah larut dalam air dan mudah teroksidasi pada pH usus, sehingga perlu strategi pengembangan kaptopril lepas lambat yang dapat mengontrol pelepasan obat dan dapat dipertahankan di lambung dalam waktu yang cukup lama. Sistem penghantaran obat yang tertahan di lambung merupakan sistem yang ideal untuk meningkatkan bioavailabilitas kaptopril karena dapat menahan sediaan tetap berada pada lambung dan mencegah obat terdegradasi di usus (Nur & Zhang 2000).

Gastroretentive drug delivery system (GRDDS) merupakan suatu bentuk sediaan yang didesain untuk tertahankan di lambung dalam jangka waktu yang lama dan melepaskan obat pada bagian atas dari saluran pencernaan (lambung) (Hoffman & Qadri 2007). Pendekatan GRDDS dapat dilakukan dengan *floating system*, *high density system*, *swellable system*, *mucoadhesive system*, *magnetic system*, dan menggunakan *superporous hydrogel* (Mayur *et al.* 2013).

Floating system digunakan untuk menghantarkan obat tertahan pada lambung dengan mencegah obat dari pengosongan lambung karena sediaan mengapung di atas cairan lambung. Sistem mengapung menggunakan 2

pendekatan yaitu dengan berat jenis yang lebih kecil daripada berat jenis cairan lambung dan dengan sistem *effervescent*. Sistem *effervescent* dapat menghasilkan gas yang terperangkap dalam hidrogel (matriks) sehingga menyebabkan sediaan mengapung di atas cairan lambung (Shojaei & Berner 2006). Bikarbonat pada umumnya digunakan sebagai sumber gas (*gas generating agent*) dan kombinasi dengan asam untuk mempercepat tablet mengapung. Penurunan konsentrasi asam yang digunakan dapat meningkatkan waktu tunggu mengapung dan meningkatkan waktu mengapung. Peningkatan konsentrasi karbonat dapat menurunkan waktu tunggu mengapung dan konsentrasi bikarbonat dan fase asam yang berlebihan menyebabkan obat lepas secara tidak terkendali dengan meningkatnya tekanan internal karena gas yang terbentuk dari sistem *effervescent* dan rusaknya matriks sebagai sistem pengontrol pelepasan obat (Jaimini *et al.* 2007).

Initial burst release merupakan pelepasan obat di awal dalam jumlah yang besar sebelum mencapai pelepasan yang konstan (stabil). *Burst release* dapat memicu pelepasan obat dalam jumlah yang besar (*dose dumping*) dan menurunkan *lifetime* dari sediaan lepas lambat (Huang & Brazel 2001). *Xanthan gum* memberikan beberapa keuntungan ekonomis dan farmasetik dibandingkan HPMC diantaranya adalah tidak memberikan efek *initial burst release* untuk obat yang mudah larut, lebih reproduksibel, dan dapat diperoleh kinetika pelepasan orde nol (Bhardwaj *et al.* 2000). HPMC merupakan polimer hidrofilik yang mampu mengontrol pelepasan obat terutama untuk obat-obat yang mudah larut (kaptopril). HPMC menunjukkan efek *initial burst release* karena waktu yang dibutuhkan untuk membentuk gel yang efisien untuk mengontrol pelepasan obat

di awal (Rajamma *et al.* 2012; Tiwari & Rajabi–Siahboomi 2009; Patel *et al.* 2008). Kombinasi *xanthan gum* dan HPMC dapat memperpanjang pelepasan obat dibandingkan sistem polimer tunggal dan mengatasi keterbatasan dari HPMC dan *xanthan gum*. HPMC dapat membentuk gel yang kuat dibandingkan *xanthan gum*, sedangkan hidrasi matriks *xanthan gum* lebih cepat dibandingkan HPMC, sehingga kombinasi kedua matriks dapat mengontrol pelepasan obat dan menurunkan efek *initial burst release* pada obat yang mudah larut (Tiwari *et al.* 2011; Tiwari & Rajabi–Siahboomi 2009).

Kekerasan dan tekanan kompresi merupakan faktor yang berpengaruh terhadap waktu tunggu mengapung (*floating lag time*) dan pelepasan obat, peningkatan tekanan kompresi akan meningkatkan kekerasan yang dihasilkan dan menurunkan porositas tablet (Baumgartner *et al.* 2000; Ferrero & Jimenez-Castenallos 2014). Kekerasan yang tinggi akan meningkatkan waktu tunggu mengapung dan kekerasan yang rendah akan meningkatkan porositas dan daya penetrasi air/medium (*water-uptake*) sehingga mempercepat terbentuknya reaksi *effervescent*. Reaksi *effervescent* yang berlebih menyebabkan tablet tidak dapat mempertahankan integritas bentuknya sehingga obat lepas secara tidak terkontrol (Baumgartner *et al.* 2000; Chen *et al.* 2013).

Komposisi formula dengan perbandingan yang optimum dapat diperoleh dengan metode optimasi. Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi linear berganda dengan model hubungan antara variabel bebas dan respon yang dihasilkan. Desain faktorial digunakan dalam percobaan untuk menentukan efek secara simultan dari beberapa faktor yang interaksinya signifikan sehingga dapat

digunakan untuk memperkirakan proporsi optimum dalam campuran atau formula (Bolton & Bon 2004; Armstrong 2006).

Kombinasi *xanthan gum* dengan HPMC K15M diharapkan dapat menurunkan efek *initial burst release* tablet *floating* kaptopril (mudah larut) dengan komponen *effervescent* kombinasi natrium bikarbonat dan asam sitrat pada proporsi dan kekerasan yang optimum dapat ditentukan menggunakan metode desain faktorial.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian sebagai berikut:

Pertama, bagaimana pengaruh proporsi *xanthan gum*, perbandingan komponen *effervescent* (natrium bikarbonat–asam sitrat), dan faktor kekerasan terhadap sifat fisik tablet *floating* kaptopril dan profil pelepasannya?

Kedua, berapa proporsi *xanthan gum*, perbandingan komponen *effervescent* (natrium bikarbonat–asam sitrat), dan kekerasan yang dapat menghasilkan formula tablet *floating* kaptopril dengan sifat fisik tablet yang optimum dan kinetika pelepasan mengikuti orde nol?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh proporsi *xanthan gum*, perbandingan komponen *effervescent* (natrium bikarbonat–asam sitrat), dan faktor kekerasan terhadap sifat fisik tablet *floating* kaptopril dan profil pelepasannya. Mengetahui proporsi *xanthan gum*, perbandingan komponen *effervescent* (natrium

bikarbonat–asam sitrat), dan tingkat kekerasan tablet yang dapat menghasilkan formula tablet *floating* kaptopril dengan sifat fisik tablet yang optimum dan kinetika pelepasan mengikuti orde nol.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diperoleh sediaan tablet kaptopril yang tertahan di lambung dengan proporsi matriks *xanthan gum*, perbandingan natrium bikarbonat–asam sitrat, dan kekerasan yang paling optimum dengan pelepasan mengikuti kinetika orde nol sehingga dapat meningkatkan efektifitas dan bioavailabilitas dari tablet lepas lambat kaptopril.