

**FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL METIL
CELLULOSA (HPMC) K15M DAN
XANTHAN GUM**



Oleh:

**Arif Marisa Nur Hidayat
19154698A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2016**

**FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL METIL
CELLULOSA (HPMC) K15M DAN
XANTHAN GUM**

SKRIPSI

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

Oleh :

**Arif Marisa Nur Hidayat
19154698A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2016**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul:

**FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN
KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL METIL
CELLULOSA (HPMC) K15M DAN
XANTHAN GUM**

Oleh :

**Arif Marisa Nur Hidayat
19154698A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 28 Desember 2016

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



Dr. RA. Oetari, SU., MM., Apt

Pembimbing Utama,

Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping,

Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

Penguji.

1. Dra. Yul Mariyah, M.Si., Apt
2. Ismi Rahmawati, S.Si., M.Si., Apt
3. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc
4. Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt

1.
2.
3.
4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

*Allah tidak akan membebani seseorang itu melainkan sesuai dengan kesanggupannya.
(Q. S. Al-Baqarah:286)*

*Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah nasib suatu kaum hingga mereka mengubah diri
mereka sendiri.
(Q. S. Ar-Ra'd:11)*

*Salah satu pengkerdilan terkejam dalam hidup adalah membiarkan pikiran yang cemerlang
menjadi budak bagi tubuh yang malas, yang mendahulukan istirahat sebelum lelah.
(Buya Hamka)*

*Kebanyakan orang menyerah ketika mereka akan mencapai kesuksesan, dimana mereka
berhenti di suatu titik terakhir dari suatu permainan satu langkah sebelum mencapai
kemenangan atau kesuksesan. Setidaknya mereka mengetahui berapa lama dan berapa keras
usaha mereka lagi untuk mencapai kesuksesan yang sesungguhnya.
(penulis)*

*Kupersembahkan karyaku ini untuk'
Bapak (Misnadi), ibu (Sunarni), dan kakak-kakakku dan semua keluarga besarku,
teman-temanku yang selalu ada dalam suka maupun duka, almamaterku, agama,
bangsa dan negara.*

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 ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang 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, 28 Desember 2016



Arif Marisa Nur Hidayat

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alam, segala puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, Rabb yang memerintahkan bertawakal kepadaNya dan menjajikan orang yang bertawakal kepadaNya berkecukupan dunia dan akhirat. Shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarganya, sahabat, dan seluruh pengikutnya yang setia sampai akhir zaman.

Syukur Alhamdulillah atas segala nikmat, dan karunia Allah SWT yang telah memberikan kekuatan lahir dan batin kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini, dengan judul: **“FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL METIL CELLULOSA (HPMC) K15M DAN XANTHAN GUM”**. Penyusunan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi syarat memperoleh gelar kesarjanaan pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini tidak mungkin selesai dengan baik tanpa bantuan, dorongan dan do'a dari berbagai pihak, dan banyak mendapat bimbingan, petunjuk dan saran-saran yang berguna dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan berterima kasih sebesar besarnya kepada yang terhormat:

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. RA. Oetari, S.U., Apt, Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

3. Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku pembimbing utama yang dengan senang hati telah meluangkan waktunya untuk memberikan petunjuk dan bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang dengan tulus hati telah memberikan waktunya untuk membimbing penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Dra. Yul Mariyah, M.Si., Apt., selaku penguji yang juga bersedia meluangkan waktunya untuk menguji dan memberi masukan dalam rangka menyempurnakan skripsi.
6. Ismi Rahmawati, S.Si.,M.Si., Apt., selaku penguji yang juga bersedia meluangkan waktunya untuk menguji dan memberi masukan dalam rangka menyempurnakan skripsi
7. Hery Muhamad Ansory, S.pd., M.Si., selaku penguji yang juga bersedia meluangkan waktunya untuk menguji dan memberi masukan dalam rangka menyempurnakan skripsi
8. Nur Aini Dewi P., M.Sc., Apt., selaku penguji yang juga bersedia meluangkan waktunya untuk menguji dan memberi masukan dalam rangka menyempurnakan skripsi
9. Dosen, Asisten dosen (Bapak Samuel dan Mas Ari) yang setia menunggu praktek hingga larut malam dan Staf laboratorium fakultas farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
10. Ayahku (Misnadi) yang tercinta, Mamaku (Sunarni) dan kakakku (Koirul Faroka & Agus Triyoko) yang terkasih dan tercinta, keponakanku tercinta

(kafka) dan sepupu - sepupuku (Eka, Siti aisyah, Siti Nurjanah, Mahmud, Jihan, Nabil, Resti, Pipit, Hanifah, Azis, Anam, Salsabila, Aska, Iska, Erfan, Muksin, Itsna, Rustam, Rifki), dan semua keluarga besarku yang telah dengan setia memberikan dukungan, doa dan restu selama penulis melanjutkan studi dan menyelesaikan skripsi ini.

11. Kepala PT. Kimia Farma Bandung, terima kasih banyak telah memberikan bahan-bahan skripsiku.
12. Kepala PT. Dexa Medica Palembang, terima kasih banyak telah memberikan bahan-bahan skripsiku.
13. Teman-temanku, Lukman, Sandi Mahesa, Paul Dwi P, Bayu (Asenk), Adi (Kenyot), Norist, Rury Tyas F, Edy S, dll, yang memberiku pelajaran untuk bersabar mencapai tujuan yang penuh halangan dan tetap memberi semangat, yang selalu membuatku tersenyum, tertawa dan terima kasih kawan, **tetap semangat...**

Penulis menyadari bahwa di dalam penulisan ini masih banyak dijumpai kelemahan, meskipun penulis sudah berusaha semaksimal mungkin di dalam menyajikannya. Setiap individu mempunyai keterbatasan pengetahuan dan pengalaman, maka untuk itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan dan mengajak semuanya untuk bersama-sama saling memperbaiki dan melengkapi, diharapkan segala kritik dan saran yang bersifat membangun diterima dengan senang hati. Akhir kata penulis berharap semoga apa yang telah penulis kemukakan akan berguna bagi penulis maupun bagi siapa saja yang

memanfaatkannya untuk ilmu pengetahuan dan kemajuan dunia farmasi. Amin
yarobbalamin.

Surakarta, 28 Desember 2016

Penulis

(Arif Marisa Nur Hidayat)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.	i
HALAMAN PENGESAHAN.	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.	iii
HALAMAN PERNYATAAN.	iv
KATA PENGANTAR.	v
DAFTAR ISI.	ix
DAFTAR GAMBAR.	xii
DAFTAR TABEL.	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.	xiv
INTISARI.	xv
ABSTRACT.	xvi
BAB I PENDAHULUAN.	1
A. Latar Belakang Masalah.	1
B. Perumusan Masalah.	3
C. Tujuan Penelitian.	3
D. Manfaat Penelitian.	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.	4
A. Sediaan Lepas Lambat.	4
1. Kelebihan dan kekurangan sediaan lepas lambat.	5
2. Sifat fisikokimia yang berpengaruh pada sediaan lepas lambat.	5
2.1. Dosis.	5
2.2. Kelarutan.	6
2.3. Koefisien partisi.	6
2.4. Stabilitas obat.	6
2.5. Ukuran Partikel.	6
3. Sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat.	6
3.1. Absorpsi.	6
3.2. Volume distribusi.	6

3.3. Indeks terapetik.	6
3.4. Durasi.	7
4. Metode formulasi sediaan lepas lambat.	7
4.1. Pengikisan obat ke dalam matriks yang terkikis perlahan-lahan.	7
4.2. Mikroenkapsulasi.	7
4.3. Pembentukan kompleks.	7
B. Disolusi.	8
1. Pengungkapan hasil disolusi.	9
1.1. Menurut wagner.	9
1.2. Menurut khan.	9
1.3. Metode Klasik.	9
2. Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi. ...	10
2.1. Sifat fisikokimia obat.	10
2.2. Faktor teknologi.	10
2.3. Faktor pengadukan.	10
2.4. Temperatur.	11
2.5. Medium pelarut.	11
2.6. Alat disolusi yang digunakan.	11
C. Matriks.	11
1. Macam-macam golongan matriks.	12
D. Monograf Bahan.	15
1. Kaptopril.	15
2. HPMC.	16
3. Xanthan gum.	17
4. PVP.	18
5. Magnesium stearat.	18
E. Landasan Teori.	19
F. Hipotesis.	20
BAB III METODE PENELITIAN.	21
A. Populasi dan Sampel.	21
1. Populasi.	21
2. Sampel.	21
B. Variabel Penelitian.	21
1. Identifikasi variabel utama.	21
2. Klasifikasi variabel utama.	22
3. Definisi operasional variabel utama.	23
C. Bahan dan Alat.	23
1. Bahan.	23
2. Alat.	24
D. Jalannya penelitian.	24
1. Pembuatan granul dengan granulasi basah.	24
2. Pemeriksaan sifat fisik granul.	25
2.1. Uji kecepatan alir granul.	25

2.2. Uji sudut diam.	25
2.3. Uji kadar air.	25
3. Pengempaan tablet.	25
4. Pemeriksaan sifat fisik tablet.	26
4.1. Keseragaman bobot tablet.	26
4.2. Kekerasan tablet.	26
4.3. Kerapuhan tablet.	26
5. Uji disolusi.	27
5.1. Pembuatan larutan HCl 0,1 N.	27
5.2. Penentuan panjang gelombang.	27
5.3. Penentuan operating time.	27
5.4. Pembuatan kurva baku.	28
5.5. Disolusi.	28
6. Metode analisis.	28
7. Skema penelitian	30
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.	31
A. Granul dan Tablet.	31
1. Pembuatan granul.	31
2. Hasil uji sifat fisik granul.	32
2.1. Waktu alir granul.	32
2.2. Sudut diam granul.	34
2.3. Kadar air granul.	35
3. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet kaptopril.	36
3.1. Keseragaman bobot tablet.	36
3.2. Kerapuhan tablet.	38
3.3. Kekerasan tablet.	39
4. Hasil pemeriksaan disolusi tablet kaptopril.	40
4.1. Penetapan panjang gelombang.	40
4.2. Penentuan operating time.	41
4.3. Penentuan kurva baku.	41
4.4. Disolusi tablet.	42
4.5. Analisa kinetika pelepasan kaptopril.	44
BAB V KESIMPULAN.	47
DAFTAR PUSTAKA.	48
LAMPIRAN.	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Konsep matriks yang ditanam sebagai suatu mekanisme pelepasan terkontrol dalam desain bentuk sediaan lepas lambat.	12
Gambar 2. Model pembatasan tidak langsung dari desain bentuk sediaan lepas lambat.	13
Gambar 3. Sekema matriks padatan dan batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediaananya.	14
Gambar 4. Struktur kaptopril.	15
Gambar 5. Struktur kimia HPMC.	16
Gambar 6. Struktur kimia xanthan gum.	17
Gambar 7. Struktur kimia PVP.	18
Gambar 8. Skema jalannya penelitian.	30
Gambar 9. Grafik kurva baku kaptopril.	42
Gambar 10. Grafik rata-rata pelepasan kaptopril.	43
Gambar 11. Profil orde nol.	45
Gambar 12. Profil orde satu.	45
Gambar 13. Profil model higuchi.	46

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula tablet kaptopril.	24
Tabel 2. Persyaratan penyimpangan bobot tablet.	26
Tabel 3. Hasil pemeriksaan rata-rata waktu alir, sudut diam, dan kadar air granul.	32
Tabel 4. Hasil pemeriksaan rata-rata keseragaman bobot, kerapuhan, dan kekerasan tablet.	36
Tabel 5. Hasil penentuan kurva baku.	41
Tabel 6. Hasil % rata-rata pelepasan kaptopril.	43
Tabel 7. Model pelepasan kaptopril orde nol, orde satu, higuchi.	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Sertifikat analisa bahan baku kaptopril.	50
Lampiran 2. Foto granul.	51
Lampiran 3. Foto tablet.	52
Lampiran 4. Data waktu alir granul.	53
Lampiran 5. Anova satu jalan untuk waktu alir granul.	54
Lampiran 6. Data sudut diam granul.	58
Lampiran 7. Anova satu jalan untuk sudut diam granul.	61
Lampiran 8. Data kadar air granul.	65
Lampiran 9. Data keseragaman bobot tablet.	66
Lampiran 10. Anova satu jalan untuk keseragaman bobot tablet.	68
Lampiran 11. Data kerapuhan tablet.	72
Lampiran 12. Data kekerasan tablet.	73
Lampiran 13. Anova satu jalan untuk uji kekerasan tablet.	74
Lampiran 14. Data penentuan panjang maksimum kaptopril.	78
Lampiran 15. Data penentuan operating time.	79
Lampiran 16. Data penentuan kurva baku kaptopril.	81
Lampiran 17. Hasil data disolusi tablet.	82
Lampiran 18. Anova satu jalan untuk persentase rata-rata pelepasan kaptopril.	88
Lampiran 19. Analisa kinetika pelepasan kaptopril.	91

INTISARI

ARIF MARISA NUR HIDAYAT, 2016, FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT KAPTOPRIL DENGAN KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL METIL CELLULOZA (HPMC) K15M DAN XANTHAN GUM, *SKRIPSI*, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURABAYA

Kaptopril merupakan obat dengan waktu paruh yang sangat pendek (2-3 jam) yang banyak digunakan dalam penyakit dari sistem kardiovaskuler terutama hipertensi dengan frekuensi penggunaan berulang kali dalam sehari, kaptopril diformulasikan dalam bentuk lepas lambat. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh kombinasi HPMC K15M dan xanthan gum terhadap mutu fisik granul, tablet, dan pelepasan obat mengikuti orde nol.

Penelitian ini dibuat dalam lima formulasi antara lain: perbandingan HPMC K15M dan xanthan gum (F1=0%:100%, F2=25%:75%, F3=50%:50%, F4=75%:25%, F5=100%:0%). Tablet dibuat dengan granulasi basah dan dicetak dengan bobot tablet 250 mg. Granul dan tablet yang terbentuk dilakukan pengujian sifat fisik granul dan tablet antara lain: waktu alir, sudut diam, kadar air, keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan tablet, dan disolusi.

Hasil pengujian diperoleh formula dengan menggunakan Matriks HPMC K15M dengan konsentrasi semakin tinggi memperbaiki sifat fisik tablet kaptopril dengan nilai kekerasan semakin tinggi, kerapuhan semakin rendah, sedangkan matriks xanthan gum dengan konsentrasi semakin tinggi memperbaiki waktu alir granul, dan pada formula 2, formula 3, formula 4, dan formula 5, menghasilkan tablet pelepasan kaptopril mengikuti kinetika pelepasan orde nol.

Kata kunci: kaptopril, sediaan lepas lambat, HPMC K15M, xanthan gum, granulasi basah.

ABSTRACT

ARIF MARISA NUR HIDAYAT, 2016, SUSTAINED RELEASE TABLET FORMULA OF CAPTOPRIL WITH MATRIX HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE (HPMC) K15M AND XANTHAN GUM COMBINATION, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Captopril is a drug with a very short half-life (2-3 hours) are widely used in diseases of the system cardiovascular especially hypertension with the use of the frequency of multiple times a day, captopril formulated in sustained release form. The purpose of this study was to determine the effect of the combination xanthan gum and HPMC K15M the physical quality of granules, tablets, and drug release follows zero order.

This study was made in five formulations include: comparison of HPMC K15M and xanthan gum (F1 = 0%: 100%, F2 = 25%: 75%, F3 = 50%: 50%, F4 = 75%: 25%, F5 = 100%:0%). Tablets made by wet granulation and printed with a tablet weight of 250 mg. The granules and tablets formed testing the physical properties of the granules and tablets, among others: the flow time, angle of repose, moisture content, weight uniformity, friability, tablet hardness, and dissolution.

The test results obtained formula by using Matrix HPMC K15M with a concentration higher improved physical properties tablet captopril with hardness values higher, the fragility of the lower, while the matrix of xanthan gum at concentrations higher improve flow time of the granules, and in formula 2, formula 3, formula 4 and formula 5, generating captopril tablets release follows zero-order release kinetics.

Keyword: captopril, sustained-release preparations, HPMC K15M, xanthan gum, granulation.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kaptopril adalah angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitor digunakan dalam pengobatan beberapa penyakit dari sistem kardiovaskular, terutama hipertensi. Kaptopril mempunyai waktu paruh pendek sekitar 2-3 jam, sehingga frekuensi pemberian diulang beberapa kali untuk mendapatkan efek yang diinginkan. Obat dengan waktu paruh yang sangat pendek membutuhkan jumlah obat yang cukup banyak pada setiap unit dosis untuk mempertahankan efek berkelanjutan. Pemakaian obat berulang-ulang sehingga dapat dihindari dan untuk menghindari efek yang tidak diinginkan (fluktuasi kadar obat dalam plasma) maka kaptopril dibuat sediaan lepas lambat. Pengurangan frekuensi pemberian akan memudahkan pasien dan mengurangi resiko kesalahan, kelupaan, dan meningkatkan kepatuhan pasien. Sediaan lepas lambat lebih sesuai digunakan sebagai obat pencegah dan terapi hipertensi daripada bentuk sediaan konvensional (dosis pemakaian yang berkali kali dalam seharinya) (Charles 2008).

Tujuan sediaan lepas lambat dapat mempertahankan konsentrasi zat aktif dalam darah atau jaringan untuk periode waktu yang diperpanjang. Keuntungan sediaan lepas lambat diantaranya adalah memastikan keamanan dan memperbaiki daya kerja (efikasi) zat aktif, memperbesar jarak waktu pendosisan yang diperlukan, mengurangi fluktuasi konsentrasi dalam darah, mengurangi iritasi saluran cerna dan efek samping obat, pasien lebih nyaman sehingga meningkatkan

efektifitas terapi (Charles 2008). Tablet lepas lambat dapat dibuat dalam sistem matriks, merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan. Penambahan matriks hidrofilik dilakukan untuk memperlambat pelepasan zat aktifnya. Bahan matriks yang digunakan dalam penelitian ini adalah kombinasi matriks Hidroksipropilmetilcellulosa (HPMC) K15M dan xanthan gum (Rowe *et al.* 2006).

HPMC K15M merupakan matriks turunan *cellulosa* yang bersifat hidrofilik dan mengembang dalam air. HPMC K15M dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental pada sekeliling lapisan sediaan lepas lambat setelah kontak dengan cairan saluran cerna. Lapisan hidrogel tersebut yang dapat menghalangi lepasnya obat dalam sediaan tablet lepas lambat, yang mengakibatkan pelepasan zat aktif dalam sediaan dapat dikendalikan (Rowe *et al.* 2006).

Xanthan gum juga dapat memperlambat pelepasan obat dan memberikan kinetika pelepasan yang tergantung waktu tetapi juga bekerja efektif secara *in vivo* dan dapat mempertahankan kadar obat dalam plasma. Pelepasan obat yang larut (*soluble drug*) utamanya melalui difusi, sedangkan untuk obat yang kurang larut atau tidak larut melalui erosi (Rowe *et al.* 2006).

Penelitian yang telah dilakukan (Via 2010) menggunakan formula dengan variasi perbandingan matriks HPMC K15M dan xanthan gum (100%:0%, 50%:50%, 0%:100%).

Berdasarkan uraian diatas maka akan dilakukan penambahan formula dengan perbandingan HPMC K15M dan xanthan gum (75%:25% dan 25%:75%) dengan bobot total matriks 140 mg

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi HPMC K15M dan xanthan gum terhadap mutu fisik dan pelepasan obat tablet lepas lambat kaptopril?
2. Pada perbandingan konsentrasi berapakah HPMC K15M dan xanthan gum menghasilkan tablet lepas lambat kaptopril dengan pelepasan obat mengikuti orde nol?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi HPMC K15M dan xanthan gum terhadap mutu fisik dan pelepasan obat tablet lepas lambat kaptopril?
2. Untuk mengetahui pada konsentrasi berapakah HPMC K15M dan xanthan gum menghasilkan tablet lepas lambat kaptopril dengan pelepasan obat mengikuti orde nol?

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pengaruh HPMC K15M dan xanthan gum sebagai matriks dalam pengembangan tablet lepas lambat kaptopril.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sediaan Lepas lambat

Sediaan lepas lambat didefinisikan sebagai sediaan dimana bahan obat dimodifikasi sedemikian rupa secara kimia sehingga biotransformasi dan eliminasinya dihambat, sehingga dapat menunjukkan waktu paruh biologis yang panjang. Pelepasan bahan obat pada sediaan lepas lambat dikendalikan, dan dikontrol melalui upaya teknologi farmasetik sehingga kadar darahnya dapat dipertahankan dalam jangka waktu panjang (Voigt 1994).

Pertimbangan obat dibuat sediaan lepas lambat adalah untuk mengurangi frekuensi pemakaian, menyenangkan pasien, menambah ketaatan pasien, dan untuk kasus-kasus penyakit kronis. Obat dengan Sediaan lepas lambat berdasarkan kinetiknya digolongkan menjadi 3 tipe.

Pertama, Repeat action tablets. Tipe ini dimaksudkan untuk melepaskan dosis pertama secara cepat dan melepaskan dosis kedua setelah periode waktu tertentu.

Kedua, Sustained release. Bentuk sediaan ini dirancang agar pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan sejumlah jenis obat segera setelah pemakaiannya (Ansel 2005). Tujuannya adalah untuk mendapatkan konsentrasi obat dalam darah pada rentang terapeutik pada dosis pertama dan selanjutnya dipertahankan oleh dosis kedua dalam jangka waktu tertentu.

Ketiga, Prolong-action preparation. Pelepasan obat ini berlangsung secara lambat dan memberikan cadangan obat terus menerus dalam waktu tertentu.

1. Kelebihan dan kerugian sediaan lepas lambat.

Kelebihan sediaan lepas lambat antara lain : Memastikan keamanan dan memperbaiki daya kerja (efikasi) zat aktif serta meningkatkan kepatuhan pasien, memperbesar jarak waktu pendosisan yang diperlukan atau dipersyaratkan, mengurangi fluktuasi konsentrasi zat aktif dalam darah disekitar rata rata, menghasilkan efek yang lebih seragam, memberikan konsentrasi terapi zat aktif dalam darah yang terus menerus dan menghasilkan respon klinis yang diperpanjang dan konstan dalam pasien (Charles 2008).

Kerugian sediaan lepas lambat antara lain : Biaya produksi lebih mahal dibanding sediaan konvensional, faktor fisiologis yang berubah ubah (misalnya, pH saluran cerna, aktivitas enzim, kecepatan transit lambung dan usus, adanya makanan dan kegawatan penyakit pasien), harga per unit sediaan tablet lepas lambat pada umumnya lebih mahal daripada bentuk sediaan konvensional yang mengandung zat aktif yang sama, zat aktif yang dalam bentuk sediaan konvensional biasa diberikan dalam dosis besar (> 500mg) tidak praktis untuk formulasi sediaan tablet lepas lambat (Charles 2008).

2. Sifat fisikokimia yang berpengaruh pada sediaan lepas lambat.

2.1. Dosis. Produk peroral lebih dari 500 mg sangat sulit untuk dijadikan sediaan lepas lambat sebab pada dosis yang besar akan dihasilkan volume sediaan yang terlalu besar yang tidak bisa diterima sebagai produk oral.

2.2. Kelarutan. Obat dengan kelarutan dalam air yang terlalu rendah atau terlalu tinggi tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah untuk kelarutan pada sediaan lepas lambat adalah 0,1 mg/ml.

2.3. Koefisien partisi. Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi, obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak sehingga obat tidak mencapai sasaran.

2.4. Stabilitas obat. Bahan aktif yang tidak stabil terhadap lingkungan yang bervariasi di sepanjang saluran cerna tidak dapat diformulasi menjadi sediaan lepas lambat .

2.5. Ukuran partikel. Molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit dibuat sediaan lepas lambat .

3. Sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat antara lain:

3.1. Absorpsi. Obat yang lambat absorpsinya sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat. Batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsi untuk sediaan oral adalah sekitar 0,25/jam.

3.2 Volume distribusi. Volume distribusi obat yang terlalu tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak sesuai untuk dibuat sediaan lepas lambat.

3.3. Indeks terapeutik. Indeks terapeutik obat yang kecil memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan obat dalam darah, karena

itu sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya.

3.4. Durasi. Obat dengan waktu paruh yang panjang dan dosis yang besar tidak cocok untuk dijadikan sediaan lepas lambat. Waktu paruh yang panjang dengan sendirinya akan mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

4. Metode formulasi sediaan lepas lambat.

Produk-produk pelepasan berkesinambungan peroral mayoritas telah diformulasi sebagai kapsul atau tablet. Beberapa macam pembuatan sediaan lepas lambat, antara lain (Ansel 2005):

4.1 Pengisian obat ke dalam matriks yang terkikis perlahan-lahan. bahan yang tidak larut, dirancang utuh dan tidak pecah dalam saluran pencernaan seperti polietilen dan etilselulosa, bahan tidak larut dalam air tetapi dapat terkikis oleh medium (seperti lilin, lemak, dan sejenisnya), bahan tidak dapat dicerna dan dapat membentuk gel di dalam saluran cerna (antara lain natrium alginat, natrium karboksil metil sellulosa, dan metilsellulosa).

4.2. Mikroenkapsulasi. suatu proses dari bahan padat, cairan bahkan gas yang dapat dibuat kapsul dengan ukuran partikel kecil dibentuk dinding tipis disekitar bahan yang akan dijadikan kapsul.

4.3 Pembentukan kompleks, pelepasan obat tergantung pada pH sekitar, sediaan ini mengandung suatu senyawa pengompleks misalnya asam tanat.

B. Disolusi

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Kecepatan disolusi atau laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang larut per satuan waktu pada kondisi yang dibakukan dari antar permukaan cairan atau solid, suhu, dan komponen pelarut.

Disolusi dapat dianggap sebagai suatu tipe spesifik reaksi heterogen tertentu ketika hasil pemindahan massa sebagai suatu pengaruh jaringan bersih antar molekul terlarut yang lepas dan yang mengendap pada permukaan solid. Reaksi heterogen ini dapat digolongkan ke dalam tiga kategori utama.

Pertama, Reaksi atau interaksi pada antar permukaan jauh lebih cepat daripada transpor reaktan ke produk ke dan dari antar permukaan. Kecepatan pada kategori ini dikendalikan oleh proses transpor. Disolusi pada reaksi ini merupakan transpor difusi atau transpor konfektif (arus/aliran) zat terlarut dari batas antar permukaan kelarutan pada rongga.

Kedua, Reaksi pada antar permukaan terjadi ketika suatu kecepatan yang secara signifikan lebih lambat daripada proses transpor sehingga menjadi tahap pengendalian kecepatan. Disolusi pada reaksi golongan ini akan terjadi jika proses pelepasan dan penempatan molekul terlarut pada antar permukaan merupakan tahapan penentuan kecepatan.

Ketiga, Konstanta kecepatan kedua proses kurang lebih setara dan dalam hal ini, laju disolusi merupakan fraksi dari kedua-duanya, yaitu kecepatan reaksi pada antar permukaan dan juga kecepatan proses transpor (Charles 2008).

1. Pengungkapan hasil disolusi (Shargel 2005):

1.1. Metode Wagner

Metode ini dapat menghitung tetapan kecepatan pelarutan (k) dengan berdasar pada asumsi bahwa kondisi percobaan dalam keadaan sink.

1.2. Metode Khan

Metode ini kemudian disebut dengan konsep *Dissolution Efficiency* (DE).

1.3. Metoda Klasik

Metode ini menunjukkan jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu t, yang kemudian dikenal dengan T₂₀, T₅₀, T₉₀ dan sebagainya. Jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu, misalnya C₃₀ adalah dalam waktu 30 menit zat aktif yang terlarut sebanyak x mg atau x mg/ml. Efektivitas dari suatu tablet dalam melepaskan obatnya untuk diabsorpsi sistemik tergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan, deagregasi dari granul dan disolusi dari partikel zat aktif. Laju dimana suatu padatan melarut dalam pelarut dapat dirumuskan dengan persamaan Noyes dan Whitney, yaitu :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \dots \dots \dots (3)$$

keterangan :

M = massa zat terlarut pada waktu t

dM/dt = laju disolusi

D = koefisien difusi

S = luas permukaan zat padat yang kontak dengan larutan

h = tebal lapisan difusi

C_s = kelarutan dari zat padat

C = konsentrasi zat terlarut pada waktu t

Jika konsentrasi C jauh lebih kecil dari pada kelarutan obat C_s /keadaan sink (*sink conditions*), persamaan diatas menjadi :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DSC_s}{h} = \dots\dots\dots (4)$$

2. Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan Disolusi :

2.1. Sifat fisikokimia obat. Sifat fisikokimia dari partikel-partikel obat padat mempunyai pengaruh yang besar pada kinetika pelarutan. Derajat kelarutan obat dalam air juga (C_s-C) mempengaruhi laju pelarutan. Obat dalam bentuk garam yang dapat terionisasi lebih larut dalam air daripada pada asam atau basa bebas (Shargel 2005).

2.2. Faktor teknologi. Perbedaan metode yang digunakan dalam produksi turut mempunyai laju disolusi obat dan penggunaan bahan-bahan tambahan dalam produksi. Contohnya penggunaan bahan pelicin yang bersifat hidrofob mampu menolak air sehingga menurunkan laju disolusi obat (Parrott 1971).

2.3. Pengadukan. Faktor pengadukan sangat membantu menghomogenitaskan medium disolusi, kondisi pengadukan berpengaruh pada disolusi yang dikontrol oleh difusi, karena ketebalan lapisan difusi berbanding terbalik dengan kecepatan pengadukan, dengan persamaan sebagai berikut :

$$K = a(N)^b \dots\dots\dots (5)$$

Arti dari a dan b adalah suatu konstanta, pada proses yang dikontrol difusi $b =$ disolusi yang secara sempurna dikontrol oleh kecepatan reaksi permukaan

tidak akan tergantung pada intensitas pengadukan karena difusi bukan pembatas kecepatan, sehingga $b = 0$ (Martin *et al.* 1993).

2.4. Temperatur. Temperatur yang semakin tinggi maka semakin banyak zat aktif yang terdisolusi dari bentuk sediaan. Kenaikan kelarutan akan memberikan kenaikan gradien konsentrasi sehingga menghasilkan kenaikan kecepatan disolusi (Parrott 1971).

2.5. Medium pelarut. Sifat dari medium pelarut sangat mempengaruhi uji pelarutan. Medium pelarutan seharusnya tidak jenuh dengan obat (Shargel 2005).

2.6. Alat disolusi yang digunakan. Beberapa model yang digunakan produk untuk kenaikan konveksi, aliran relative terhadap medium disolusi dan permukaan partikel dapat laminar atau turbuler, tergantung kondisi pengadukan (Shargel 2005).

C. Matriks

Matriks dapat digambarkan sebagai pembawa padat inert yang didalamnya obat tersuspensi (tercampur) secara merata. Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan obat dan bahan matriks bersama-sama. Volume obat dalam tablet lepas lambat pada umumnya ada dalam persen yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat berdifusi keluar secara lambat. Jenis matriks dari pelepasan obat dapat dibentuk menjadi suatu tablet atau butir-butir kecil tergantung pada komposisi formulasi (Shargel 2005)

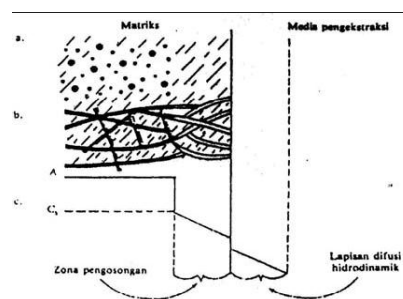
1. Macam-macam Golongan Matriks (Lachman *et al.* 1994):

1.1. Golongan matriks yang terdiri dari penahan yang membentuk matriks tidak larut atau matriks kerangka. Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida, dan kopolimer akrilat yang digunakan sebagai dasar untuk pembuatan formulasi di pasaran.

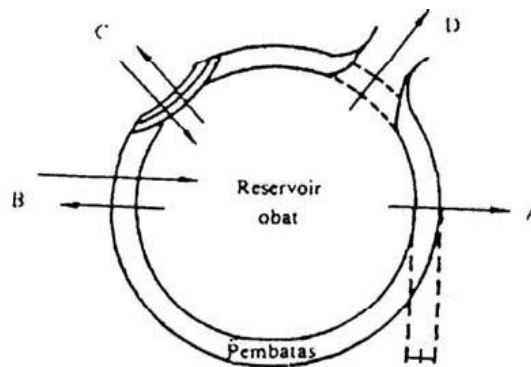
1.2. Golongan matriks yang memperlihatkan bahan-bahan yang tidak larut dalam air yang secara potensial dapat terkikis. Golongan ini berupa malam, lemak dan bahan-bahan yang berhubungan dengan pembentukan matriks membentuk matriks yang mengontrol pelepasan melalui difusi pori dan erosi.

1.3. Golongan pembentuk matriks menunjukkan bahan-bahan yang tidak dapat dicernakan yang membentuk gel *in-situ*. Besarnya difusi atau erosi yang mengontrol pelepasan tergantung pada polimer yang dipilih untuk formulasi, dan juga pada perbandingan obat dan polimer.

Pelepasan obat dari matriks ada dua dasar umum yang terlibat dalam penghambatan pelepasan obat dari formulasi-formulasi lepas lambat yang paling praktis ini adalah matriks yang ditanam dan prinsip pembatasan yang secara skematis terlihat pada gambar 1 dan 2 (Lordi 1994).



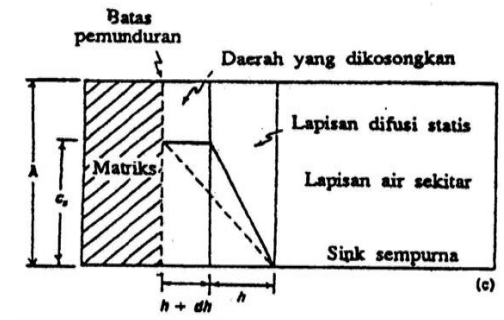
Gambar 1. Konsep matriks yang ditanam sebagai suatu mekanisme pelepasan terkontrol dalam desain bentuk sediaan lepas lambat. Model jaringan (a) : obat tidak larut dalam obat penahan. Model disperse (b) : obat larut dalam bahan penahan. Profil difusi (c) : mengkarakterisasi bentuk pelepasan obat dari suatu sistem matriks (Lordi 1994).



Gambar 2. Model pembatasan tidak langsung dari desain bentuk sediaan lepas lambat. A, Difusi obat melalui pembatas tersebut. B, permeasi pembatas dengan elusi media diikuti oleh difusi obat. C, Erosi pembatas, melepas obat. D, Rusaknya pembatas akibat permeasi media pengelusi (Lordi 1994).

Pelepasan obat dikontrol oleh kombinasi dari beberapa proses fisika. Ini termasuk permeasi matriks oleh air, pembocoran (ekstraksi atau difusi) obat dari matriks tersebut, dan erosi dari bahan matriks. Proses yang lainnya obat bisa dilarutkan dalam bahan matriks dan dilepaskan dengan difusi melalui bahan matriks atau dibagi diantara matriks dan cairan yang mengekstraksi. Matriks bisa dibuat dari bahan yang tidak larut atau bahan yang dierosikan (misalnya polimer-polimer silikon atau lemak) (Lordi 1994).

Obat dalam matriks polimer berarti obat serbuk didispersikan secara homogen keseluruhan matriks polimer dan berdifusi keluar dari permukaan matriks tersebut. Batas yang terbentuk antara obat dan matriks kosong, oleh karena itu mundur ke dalam tablet ketika obat dikeluarkan (Martin *et al.* 1993). Gambar skematis terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Skema matriks padatan dan batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediannya, C_s = Kelarutan atau konsentrasi jenuh obat dalam matriks, A = konsentrasi total obat dalam matriks, h = jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi (Martin et al. 1993).

Persamaan Higuchi menggambarkan kecepatan pelepasan obat yang terdispersi dalam suatu matriks yang padat dan inert (Longer dan Robinson 1990).

$$M = [D_s \cdot C_a (\epsilon/\tau) (2 \cdot C_o - \epsilon \cdot C_a) t]^{1/2} \dots\dots\dots(1)$$

M adalah jumlah obat yang dilepaskan dari matriks, ϵ adalah porositas matriks, τ adalah turtuositas matriks, C_a adalah kelarutan obat dalam medium pelarutan, D_s adalah koefisien difusi dalam medium pelarutan, C_o adalah jumlah total persen obat per unit volume dalam matriks. Kecepatan difusi obat dalam melewati matriks ditentukan oleh koefisien difusi (D) dan harga D ditentukan oleh beberapa faktor menurut persamaan Stokes-Einstein sebagai berikut :

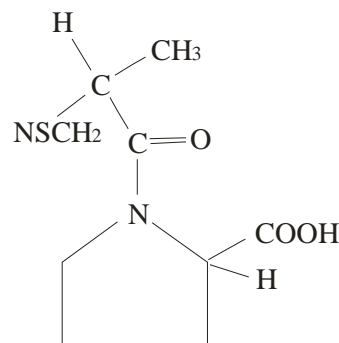
$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \dots\dots\dots(2)$$

D adalah koefisien difusi, R adalah konstanta gas molar, T adalah temperatur, r adalah radius molekul difusan, N adalah bilangan Avogadro, η adalah viskositas. Persamaan diatas merupakan tampak bahwa hubungan antara viskositas dan koefisien difusi berbanding terbalik. Matriks yang semakin banyak maka viskositas semakin besar, akibatnya harga koefisien difusi semakin kecil.

Hal ini berarti menurunnya koefisien difusi diikuti dengan penurunan kecepatan pelepasan obat (Higuchi 1963).

D. Monograf Bahan

1.Kaptopril.

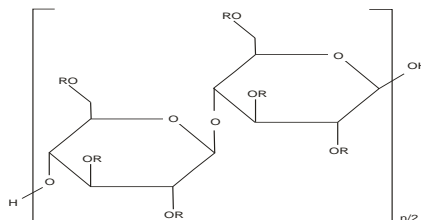


Gambar 4. Struktur Kaptopril (Anonim 1995)

Kaptopril adalah angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitor digunakan dalam pengobatan beberapa penyakit dari sistem kardiovaskular, terutama hipertensi. Kaptopril mempunyai harga waktu paruh 2 – 3 jam. Kaptopril mengandung tidak kurang dari 97,5 % dan tidak lebih dari 102,0 % $C_9H_{15}NO_3S$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Kaptopril merupakan Serbuk hablur; putih atau hampir putih; bau khas seperti sulfida. melebur pada suhu 104° sampai 110° . kelarutan kaptopril mudah larut dalam air, metanol, etanol, dan dalam kloroform (Anonim 1995).

3. Hidroksipropil Metilcellulosa (HPMC).



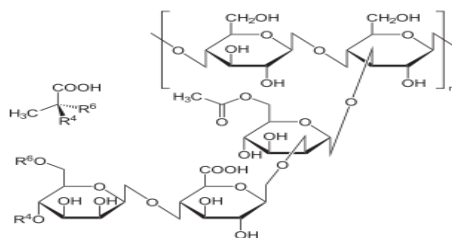
Gambar 5. Struktur kimia HPMC (Rowe *et al.* 2006).

Pemerian HPMC antara lain : serbuk putih tidak berbau dan tidak memiliki rasa, larut dalam air dan HPMC larut dalam air dingin, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol, dan eter, tetapi tidak larut dalam campuran etanol dan diklorometan, dalam campuran metanol dan diklorometan, dan campuran air dan alkohol. HPMC memiliki stabilitas stabil dan harus disimpan dalam wadah tertutup baik ditempat sejuk dan kering. HPMC tidak tercampur inkompatibel dengan agen pengoksidasi, jika non ionik maka tidak akan membentuk kompleks dengan garam metalik, atau ion organik menjadi endapan yang tidak larut. HPMC tidak boleh dicampur dengan bahan yang mengandung aspirin, beberapa vitamin garam-garam alkaloid. HPMC juga dapat sebagai penyalut tablet, pengikat tablet, *stabilizing* tablet, agen peningkat viskositas.

Sifat fisika kimia HPMC ditentukan oleh kandungan gugus metoksi, hidroksipropil dan berat molekulnya. Sifat pengembangan (*swelling*) dan kelarutan HPMC tergantung pada berat molekul, derajat substitusi *cross-linking*.

HPMC mempunyai sifat larut dalam air sehingga menghasilkan larutan yang jernih dan dapat menghasilkan tablet yang cukup keras. HPMC dapat digunakan sebagai pengikat tablet pada konsentrasi 2 % sampai 5 %.

3. Xanthan gum.

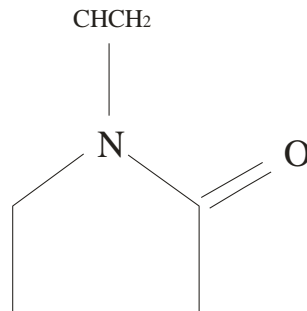


Gambar 6. Struktur kimia xanthan gum (Rowe *et al.* 2006).

Xanthan gum merupakan gum yang dihasilkan melalui fermentasi karbohidrat dengan *Xanthomonas compestris*. Xanthan gum memiliki kandungan garam natrium, kalium dan kalsium dengan suatu polisakarida BM tinggi yang terdiri dari Dglukosa, D-mannosa, dan D-asam glukoronat, serta tidak kurang dari 1,5 % asam piruvat. Serbuk berwarna putih atau putih kekuningan, *free flowing*, larut dalam air panas dan dingin, praktis tidak larut dalam pelarut organik. Xanthan gum digunakan sebagai *stabilizing agent*, *suspending agent*, dan *viscosity-increasing agent* (Rowe *et al.* 2006).

Xanthan gum sangat baik digunakan dalam formula sediaan oral, topikal, kosmetik dan produk makanan, karena mempunyai sifat hidrofilik dan daya rekat yang sangat tinggi, nontoxik juga nonirritant, sehingga baik kerjanya sebagai bahan pembantu atau bahan tambahan dalam formula sediaan farmasi (Rowe *et al.* 2006).

4. Polivinil Pirolidon (PVP).



Gambar 7. Struktur kimia Polivinil Pirolidon (PVP) (Anonim 1995)

PVP merupakan Inert, sedikit higroskopis, tidak mengeras selama penyimpanan (baik untuk tablet kunyah). PVP larut air dan alkohol, digunakan dalam konsentrasi 3–15%, Tablet efervesen bisa dibuat menggunakan PVP dalam etanol anhidrat. PVP tidak boleh digunakan bersama isopropanol anhidrat karena meninggalkan bau pada granul. PVP pada umumnya dapat digunakan sebagai zat pengikat.

5. Magnesium stearat

Magnesium Stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Magnesium Stearat mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO (Anonim 2014).

E. Landasan teori

Kaptopril merupakan angiotensin-converting enzim (ACE) inhibitor digunakan dalam pengobatan beberapa penyakit dari sistem kardiovaskular, terutama hipertensi.

Penggunaan obat ini harus secara berkesinambungan, sehingga pasien dituntut harus mengkonsumsi obat beberapa kali untuk menjaga tekanan darahnya agar tetap stabil. Pasien terkadang lalai dalam penggunaannya, sehingga ini menyebabkan ketidaknyaman pada pasien, untuk itu tablet kaptopril dibuat dalam sediaan lepas lambat. Formulasi sediaan lepas lambat dapat dibuat dengan beberapa matriks untuk mengontrol pelepasan zat aktifnya dan tetap mencapai efek terapeutik. Salah satu matriks yang dapat digunakan adalah kombinasi HPMC K15M dan xanthan gum.

Alasan menggunakan kombinasi HPMC K15M dan xanthan gum adalah untuk mengatasi kerugian dari agen matriks individu. HPMC K15M bentuk gel mempunyai daya rekat yang kuat tetapi tidak hidrat cepat, disisi lain xanthan gum tidak dapat membentuk gel yang kuat, menyebabkan erosi pada tablet, sehingga membutuhkan konsentrasi tinggi.

HPMC K15M merupakan turunan cellulosa yang bersifat hidrofilik dan membentuk gel dalam air, Lapisan gel tersebut yang dapat menghalangi lepasnya obat dalam tablet lepas lambat.

Xanthan gum mempunyai sifat daya rekat yang sangat tinggi (karena viskositasnya yang tinggi) dan bersifat hidrofilik serta mempunyai harga yang

relatif murah. Kombinasi dari matrik HPMC K15M dengan Xantan Gum akan menghasilkan sifat fisik tablet yang baik (Rowe *et al.* 2006).

Xanthan gum juga dapat memperlambat pelepasan obat dan memberikan kinetika pelepasan yang tergantung waktu, tetapi juga bekerja efektif secara *in vivo* dan dapat mempertahankan kadar obat dalam plasma. Pelepasan obat yang larut (*soluble drug*) utamanya melalui difusi, sedangkan untuk obat yang kurang larut atau tidak larut melalui erosi (Rowe *et al.* 2006).

F. Hipotesis

Landasan teori diatas dapat diambil hipotesis sebagai berikut:

1. Kombinasi matriks HPMC K15M dan xantan gum sebagai matriks sediaan lepas lambat dapat memperbaiki sifat fisik tablet kaptopril (meningkatkan kekerasan, memperkecil kerapuhan)
2. Pada perbandingan kosentrasi HPMC K15M dan xanthan gum tertentu akan menghasilkan tablet lepas lambat kaptopril dengan pelepasan obat mengikuti orde nol.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi adalah keseluruhan unit atau individu dalam ruang lingkup yang ingin diteliti. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah serbuk kaptopril dari PT. Kimia farma bandung dengan kombinasi matriks hidroksipropil metilcellulosa K15M dan xanthan gum, avicel PH 101, Polivinil prolidon, magnesium stearat.

2. Sampel

Sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah serbuk kaptopril dari PT. Kimia Farma Bandung yang memiliki kadar 98,84% dihitung terhadap berat kering dengan berbagai kombinasi matriks hidroksipropil metilcellulosa K15M dan xanthan gum, dengan penambahan bahan pengisi avicel PH 101, bahan pengikat polivinil pirolidon dan bahan pelicin magnesium stearat.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkontrol dan variabel tergantung. Variabel utama dalam penelitian ini adalah formulasi dari tablet lepas lambat kaptopril yang dibuat dengan proposi matriks Hidroksipropil Metilcellulosa (HPMC) K15M dan xanthan gum dengan

konsentrasi yang berbeda-beda dan pengujian sifat mutu fisik tablet dengan berbagai macam pengujian.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini diklasifikasikan dalam berbagai variabel antara lain variabel bebas, variabel kendali, variabel tergantung dan variabel moderator. Variabel bebas adalah variabel yang sengaja diubah-ubah untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah titik pusat permasalahan yang merupakan pilihan dalam penelitian ini.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah proporsi matriks HPMC K15M dan xanthan gum dengan berbagai konsentrasi.

Variabel tergantung merupakan titik pusat percobaan yang merupakan kriteria penilaian ini adalah sifat alir granul yaitu waktu alir. Sifat fisik tablet yaitu keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan kecepatan disolusi kaptopril.

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah variabel yang dianggap berpengaruh terhadap variabel tergantung, selain variabel tergantung dan variabel bebas yaitu waktu dan suhu pengeringan granul, tekanan kompresi dan suhu medium disolusi, kecepatan putar dayung pada alat disolusi (rpm), waktu sampling.

3. Definisi operasional variabel utama.

Kaptopril adalah serbuk hablur putih atau hampir putih, bau khas seperti suflida, melebur pada suhu 104° sampai 110° , mudah larut dalam air, metanol, etanol, dan dalam kloroform.

Hidroksipropil metilcellulosa merupakan serbuk putih tidak memiliki rasa, larut dalam air, tidak larut dalam kloroform, etanol dan eter, tidak larut dalam campuran etanol dan diklorometan. HPMC dapat digunakan sebagai penyalut tablet, matriks, pengikat tablet, stabilizing tablet, agen peningkat viskositas.

Xanthan gum merupakan polimer hidrofilik yang digunakan untuk penebalan, pensuspensi, dan pengemulsi basis air untuk pembuatan matriks dengan karakteristik pelepasan obat yang seragam. Xanthan gum berupa serbuk bewarna putih atau putih kekuningan, larut dalam air panas dan dingin, praktis tidak larut dalam pelarut organik.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah zat aktif kaptopril (PT. Kimia Farma Bandung), HPMC K15M (PT. Dexa Medica Palembang), Xanthan gum, Avicel PH 101, PVP, Magnesium Stearat, (Derajad Farmasi), Larutan HCl 0,1 N, Alkohol 96%.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan listrik, mortir, stamper, ayakan mesh no.18, ayakan mesh no.16, stopwatch, mesin tablet *single punch*, almari pengering, corong pengukur sifat alir granul, *Friabilator* (Erweka Gmb-H tipe), *moisture balance* (Shimadzu EB-340 MOC), *hardness-tester* (stokes skala 1-15 kg), *disolusi tester* (USP TDT-08L), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10S), alat-alat gelas serta alat-alat pendukung lainnya.

D. Jalannya penelitian

Tabel 1: Formula tablet kaptopril dengan matriks HPMC K15M dan xanthan gum

Bahan	Formula (mg)				
	FI	FII	FIII	FIV	FV
Kaptopril	50	50	50	50	50
HPMC K15M	0	35	70	105	140
Xanthan gum	140	105	70	35	0
Avicel PH 101	52,5	52,5	52,5	52,5	52,5
PVP	5	5	5	5	5
Mg stearat	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Berat Total	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg

Keterangan :

FI : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%

FII : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%

FIII : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%

FIV : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%

FV : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

1. Pembuatan granul dengan granulasi basah

Bahan obat kaptopril, matriks HPMC K15M dan xanthan gum, Avicel PH 101, PVP dicampur dan diaduk sampai homogen ditambah Alkohol 96% dan diaduk sampai terbentuk massa granul yang baik. Granul yang terbentuk diayak dengan ayakan nomor 16 mesh kemudian dikeringkan pada suhu 50°C di oven sampai kering. Granul yang telah dikeringkan diayak dengan ayakan nomor 18 mesh kemudian ditambah dengan mg stearat ditumbling selama 5 menit.

2. Pemeriksaan sifat fisik granul

2.1. Uji kecepatan alir granul. Granul seberat 100 g dilewatkan melalui corong yang mula-mula ditutup bagian bawahnya, kemudian dibuka catat waktu granul tepat habis melewati corong, waktu sebagai kecepatan alir granul.

$$V = \frac{m}{t} \dots\dots\dots (6)$$

Keterangan :

V : kecepatan alir granul (g/detik)

m : massa granul (gram)

t : waktu alir granul (detik)

2.2. Uji sudut diam. Sudut diam merupakan salah satu uji yang dapat digunakan sebagai pengukur aliran (Lachman *et al.* 1994). Cara untuk menentukan sudut diam granul digunakan kemiringan aliran, yang dihasilkan dari suatu zat yang dibiarkan mengalir bebas dari corong keatas suatu landasan dasar, yang akan membentuk kerucut kemudian sudut kemiringan diukur. Semakin datar kerucut yang dihasilkan, artinya sudut kemiringan semakin kecil yang menyebabkan semakin baik sifat aliran granul tersebut.

2.3. Uji kadar air. Susut pengeringan diukur dengan alat *moisture balance*. Kadar air yang baik untuk granul tablet adalah 2 – 5 %.

3. Pengempaan tablet

Granul yang sudah jadi dan telah diuji sifat fisiknya, dikempa menggunakan mesin tablet *single punch* dengan berat tablet sesuai formula.

4. Pemeriksaan sifat fisik tablet

4.1. Keseragaman bobot tablet. Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot, yang dilakukan dengan menimbang 20 tablet satu persatu. Kemudian dihitung rata-ratanya, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet ; tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (Anonim 1979).

Tabel 2. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Anonim 1979)

Bobot rata-rata tablet	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

4.2. Kekerasan tablet. Satu tablet diletakkan dan ditengah dan tegak lurus pada hardness tester, mula-mula skala pada posisi nol, kemudian dengan alat diputar pelan-pelan sampai tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada saat tablet tepat pecah atau hancur.

4.3. Kerapuhan tablet. Sejumlah dua puluh tablet dibebaskan dengan aspirator. Tablet ditimbang seksama ke dalam neraca analitik kemudian dimasukkan ke dalam *friability tester*. Pengujian dilakukan selama 4 menit atau

sebanyak 100 putaran. Tablet dikeluarkan dibebaskan lagi dan ditimbang. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam selisih berat tablet sebelum dan sesudah dibagi berat mula-mula dikalikan 100%

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{w-w_1}{w} \times 100\% \dots\dots\dots(7)$$

Keterangan :

W : berat tablet awal (gram)

W : berat tablet akhir (gram)

5. Uji Disolusi

5.1. Pembuatan larutan HCl 0,1N pH 1,2. Larutkan sejumlah asam klorida pekat 8.29 ml diencerkan ke dalam air sampai 1000,0 ml, dimana konsentrasi larutan HCl adalah 0,1 N (Anonim 1979).

5.2. Penentuan panjang gelombang maksimum. Larutan induk kaptopril dibuat dengan cara sebagai berikut: 50 mg kaptopril ditimbang dengan seksama lalu dilarutkan dengan larutan HCl 0,1 N pH 1,2 hingga 100 ml. dari larutan ini kemudian diambil 1,0 ml dan diencerkan dengan HCl 0,1 N pH 1,2 hingga 100 ml. larutan tersebut dimasukkan dalam kuvet dan diamati absorbansinya pada panjang gelombang 200-300 nm sehingga akan diketahui panjang gelombang yang memiliki serapan maksimum.

5.3. Penentuan operating time. Kaptopril ditimbang 50,0 mg, dimasukan dalam labu takar 100,0 ml, ditambah dengan larutan HCl 0,1 N pH 1,2 sampai batas tanda (kadar 0,5mg/ml), diambil sebanyak 1,0 ml, larutan dimasukkan ke dalam labu takar 50,0 ml, dengan larutan HCl 0,1 N pH 1,2 sampai batas tanda. Serapannya dibaca pada panjang gelombang maksimal setiap satu menit selama

60 menit. Serapan yang tetap dicatat dan digunakan sebagai ukuran waktu pembacaan absorbansi pada pembuatan kurva baku dan penetapan kadar sampel.

5.4. Pembuatan kurva baku. Larutan induk kaptopril dibuat dengan cara sebagai berikut: 50 mg kaptopril ditimbang dengan seksama lalu dilarutkan dengan larutan HCl 0,1 N pH 1,2 hingga 50 ml, dari larutan ini kemudian diambil 1,0 ml dan diencerkan dengan larutan HCl 0,1 N pH 1,2 hingga 100,0 ml. Larutan diambil dan diencerkan menjadi 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 12,5 ppm; 15 ppm; 17,5 ppm; 20 ppm dan selanjutnya dibaca absorbansinya.

5.5. Disolusi. Alat disolusi yang digunakan terdiri atas bejana bundar yang ditempatkan dalam bak air yang dilengkapi dengan thermostat. ditengah-tengah dan diputar dengan kecepatan sesuai dengan monografi. Media Disolusi : media yang digunakan adalah larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sebanyak 900 ml.

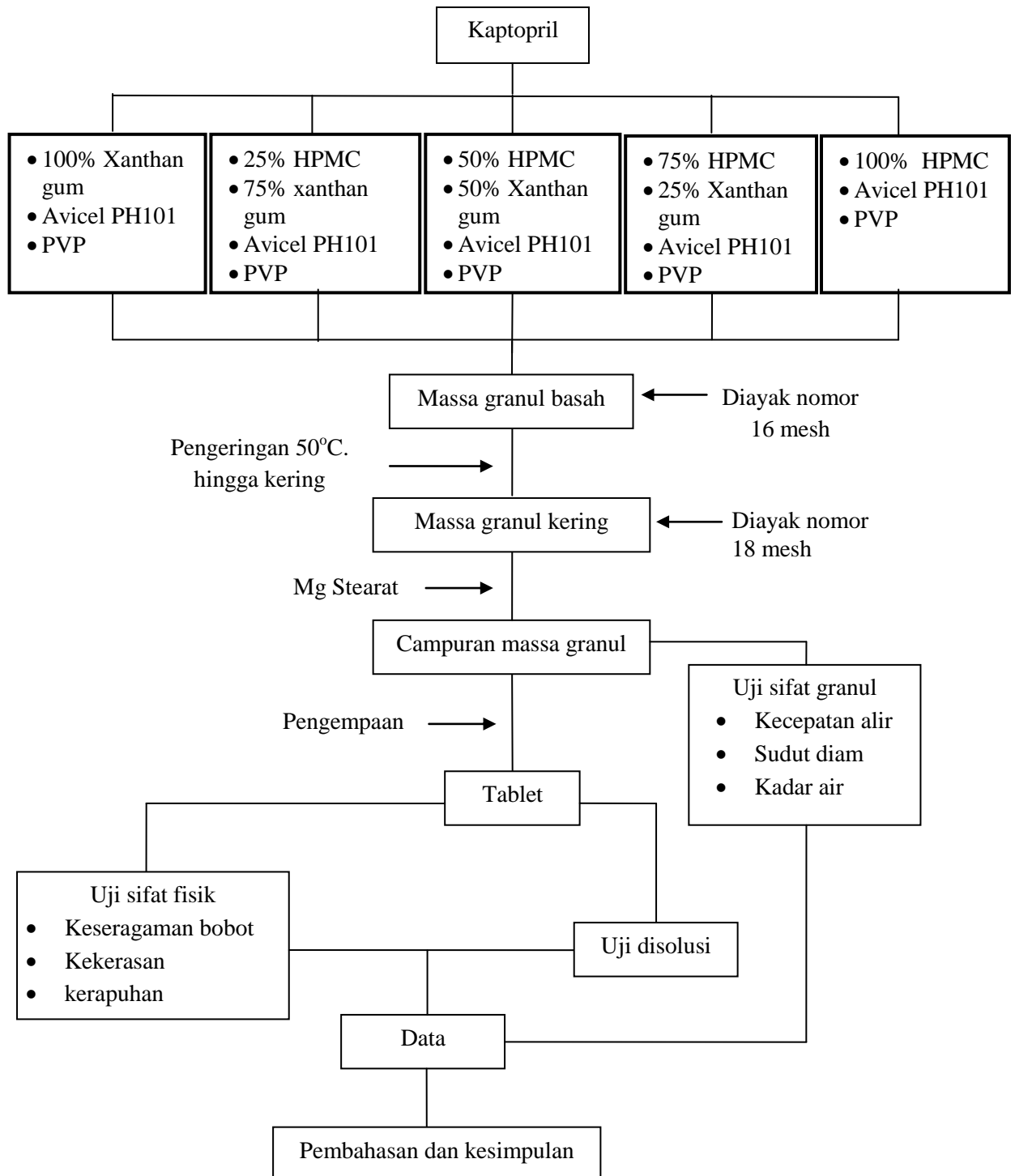
Prosedur Disolusi : Ke dalam media disolusi dimasukan larutan dapar HCl 0,1 N pH 1,2 sebanyak 900 ml, dipasang pemutar dayung, dipanaskan sampai suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dimasukan satu tablet kaptopril kedalam bejana disolusi yang alat dayungnya diputar dengan kecepatan 50 rpm. Sampel diambil 10 ml pada menit ke 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 420, dan 480. Setiap pengambilan sampel diganti lagi dengan volume yang sama, sampel yang diambil ditetapkan kadarnya dengan spektrofotometer.

6. Metode analisis

Data yang diperoleh dari uji sifat massa granul (kecepatan alir, sudut diam, dan kadar air), uji sifat fisik tablet (keseragaman bobot, kekerasan, dan

kerapuhan) dan uji disolusi akan dianalisis secara statistik menggunakan SPSS 20,0 *for windows* dengan metode varian satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%. kemudian akan dianalisis dengan *kolmogorov-smirnov* jika hasil yang diperoleh terdistribusi secara normal akan ditentukan dengan analisa ANOVA dengan taraf kepercayaan 95% dan jika tidak terdistribusi secara normal dilanjutkan dengan analisa *kruskal-wallis*.

7. Skema penelitian



Gambar 8. Sekema jalannya penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Granul dan Tablet

1. Pembuatan granul

Zat aktif obat dan eksipien yang diperlukan digranulasi basah terlebih dahulu sebelum dilakukan proses penabletan, hal ini bertujuan meningkatkan sifat alir serbuk dengan jalan membentuk agregat-agregat dalam bentuk yang beraturan. Pembuatan granul pada penelitian ini dilakukan dengan metode granulasi basah karena bahan-bahan yang akan digranul tahan terhadap kelembaban dan panas pengeringan. Obat dan eksipien dicampur dengan alkohol 96% sampai homogen sehingga membentuk massa elastis.

Massa granul kemudian diayak dengan ayakan ukuran no.16 mesh dan dikeringkan pada suhu $\pm 50^{\circ}\text{C}$ selama 1 hari. Pengeringan bertujuan untuk mengurangi konsentrasi kandungan air dalam serbuk. Granul yang sudah kering diayak dengan ayakan no.18 mesh. Hal ini bertujuan menghindari variasi ukuran granul diharapkan menghasilkan granul yang memiliki *fluiditas* yang baik sehingga diperoleh bobot tablet yang seragam.

Granul diuji sifat alirnya, dan dicampur bahan pelicin terlebih dahuluyaitu magnesium stearat dan ditumbling selama 5 menit untuk mengurangi gesekan yang terjadi antara dinding ruang cetak dengan tablet dan mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan *punch*.

2. Hasil uji sifat fisik granul

Pengujian sifat fisik granul ini bertujuan untuk mengetahui sifat-sifat granul yang akan dicetak menjadi tablet, sehingga diketahui kualitas tablet yang akan dihasilkan. Uji yang dilakukan pada granul ini adalah meliputi waktu alir, sudut diam, dan kadar air.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan rata-rata waktu alir, sudut diam, dan kadar air granul.

Formula	Waktu alir (detik) ± SD	Sudut diam (derajat) ± SD	Kadar air granul (%)
F1	4,68±0,16	21,30±1,02	3,76
F2	6,68±0,08	22,75±0,99	3,52
F3	7,46±0,13	26,52±0,39	2,64
F4	8,54±0,22	28,64±0,33	3,19
F5	9,92±0,36	29,38±0,34	2,30

Keterangan :

- FI : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%
- FII : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%
- FIII : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%
- FIV : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%
- FV : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

2.1. Waktualir granul.

Waktualir granul menunjukkan lamanya waktu untuk mengalirkan 100 g granul melewati corong, waktu alir yang baik untuk bobot 100g adalah tidak lebih dari 10 detik. Waktu alir yang baik maka kecepatan alir granul baik sehingga pengisian granul rongga kompresi akan konstan sehingga didapat bobot tablet yang seragam. Hasil kecepatan alir kurang dari 10 g/detik akan mengalami kesulitan dalam proses penabletan. Kecepatan alir granul akan mempengaruhi keseragaman bobot tablet (Parrott 1971). Hasil pemeriksaan waktu alir granul dapat dilihat pada (tabel 3 dan lampiran4).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelima formula memberikan waktu alir yang baik dan telah memenuhi persyaratan yaitu kurang dari 10 detik. Formula 1 mempunyai waktu alir yang baik karena mempunyai rata-rata waktu

alirnya paling cepat yaitu 4,68 detik dan memenuhi syarat tidak lebih dari 10 detik(nilainya paling kecil).

Data waktu alir yang diperoleh kemudian dianalisis dengan analisis *komogorov-smirnov*. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui apakah data yang diperoleh terdistribusi secara normal atau tidak. Hasil analisis *komogorov-smirnov*(lampiran 5)menunjukkan bahwa harga signifikan sebesar 0,801 lebih besar dari 0,05, sehingga H_0 diterima, artinya sampel diambil dari populasi terdistribusi normal. Kemudian untuk mengetahui adanya perbedaan waktu alir diantara kelima formula tablet dilakukan uji anova satu jalan.

Hasil analisis anova satu jalan (Lampiran 5) menunjukkan ringkasan statistik deskripsi dapat dilihat pada tabel Descriptive. Pada tabel test of homogeneity of variances mempunyai harga signifikan 0,147 lebih besar dari 0,05 sehingga H_0 diterima, artinya bahwa variansi kelima datanya tidak sama. Pada tabel anova terlihat mempunyai harga signifikan 0,000 lebih kecil dari 0,05 sehingga H_0 ditolak, berarti rata-rata kelima formula terdapat perbedaan yang nyata terhadap waktu alir. Karena rata-rata kelima formula terdapat perbedaan yang nyata, perlu uji lebih lanjut (Post Hoc Test) untuk mengetahui populasi mana yang sama dan berbeda. Dalam uji kali ini digunakan Dunnett T3.

Perbedaan populasi pada tabel Post Hoc Test dapat dilihat pada kolom mean difference. Jika populasi berbeda secara signifikan maka terdapat tanda (*pada tabel SPSS). Rata-rata waktu alir granul formula 1, formula 2, formula 3, formula 4 dan formula 5 berbeda secara nyata. Maka dapat disimpulkan bahwa formula I mempunyai waktu alir paling baik karena

mempunyai waktu alirnya paling cepat (nilainya paling kecil) dan memenuhi syarat tidak lebih dari 10 detik.

2.2. Sudut diam granul. Semakin kecil sudut diam, maka sifat aliran granul semakin baik. Sudut diam granul terbentuk dipengaruhi oleh gesekan antar partikel dalam timbunan granul serta dipengaruhi oleh besarnya perbandingan jumlah *finer* dan granul pada campuran, hal inilah yang menentukan bentuk kerucut dari granul yang mengalir bebas. Hasil pemeriksaan sudut diam granul dapat dilihat pada (tabel 3 dan lampiran 6).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelima formula memberikan sudut diam yang baik dan memenuhi persyaratan yaitu mempunyai sudut diam $\leq 30^\circ$ dan sudut diamnya tidak lebih dari 40° (Gilbert *et al.* 1994). Formula 1 menunjukkan nilai sudut diam yang paling baik dibandingkan formula lainnya karena mempunyai sudut diamnya paling kecil yaitu $21,30^\circ$.

Data sudut diam granul yang diperoleh dianalisis menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis ini bertujuan untuk menentukan apakah data yang diperoleh terdistribusi secara normal atau tidak. Hasil analisis *Kolmogorov-Smirnov* (Lampiran 7) menunjukkan bahwa harga signifikan sebesar 0,210 lebih besar dari 0,05, sehingga H_0 diterima. artinya sampel diambil dari populasi yang terdistribusi normal. Kemudian untuk mengetahui adanya perbedaan waktu alir diantara kelima formula tablet dilakukan uji anova satu jalan.

Hasil analisis anova satu jalan (Lampiran 7) menunjukkan ringkasan statistik deskripsi dapat dilihat pada tabel Descriptive. Pada tabel test of

homogeneity of variances mempunyai harga signifikan 0,008 lebih kecil dari 0,05 sehingga H_0 ditolak, artinya bahwa variansi kelima populasi sama. Pada tabel anova terlihat mempunyai harga signifikan 0,000 lebih kecil dari 0,05 sehingga H_0 ditolak, berarti rata-rata kelima formula terdapat perbedaan yang nyata terhadap sudut diam. Karena rata-rata kelima formula terdapat perbedaan yang nyata, perlu uji lebih lanjut (Post Hoc Test) untuk mengetahui populasi mana yang sama dan berbeda. Dalam uji kali ini digunakan Dunnett T3.

Perbedaan populasi pada tabel Post Hoc Test dapat dilihat pada kolom mean difference. Jika populasi berbeda secara signifikan maka terdapat tanda (*pada tabel SPSS). Rata-rata sudut diam granul formula 1 dan 2 berbeda secara nyata dengan formula 3,4,5, sedangkan formula 3 berbeda nyata dengan formula 1,2,4,5, sedangkan formula 4 dan 5 berbeda nyata dengan formula 1, 2, 3. Hasil statistik one way pada descriptives memiliki nilai *mean* (rata-rata sudut diam granul) paling kecil pada formula 1 yaitu 21,30 yang artinya formula 1 memiliki sudut diam yang paling baik dibandingkan formula lainnya karena nilainya paling kecil dan memenuhi syarat yaitu tidak kurang dari 20° dan tidak lebih dari 40° .

2.3. Kadar air granul. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa kelima formula memberikan kadar air yang baik dan memenuhi syarat yaitu antara 2 – 5 %, jika kadar air terlalu kecil (kurang dari 2 %) maka akan menyebabkan *laminating* (tablet memisah dan menjadi dua bagian saat proses pengeluaran dari *die*), dan *capping* (bagian atas tablet terpisah dari bagian utamanya). Hasil

selengkapnya dapat dilihat pada (tabel 3 dan lampian 9). Kadar air terlalu tinggi (lebih dari 5 %) akan mengakibatkan penempelan pada *die*.

3. Hasil pemeriksaan sifat fisik tabletkaptopril.

Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet dilakukan untuk mengetahui apakah tablet yang sudah dibuat memenuhi persyaratan pustaka yang telah ada, sehingga diharapkan dapat menghasilkan mutu tablet yang baik. Pemeriksaan ini meliputi keseragaman bobot, kekerasan dan kerapuhan tablet.

Tabel 4. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot, kerapuhan, dan kekerasan tablet.

Formula	Keseragaman Bobot tablet (mg) \pm SD	Kerapuhan tablet (%)	Kekerasan tablet (kg) \pm SD
F1	254,50 \pm 2,61	0,55	4,65 \pm 0,51
F2	253,70 \pm 2,64	0,39	5,08 \pm 0,69
F3	256,25 \pm 3,29	0,23	5,98 \pm 0,71
F4	255,00 \pm 2,53	0,22	7,11 \pm 0,55
F5	253,50 \pm 2,14	0,10	8,20 \pm 0,68

Keterangan :

- F1 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%
- F2 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%
- F3 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%
- F4 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%
- F5 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

3.1. Keseragaman Bobot tablet. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa kelima formula memiliki keseragaman bobot yang baik dan memenuhi persyaratan karena tidak ada satu tabletpun yang menyimpang, pada batas minimum dan batas maksimum 7,5% dari rata-rata bobot tablet (lampiran 9). Keseragaman bobot berkaitan dengan waktu alir granul, jika waktu alir granul baik maka akan memiliki keseragaman bobot baik dan sebaliknya jika waktu alir granul jelek maka akan memiliki keseragaman bobot jelek.

Penyimpangan bobot tablet untuk formula 250 mg yaitu tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya

lebih dari 7,5% atau tidak lebih dari satu tablet yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 15% karena termasuk persyaratan interval antara bobot rata-rata 151 mg sampai dengan 300 mg. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet dapat dilihat pada (tabel 4 dan lampiran 9).

Data keseragaman bobot tablet yang diperoleh dianalisis menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis ini bertujuan untuk menentukan apakah data yang diperoleh terdistribusi secara normal atau tidak. Hasil analisis *Kolmogorov-Smirnov* (lampiran 10) menunjukkan bahwa harga signifikan sebesar 0,289 lebih besar dari 0,05, H_0 diterima, artinya sampel diambil dari populasi yang terdistribusi normal. Kemudian untuk mengetahui adanya perbedaan keseragaman bobot diantara kelima formula tablet dilakukan uji anova satu jalan.

Hasil analisis anova satu jalan (Lampiran 10) menunjukkan ringkasan statistik deskripsi dapat dilihat pada tabel Descriptive. Pada tabel test of homogeneity of variances mempunyai harga signifikan 0,643 lebih besar dari 0,05 sehingga H_0 ditolak, artinya bahwa variansi kelima populasi berbeda. Pada tabel anova terlihat mempunyai harga signifikan 0,011 lebih kecil dari 0,05 sehingga H_0 ditolak, berarti rata-rata kelima formula terdapat perbedaan yang nyata terhadap keseragaman bobot tablet. Karena rata-rata kelima formula terdapat perbedaan yang nyata, perlu uji lebih lanjut (Post Hoc Test) untuk mengetahui populasi mana yang sama dan berbeda. Dalam uji kali ini digunakan *Dunnnett T3*.

Perbedaan populasi pada tabel Post Hoc Test dapat dilihat pada kolom mean difference. Jika populasi berbeda secara signifikan maka terdapat tanda (*pada tabel SPSS). Rata-rata keseragaman bobot tablet formula 3 dan 5 mempunyai harga sig 0,035 lebih kecil dari 0,05 maka H_0 ditolak, artinya formula 3 mempunyai rata-rata keseragaman bobot tablet yang berbeda dengan formula 5.

3.2. Kerapuhan tablet. Kerapuhan tablet merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tepi tablet atau permukaan yang berbentuk sudut pada tablet dalam melawan tekanan mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Kerapuhan suatu tablet yang baik adalah tidak lebih dari 1%. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet dapat dilihat pada (tabel 4 dan lampiran 11).

Kerapuhan tablet sangat erat kaitannya dengan kekerasan tablet, semakin keras tablet maka kerapuhan semakin kecil. Kadar bahan pengikat atau matriks yang digunakan juga berpengaruh terhadap kemampuan pengikatan granul agar granul dan tablet yang dihasilkan semakin keras, sehingga kerapuhannya akan berkurang. Penggunaan konsentrasi bahan pengikat atau matriks yang besar menyebabkan nilai kerapuhan semakin kecil. Hal ini disebabkan karena kekuatan antar partikel penyusun yang semakin kuat sehingga menghasilkan tablet yang kompak dan mempunyai kerapuhan yang rendah.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelima formulamemiliki kerapuhan yang baik dan memenuhi syarat yaitu tidak lebih dari 1%. Tablet kaptopril pada formula 5 memiliki kerapuhan tablet yang paling baik karena memiliki kerapuhan paling kecil dibandingkan formula lainnya yaitu 0,1% dan memenuhi syarat tidak

lebih dari 1%, Pada matriks HPMC K15M mempunyai daya rekat yang kuat dengan konsentrasi semakin tinggi memiliki viskositas semakin tinggi.

3.3. Kekerasan tablet. Kekerasan tablet sangat erat kaitannya dengan kerapuhan, semakin keras tablet maka kerapuhan semakin kecil. Kadar bahan matrik yang digunakan juga berpengaruh terhadap kemampuan pengikatan granul agar granul dan tablet yang dihasilkan semakin keras, sehingga kerapuhannya akan berkurang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelima formula memberikan kekerasan tablet yang baik dan memenuhi syarat yaitu lebih dari 4 kg. Formula 5 mempunyai kekerasan yang paling baik karena mempunyai kekerasan paling tinggi yaitu 8,20 kg (yang paling besar) karena pada matriks 100% HPMC K15M mempunyai daya rekat yang kuat. Hasil selengkapnya dapat di lihat pada (tabel 4 dan lampiran 12).

Data kekerasan tablet yang diperoleh dianalisis menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis ini bertujuan untuk menentukan apakah data yang diperoleh terdistribusi secara normal atau tidak. Hasil analisis *Kolmogorov-Smirnov* (lampiran 13) menunjukkan bahwa harga signifikan sebesar 0,248 lebih besar dari 0,05 artinya sampel diambil dari populasi yang terdistribusi normal. Kemudian untuk mengetahui adanya perbedaan kekerasan tablet diantara kelima formula tablet dilakukan uji anova satu jalan.

Hasil analisis anova satu jalan (Lampiran 13) menunjukkan ringkasan statistik deskripsi dapat dilihat pada tabel Descriptive. Pada tabel test of homogeneity of variances mempunyai harga signifikan 0,486 lebih besar dari 0,05 sehingga H_0 diterima, artinya bahwa variansi kelima populasi data tidak

sama. Pada tabel anova terlihat mempunyai harga signifikan 0,000 lebih kecil dari 0,05 sehingga H_0 ditolak, artinya rata-rata kelima formula terdapat perbedaan yang nyata terhadap kekerasan tablet. Karena rata-rata kelima formula terdapat perbedaan yang nyata, perlu uji lebih lanjut (Post Hoc Test) untuk mengetahui populasi mana yang sama dan berbeda. Dalam uji kali ini digunakan Dunnett T3.

Perbedaan populasi pada tabel Post Hoc Test dapat dilihat pada kolom mean difference. Jika populasi berbeda secara signifikan maka terdapat tanda (*pada tabel SPSS). Rata-rata kekerasan tablet formula 1 dan 2 berbeda nyata dengan formula 3, 4 dan 5.

4. Hasil pemeriksaan disolusi tablet kaptopril.

Hasil pemeriksaan disolusi tablet kaptopril dilakukan untuk mengetahui seberapa lama dan seberapa banyak persentase pelepasan zat aktif dalam obat kaptopril dari bentuk sediaan menjadi bentuk terlarut.

4.1. Penetapan panjang gelombang maksimum. Pengukuran panjang gelombang maksimum dengan menggunakan larutan HCl 0,1 N pH 1,2. Panjang gelombang digunakan untuk menentukan kadar kandungan zat aktif dan persen terdisolusi tablet kaptopril.

Pengukuran panjang gelombang maksimum dilakukan secara *scanning* pada panjang gelombang 200 – 240 nm. Hasil scanning diperoleh panjang gelombang maksimum pada 205 nm yang memiliki nilai absorbansi yang paling tinggi 0,268. Data selengkapnya dapat dilihat pada (lampiran 14). Pengukuran panjang gelombang maksimum bertujuan untuk meningkatkan kepekaan karena

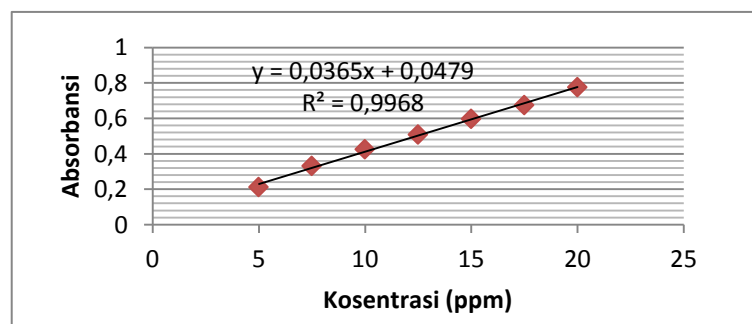
pada panjang gelombang ini perubahan serapan untuk setiap konsentrasi adalah yang paling besar.

4.2. Penentuan operating time. Penentuan operating time menggunakan larutan baku kaptopril dengan konsentrasi 10 ppm dan hasil operating time menunjukkan hasil absorbansinya yang stabil yaitu pada menit ke 29 – 37. Data penentuan operating time dapat dilihat pada lampiran 15. Penentuan oprating time bertujuan untuk meningkatkan ketepatan jarak waktu yang diperlukan untuk pembacaan absorbansi dari larutan obat yang diambil dari alat disolusi dan pengenceran.

4.3. Penentuan kurva baku. Penentuan kurva baku kaptopril menggunakan larutan bakukaptopril dengan konsentrasi 5 ppm; 7,5 ppm; 10 ppm; 12,5 ppm; 15 ppm; 17,5 ppm dan 20 ppm, menunjukkan absorbansi yang relatif stabil. Data selengkapnya dapat dilihat pada (tabel 5, gambar 9, dan lampiran 16).

Tabel 5. Hasil penentuan kurva baku

Kurva Baku	
Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
5	0,212
7,5	0,331
10	0,425
12,5	0,509
15	0,597
17,5	0,675
20	0,776



Gambar 9. Grafik kurva baku kaptopril

Persamaan regresi linier kurva baku kaptopril menggunakan 7 data yaitu 5 ppm; 7,5 ppm;10 ppm,12,5 ppm;15 ppm; 17,5 ppm;20 ppm. Ini disebabkan untuk menghindari besarnya penyimpangan data, maka syarat pengambilan data yang digunakan adalah absorbansi antara 0,2-0,8.

Persamaan regresi linier kurva baku kaptopril dalam larutan HCl 0,1 N pH 1,2 adalah $Y = 0.0364x + 0,0478$ dengan nilai $r = 0,996$. Dilihat dari harga r , kurva baku kaptopril di atas mempunyai korelasi yang linier.

4.4. Disolusi tablet. Uji disolusi merupakan proses dan persentase melarutnya suatu obat terhadap pelarut. Uji disolusi ini menggunakan labu disolusi dengan pengaduk dayung. Disolusi dilakukan dengan medium disolusi berupa larutan HCl 0,1 N pH 1,2 dengan volume masing-masing 900 ml. Tablet kaptopril ditimbang dan dimasukkan dalam labu disolusi dan dibiarkan tenggelam kedalam dasar labu sebelum diaduk, cuplikan diambil 10 ml diambil pada menit ke 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, diganti dengan medium yang sama dan volume yang sama. Hasil tiap-tiap formulasi dapat diperoleh absorbansi, konsentrasi kaptopril yang terdisolusi tiap kali sampling, kadar kaptopril yang terdisolusi, % pelepasan kaptopril dan % rata-rata pelepasan kaptopril sehingga dapat diperoleh hasil yang berbeda antara formula 1, formula 2, formula 3, formula 4, dan formula 5 karena dilihat dari variasi matriknya. Data selengkapnya dapat dilihat pada (tabel 6, dan gambar 10, lampiran 17).

Tabel 6. Hasil % rata-rata pelepasan kaptopril

Formula	Rata-rata pelepasan kaptopril (%) \pm SD
F1	54,81 \pm 31,39
F2	50,01 \pm 29,80
F3	43,23 \pm 26,14
F4	44,44 \pm 28,32
F5	47,52 \pm 30,16

Keterangan :

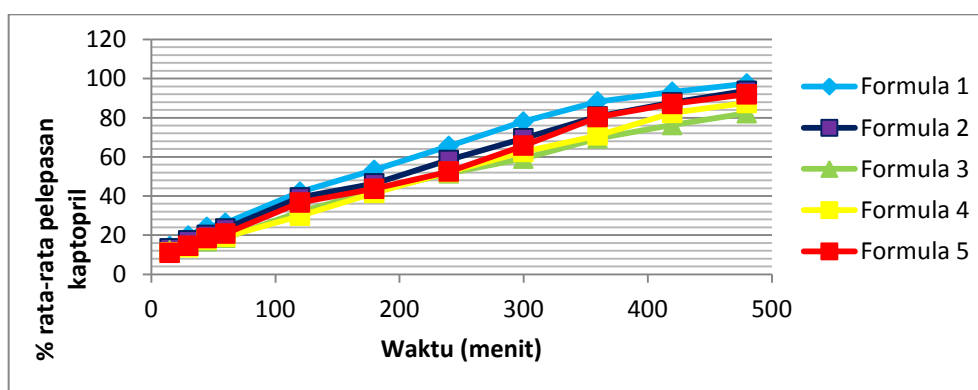
F1 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%

F2 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%

F3 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%

F4 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%

F5 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

**Gambar 10. Grafik rata-rata pelepasan kaptopril**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi perbandingan xanthan gum : HPMC K15M = 50% : 50% (Formula 3) merupakan formula yang paling tinggi berpengaruh menghambat pelepasan obat kaptopril dengan nilainya pelepasan paling kecil yaitu: 82,34% bila dibandingkan dengan formula lainnya. Hasil berdasarkan pada (gambar 10), grafik % rata-rata pelepasan kaptopril dapat dilihat waktu pada menit ke-15 sampai menit ke-480.

Penambahan matriks xanthan gum dan HPMC K15M berpengaruh pada pelepasan obat kaptopril. Xanthan gum yang bersifat hidrofilik ketika terkena air akan menghasilkan gel yang kuat sehingga obat sulit keluar dari tablet. HPMC K15M bersifat hidrofilik dan membentuk gel dalam air, lapisan gel tersebut yang dapat menghalangi lepasnya obat dalam tablet.

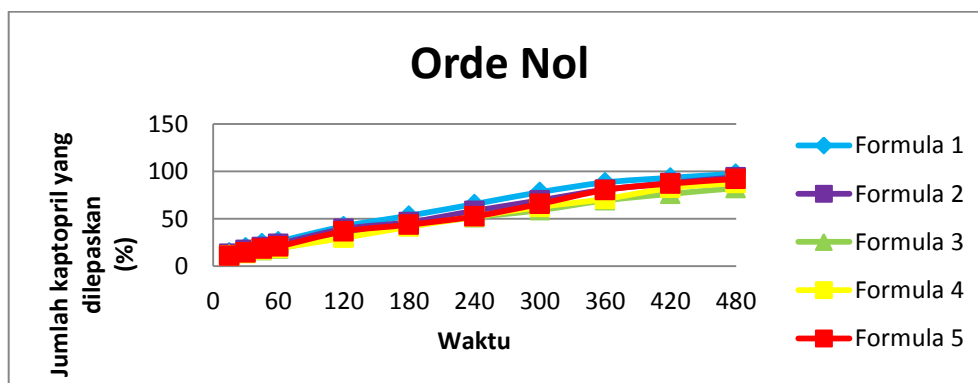
Hasil analisis anova satu jalan menunjukkan ringkasan statistik deskripsi dapat dilihat pada tabel *Descriptive*. Pada tabel *KolmogorovSmirnov* kriteria ujinya signifikansi (Asymp.Sig.)nya adalah $0,199 > 0,05$ maka kelima formula terdistribusi secara normal.

Hasil analisis anova satu jalan (Lampiran 18) menunjukkan ringkasan statistik deskripsi dapat dilihat pada tabel *Descriptive*. Pada tabel test of homogeneity of variances mempunyai harga signifikan $0,935$ lebih besar dari $0,05$ sehingga H_0 diterima, artinya bahwa variansi kelima populasi datanya tidak sama. Pada tabel anova terlihat mempunyai harga signifikan $0,891$ lebih besar dari $0,05$ sehingga H_0 diterima, artinya rata-rata kelima formula tidak ada perbedaan yang nyata terhadap pelepasan kaptopril.

5. Analisa kinetika pelepasan kaptopril.

Persamaan kinetik orde nol, persamaan kinetik orde satu dan persamaan *higuchi* digunakan untuk menganalisa kinetik pelepasan sediaan obat lepas lambat.

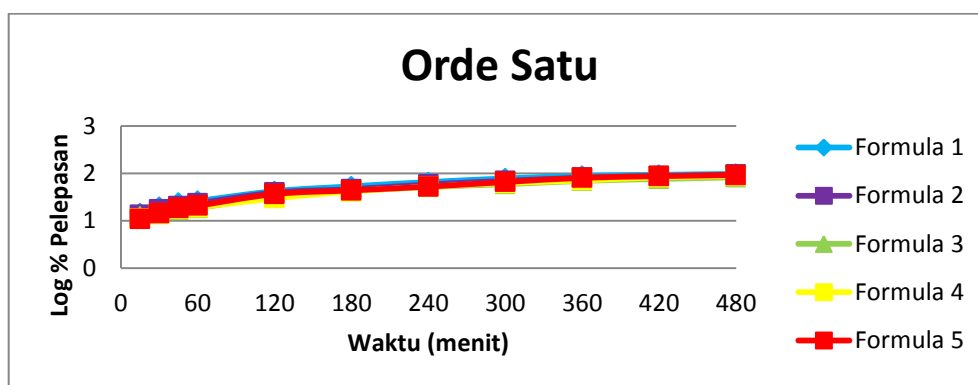
5.1. Kinetika pelepasan orde nol. Analisa kelima formula tersebut dapat dilihat pada lampiran 19 dan profilnya pada gambar 11.



Gambar 11. Profil orde nol

Orde nol merupakan reaksi dimana laju tidak bergantung pada konsentrasi. Penambahan maupun mengurangi konsentrasi tidak mengubah laju reaksi dan pelepasan obatnya konstan dari awal sampai akhir.

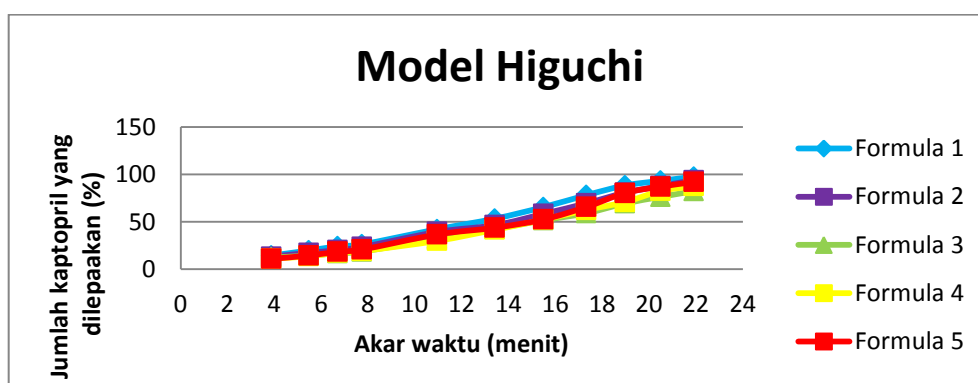
5.2. Kinetika pelepasan orde satu. Analisa ke lima formula tersebut dapat dilihat pada lampiran 19 dan profilnya pada gambar 12.



Gambar 12. Profil ord satu

Orde satu merupakan reaksi dimana laju bergantung pada konsentrasi yang dipangkatkan dengan bilangan satu. Penambahan maupun mengurangi konsentrasi mempengaruhi laju reaksi dimana obat yang terlepas sebanding dengan jumlah obat mula-mula dalam sediaan.

5.3. Kinetika pelepasan model Higuchi. Analisa ke lima formula tersebut dapat dilihat pada lampiran 19 dan profilnya pada gambar 13.



Gambar 13. Profil model Higuchi

Model Higuchi merupakan pelepasan obat yang mengikuti mekanisme difusi terdapat hubungan linear antara jumlah obat yang dilepaskan terhadap akar waktu.

Tabel 7. Model pelepasan kaptopril orde nol, orde satu, model higuchi

Formula	Orde nol (r)	Orde satu (r)	Model Higuchi (r)
F1	0,979	0,890	0,992
F2	0,990	0,907	0,988
F3	0,992	0,916	0,986
F4	0,996	0,923	0,979
F5	0,991	0,905	0,980

Keterangan :

- F1 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%
 F2 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%
 F3 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%
 F4 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%
 F5 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

Hasil tabel diatas menunjukkan bahwa kinetika pelepasan kaptopril pada formula 2, formula 4 dan formula 5 mengikuti orde nol, dengan harga koefisien korelasi (r) orde nol lebih besar dibandingkan dengan koefisien korelasi (r) orde satu dan koefisien korelasi model *higuchi*.

Koefisien korelasi pelepasan model *higuchi* dibandingkan harga koefisien korelasi (r) orde nol, lebih besar nilai koefisien korelasi (r) model *higuchi* pada formula 1. Hubungan banyaknya obat yang lepas dalam waktu linier maka pelepasan obat dikontrol melalui erosi matriks, sedangkan hubungan jumlah obat yang lepas dalam akar waktu linier maka pelepasan dikontrol oleh difusi matriks. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme pelepasan kaptopril kelima formula mengikuti mekanisme erosi dan difusi, tetapi mekanisme difusi lebih dominan pada formula 1, mekanisme erosi lebih dominan pada formula (2,3, 4, dan 5).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Matriks HPMC K15M dengan konsentrasi semakin tinggi memperbaiki sifat fisik tablet kaptopril dengan nilai kekerasan semakin tinggi, kerapuhan semakin rendah, sedangkan matriks xanthan gum dengan konsentrasi semakin tinggi memperbaiki waktu alir granul.
2. Kombinasi HPMC K15M dan xanthan gum pada formula 2, formula 4, dan formula 5, menghasilkan tablet pelepasan kaptopril mengikuti kinetika pelepasan orde nol.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian secara *invivo*, dan pembuatan tablet lepas lambat dengan metode metode lainnya.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pembuatan tablet lepas lambat dengan membandingkan jenis matriks lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta,
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 167, 168, 175
- Anonim, 2014, *Farmakope Indonesia*, Edisi V, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 795
- Ansel, H.C., Allen, L.V., and Popovich, N.G., 2005, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Tablets, Edisi VII, Lippincott Williams & Wilkins a wotters Kluver Company, Philadelphia-Baltimore- New York- London- Buenos Aires-Hongkong-Sydney-Tokyo, 229-243
- Charles J.P. S., Wikarsa. S., 2008, *Teknologi farmasi sediaan tablet: dasar dasar praktis*, EGC, Jakarta, 423-451
- Higuchi, T., 1963, *Mechanism of Sustained Action Medication Theoretical Analysis of Rate of Release of Solids matrices*, *J. Pharm, Sci*, 52, 1145-1149
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Industri farmasi II*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi dan Iis Aisyah, Edisi III, 934-935, UI Press, Jakarta
- Lachman, L., Lieberman, Banker, S., Gilbert S., Lordi, G., Nicholas. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industry*. diterjemahkan oleh Siti Suyatni. Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Longer, M.A, and Robinson, J.R, 1990, *Sustained Release Drug Delivery System*, In Genaro, A.R (eds), *Remingtons Practice of Pharmacy*, 18 th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.
- Lordi, N.G., 1994, *Sustained Release Dosage Forms*, in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *The Theory and Practice of industrial Pharmacy*, 2nd Edition, 430-456, Lea and Febriger, Philadelphia
- Martin, A., Swarbrick, J., and Cammarata, A., 1993, *Farmasi fisik: Dasar-Dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetika*, Vol I, edisi IV, Diterjemahkan oleh Yoshita, UI Press, Jakarta, 330 – 337
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Edisi III, Burgess Publishing Company, Minneapolis, 38, 82, 92-108, 158

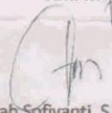
Rowe, R.C., Sheskey, P.J., and Weller P.J., 2006, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Pharmaceutical Press, London, 120-122

Shargel, L., Wu – Pong, and Yu, A. B. C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Edisi V, Mc – Graw – Hill, 528-530,548

Voigt, R. 1994. *Lehrburch der Pharma Zeutishen Technology*.
terjemahan Soendarari Noerono. Buku Pelajaran Tehnologi Farmasi. Edisi ke-IV. Gadjah Mada University Presst Yogyakarta.

Lampiran 1.

Sertifikat analisa bahan baku kaptopril

Kode Dokumen : FQC-01-0056/03 Tgl. Berlaku Dokumen : 14 Maret 2013		kimia farma	
LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU			
Nama Bahan Baku : CAPTOPRILUM		No. Batch : 5103-14-312 Exp. Date/Re-test (*) : 31-08-2018	
Kode Bahan : 3012182	Origin : Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.-China	Supplier : PT. Tatarasa Primatama	Jumlah : 50 kg Pemeriksa : Niki
No. LA : 8150450	No. SP : P153096	Tgl. Sampling : 14-07-2015	No. BTBS : B150450
Tgl. Selesai : 27-07-2015			
No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1.	Pemerian (R)	Serbuk kristal, warna putih atau hampir putih, berbau khas seperti sulfida	Serbuk kristal, putih, berbau khas seperti sulfida
2.	Kelarutan	Mudah larut dalam air dan alkohol	Sesuai
3.	Identifikasi (R)	Spektrum serapan infra merah zat uji menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada Captoprilum baku	Sesuai
4.	Jarak Lebur	Antara 104°C dan 110°C	105,8° - 108,7°C
5.	Rotasi Jenis (R)	Antara -125° dan -134°, dihitung terhadap berat kering	-126,2°
6.	Susut Pengeringan (R)	Tidak lebih dari 1,0%	0,13%
7.	Sisa Pemijaran	Tidak lebih dari 0,2%	0
8.	Logam Berat	Tidak lebih dari 0,003%	Sesuai
9.	Kadar (R)	Antara 98,0% dan 101,5%, dihitung terhadap berat kering	98,84%
Pustaka : USP 34, BP 2009			
Kesimpulan : Memenuhi Syarat			
		Bandung, 27.7.2015 Penanggung Jawab : AMPMP  (Diah Sofiyanti, S.Si, Apt)	
Ket. : (*) Caret yang tidak perlu			
Halaman 1 dari 1			
Jl. Pajajaran No. 29 -31 Bandung 40171 Indonesia Telp. (022) 4204043, 4204044 Fax. (022) 4237079			

Lampiran 2.

Foto Granul



Formula 1



Formula 2



Formula 3

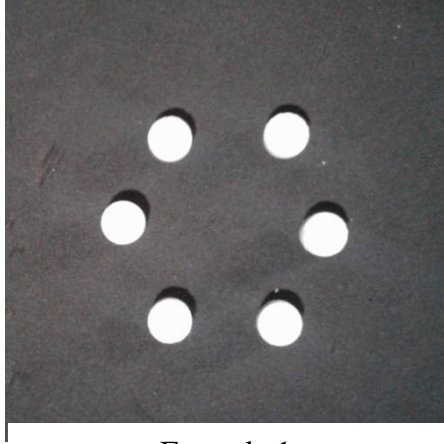


Formula 4

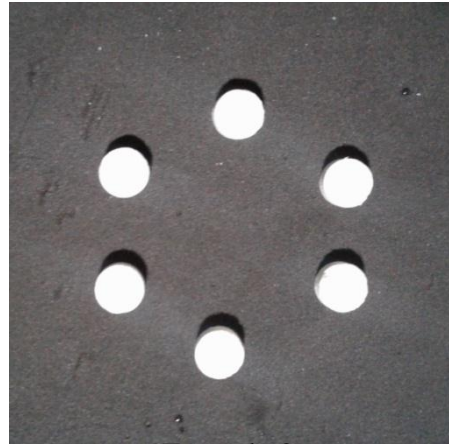


Formula 5

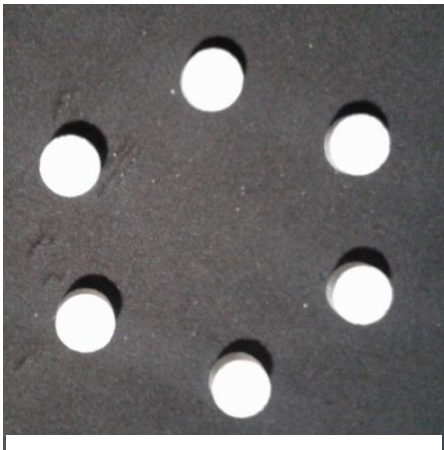
Lampiran 3.

Foto Tablet

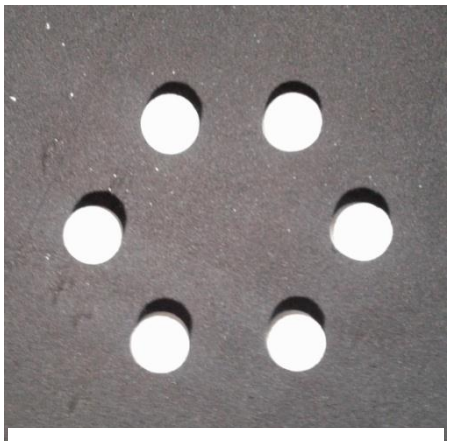
Formula 1



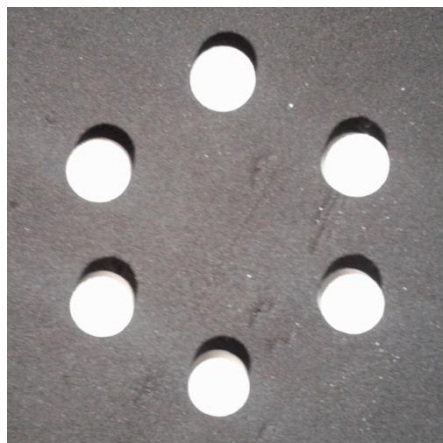
Formula 2



Formula 3



Formula 4



Formula 5

Lampiran 4.**Data waktu alir granul**

Waktu alir granul (detik)					
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
	4,40	6,60	7,40	8,20	10,50
	4,70	6,70	7,60	8,60	9,80
	4,80	6,80	7,60	8,80	10,00
	4,80	6,70	7,40	8,50	9,70
	4,70	6,60	7,30	8,60	9,60
Rata-rata	4,68	6,68	7,46	8,54	9,92
SD	0,16	0,08	0,13	0,22	0,36

Lampiran 5.

ANOVA SATU JALAN UNTUK WAKTU ALIR GRANUL

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu Alir Granul
N		25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	7,4560
	Std. Deviation	1,81064
Most Extreme Differences	Absolute	,129
	Positive	,129
	Negative	-,118
Kolmogorov-Smirnov Z		,644
Asymp. Sig. (2-tailed)		,801

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Keterangan:

Hipotesis:

H_0 = data terdistribusi normal

H_1 = data tidak terdistribusi normal

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jika $Sig > \alpha (0,05)$, maka H_0 diterima

Jika $Sig < \alpha (0,05)$, maka H_0 ditolak

Kesimpulan :

Harga Signifikansi $0,801 > 0,05$, maka H_0 diterima, artinya data yang diperoleh terdistribusi normal

Oneway

Descriptives

Waktu Alir Granul

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula 1	5	4,6800	,16432	,07348	4,4760	4,8840	4,40	4,80
Formula 2	5	6,6800	,08367	,03742	6,5761	6,7839	6,60	6,80
Formula 3	5	7,4600	,13416	,06000	7,2934	7,6266	7,30	7,60
Formula 4	5	8,5400	,21909	,09798	8,2680	8,8120	8,20	8,80
Formula 5	5	9,9200	,35637	,15937	9,4775	10,3625	9,60	10,50
Total	25	7,4560	1,81064	,36213	6,7086	8,2034	4,40	10,50

Test of Homogeneity of Variances

Waktu Alir Granul

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,917	4	20	,147

ANOVA

Waktu Alir Granul

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	77,774	4	19,443	428,269	,000
Within Groups	,908	20	,045		
Total	78,682	24			

Keterangan:

Hipotesis :

Ho= kelima formula memiliki rata-rata waktu alirgranul yang sama.

H1= kelima formula memiliki rata-rata waktu alirgranul yang berbeda.

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi:

Jika Sig > α (0,05), maka Hoditerima

Jika Sig < α (0,05), maka Hoditolak

Kesimpulan:

Harga signifikansi $0,000 < 0,05$ maka Hoditolak, artinya rata-rata waktu alir granul dari kelima formulasi tersebut berbeda secara nyata.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Waktu Alir Granul

Dunnnett T3

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-2,0000 [*]	,08246	,000	-2,3316	-1,6684
	Formula 3	-2,78000 [*]	,09487	,000	-3,1310	-2,4290
	Formula 4	-3,86000 [*]	,12247	,000	-4,3179	-3,4021
	Formula 5	-5,24000 [*]	,17550	,000	-5,9605	-4,5195
Formula 2	Formula 1	2,00000 [*]	,08246	,000	1,6684	2,3316
	Formula 3	-,78000 [*]	,07071	,000	-1,0528	-,5072
	Formula 4	-1,86000 [*]	,10488	,000	-2,3067	-1,4133
Formula 3	Formula 5	-3,24000 [*]	,16371	,000	-3,9863	-2,4937
	Formula 1	2,78000 [*]	,09487	,000	2,4290	3,1310
	Formula 2	,78000 [*]	,07071	,000	,5072	1,0528
Formula 4	Formula 4	-1,08000 [*]	,11489	,000	-1,5248	-,6352
	Formula 5	-2,46000 [*]	,17029	,000	-3,1872	-1,7328
	Formula 1	3,86000 [*]	,12247	,000	3,4021	4,3179
Formula 5	Formula 2	1,86000 [*]	,10488	,000	1,4133	2,3067
	Formula 3	1,08000 [*]	,11489	,000	,6352	1,5248
	Formula 5	-1,38000 [*]	,18708	,002	-2,1037	-,6563
Formula 5	Formula 1	5,24000 [*]	,17550	,000	4,5195	5,9605
	Formula 2	3,24000 [*]	,16371	,000	2,4937	3,9863
	Formula 3	2,46000 [*]	,17029	,000	1,7328	3,1872
	Formula 4	1,38000 [*]	,18708	,002	,6563	2,1037

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan :

Hipotesis :

H0 = formula 1 = formula 2 = formula 3 = formula 4 = formula 5

H1= formula 1 ≠ formula 2 ≠ formula 3 ≠ formula 4 ≠ formula 5

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jik $\text{Sig} > \alpha (0,05)$ maka H_0 diterima

Jika $\text{Sig} < \alpha (0,05)$ maka H_0 ditolak

Kesimpulan:

Terlihat dalam tabel diatas rata-rata waktu alir granul formula 1, formula 2, formula 3, formula 4, dan formula 5 berbeda secara nyata.

Lampiran 6.**Data sudut diam granul**1. Data perhitungan $\text{tg } \alpha$ pada saat pemeriksaan waktu alir granul

Formula 1			
H	D	r	Tg α
1,165	6,230	3,115	0,374
1,175	6,270	3,135	0,375
1,165	6,190	3,095	0,376
1,125	6,225	3,113	0,361
1,100	5,315	2,658	0,414

Formula 2			
H	D	r	Tg α
1,290	6,555	3,278	0,394
1,340	6,530	3,265	0,410
1,380	6,460	3,230	0,427
1,440	6,410	3,205	0,449
1,365	6,525	3,263	0,418

Formula 3

H	D	r	Tg α
1,585	6,325	3,163	0,501
1,545	6,350	3,175	0,487
1,555	6,310	3,155	0,493
1,580	6,270	3,135	0,504
1,615	6,345	3,173	0,509

Formula 4

H	D	r	Tg α
1,720	6,330	3,165	0,543
1,690	6,250	3,125	0,541
1,710	6,125	3,063	0,558
1,715	6,250	3,125	0,549
1,695	6,285	3,143	0,539

Formula 5

H	D	r	Tg α
1,710	5,945	2,973	0,575
1,685	5,995	2,998	0,562
1,705	6,040	3,020	0,565
1,680	6,070	3,035	0,554
1,665	5,960	2,980	0,559

2. Data perhitungan sudut diam granul

Sudut diam granul (derajat)					
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
	20,506	21,504	26,611	28,546	29,899
	20,556	22,294	25,996	28,369	29,336
	20,606	23,122	26,243	29,162	29,466
	22,352	24,180	26,748	28,767	28,986
	22,490	22,685	26,976	28,369	29,205
Rata-rata	21,302	22,757	26,515	28,643	29,378
SD	1,023	0,993	0,394	0,333	0,341

Contoh perhitungan sudut diam granul

$$\text{Tg } \alpha = \frac{h}{r}$$

$$\alpha = \text{anti Tg}$$

$$\text{Tg } \alpha = \frac{1,165}{3,115}$$

$$= 0,374$$

$$\alpha = \text{anti Tg}$$

$$= 20,506$$

Lampiran 7.**ANOVA SATU JALAN UNTUK SUDUT DIAM GRANUL****NPar Tests****One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Sudut Diam Granul
N		25
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	25,5718
	Std. Deviation	3,15674
	Absolute	,212
Most Extreme Differences	Positive	,141
	Negative	-,212
Kolmogorov-Smirnov Z		1,061
Asymp. Sig. (2-tailed)		,210

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Keterangan:

Hipotesis:

H_0 = data terdistribusi normal

H_1 = data tidak terdistribusi normal

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jika $Sig > \alpha (0,05)$, maka H_0 diterima

Jika $Sig < \alpha (0,05)$, maka H_0 ditolak

Kesimpulan :

Harga Signifikansi $0,210 > 0,05$, maka H_0 diterima, artinya data yang diperoleh terdistribusi normal

Oneway

Descriptives

Sudut Diam Granul

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula 1	5	21,3020	1,02328	,45762	20,0314	22,5726	20,51	22,49
Formula 2	5	22,7570	,99344	,44428	21,5235	23,9905	21,50	24,18
Formula 3	5	26,5148	,39350	,17598	26,0262	27,0034	26,00	26,98
Formula 4	5	28,6426	,33328	,14905	28,2288	29,0564	28,37	29,16
Formula 5	5	28,6426	,33328	,14905	28,2288	29,0564	28,37	29,16
Total	25	25,5718	3,15674	,63135	24,2688	26,8748	20,51	29,16

Test of Homogeneity of Variances

Sudut Diam Granul

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,607	4	20	,008

ANOVA

Sudut Diam Granul

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	229,516	4	57,379	118,993	,000
Within Groups	9,644	20	,482		
Total	239,160	24			

Keterangan:

Hipotesis :

Ho= kelima formula memiliki rata-rata sudut diam granul yang sama.

H1= kelima formula memiliki rata-rata sudut diam granul berbeda.

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi:

Jika $Sig > \alpha (0,05)$, maka H_0 diterima

Jika $Sig < \alpha(0,05)$, maka H_0 ditolak

Kesimpulan:

Harga signifikansi $0,000 < 0,05$ maka H_0 ditolak, artinya rata-rata sudut diam granul dari kelima formulasi tersebut berbeda secara nyata.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Sudut Diam Granul

Dunnnett T3

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-1,45500	,63781	,327	-3,7900	,8800
	Formula 3	-5,21280*	,49029	,001	-7,2985	-3,1271
	Formula 4	-7,34060*	,48128	,000	-9,4463	-5,2349
	Formula 5	-7,34060*	,48128	,000	-9,4463	-5,2349
Formula 2	Formula 1	1,45500	,63781	,327	-,8800	3,7900
	Formula 3	-3,75780*	,47786	,003	-5,7795	-1,7361
	Formula 4	-5,88560*	,46862	,000	-7,9264	-3,8448
	Formula 5	-5,88560*	,46862	,000	-7,9264	-3,8448
Formula 3	Formula 1	5,21280*	,49029	,001	3,1271	7,2985
	Formula 2	3,75780*	,47786	,003	1,7361	5,7795
	Formula 4	-2,12780*	,23062	,000	-2,9781	-1,2775
	Formula 5	-2,12780*	,23062	,000	-2,9781	-1,2775
Formula 4	Formula 1	7,34060*	,48128	,000	5,2349	9,4463
	Formula 2	5,88560*	,46862	,000	3,8448	7,9264
	Formula 3	2,12780*	,23062	,000	1,2775	2,9781
	Formula 5	,00000	,21078	1,000	-,7715	,7715
Formula 5	Formula 1	7,34060*	,48128	,000	5,2349	9,4463
	Formula 2	5,88560*	,46862	,000	3,8448	7,9264
	Formula 3	2,12780*	,23062	,000	1,2775	2,9781
	Formula 4	,00000	,21078	1,000	-,7715	,7715

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan :

Hipotesis :

$H_0 = \text{formula 1} = \text{formula 2} = \text{formula 3} = \text{formula 4} = \text{formula 5}$

$H_1 = \text{formula 1} \neq \text{formula 2} \neq \text{formula 3} \neq \text{formula 4} \neq \text{formula 5}$

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jika $\text{Sig} > \alpha (0,05)$ maka H_0 diterima

Jika $\text{Sig} < \alpha (0,05)$ maka H_0 ditolak

Kesimpulan:

Terlihat dalam tabel diatas rata-rata sudut diam granul formula 1 dan 2 berbeda secara nyata dengan formula 3,4,5, sedangkan formula 3 berbeda nyata dengan formula 1,2,4,5, sedangkan formula 4 dan 5 berbeda nyata dengan formula 1, 2, 3. Walaupun secara umum sudut diam semua formula yang diteliti mempunyai sudut diam yang memenuhi standart yaitu dibawah 40° , namun formula 1 mempunyai sudut diam paling baik karena mempunyai derajat sudut diam paling kecil (nilainya paling kecil).

Lampiran 8.**Data kadar air granul**

Kadar air granul(persen)					
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Bobot awal (mg)	2023	2019	2006	2032	2014
Bobot akhir (mg)	1947	1948	1953	1967	1969
Kadar air (%)	3,76	3,52	2,64	3,20	2,23

Contoh perhitungan kadar air granul

$$\begin{aligned}
 \text{Kadar air} &= \frac{(\text{Bobotawal} - \text{bobotakhir})}{\text{Bobotawal}} \times 100\% \\
 &= \frac{2023 - 1947}{2023} \times 100\% \\
 &= 3,76\%
 \end{aligned}$$

Lampiran 9.**Data keseragaman bobot tablet**

No	Formula (mg)					Penyimpangan (%)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	254	257	256	257	254	0,20	1,30	0,10	0,78	0,20
2	256	255	257	255	250	0,59	0,51	0,29	0,00	1,38
3	258	252	259	256	254	1,38	0,67	1,07	0,39	0,20
4	251	259	261	256	253	1,38	2,09	1,85	0,39	0,20
5	255	253	255	253	253	0,20	0,28	0,49	0,78	0,20
6	259	251	263	257	257	1,77	1,06	2,63	0,78	1,38
7	257	253	257	259	256	0,98	0,28	0,29	1,57	0,99
8	255	252	259	255	250	0,20	0,67	1,07	0,00	1,38
9	250	255	255	258	253	1,77	0,51	0,49	1,18	0,20
10	251	257	257	256	251	1,38	1,30	0,29	0,39	0,99
11	254	252	257	256	255	0,20	0,67	0,29	0,39	0,59
12	258	250	250	254	250	1,38	1,46	2,44	0,39	1,38
13	255	252	252	258	255	0,20	0,67	1,66	1,18	0,59
14	252	250	250	251	253	0,98	1,46	2,44	1,57	0,20
15	253	256	256	256	252	0,59	0,91	0,10	0,39	0,59
16	257	256	255	252	255	0,98	0,91	0,49	1,18	0,59
17	254	254	257	257	254	0,20	0,12	0,29	0,78	0,20
18	251	252	259	251	257	1,38	0,67	1,07	1,57	1,38
19	254	257	253	252	253	0,20	1,30	1,27	1,18	0,20
20	256	251	257	251	255	0,59	1,06	0,29	1,57	0,59
Rata-rata	254,5	253,7	256,25	255	253,5					
SD	2,6	2,64	3,29	2,53	2,14					

Contoh perhitungan % penyimpangan

$$\begin{aligned}\% \text{ penyimpangan} &= \frac{(\text{Bobot tablet} - \text{bobot rata-rata})}{\text{Bobot rata-rata}} \times 100\% \\ &= \frac{(254 - 254,5)}{254,5} \times 100\% \\ &= 0,20 \%\end{aligned}$$

Perhitungan bobot tablet penyimpangan untuk 7,5 %

$$\begin{aligned}\text{Bobot penyimpangan} &= \frac{7,5}{100} \times 254,5 \\ &= 19,087 \\ \text{Batas bobot minimum} &= 254,5 - 19,09 \\ &= 230,91 \text{ mg}\end{aligned}$$

Lampiran 10.**ANOVA SATU JALAN UNTUK KESERAGAMAN BOBOT TABLET****NPar Tests**

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		keceragaman Bobot Tablet
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	254,5900
	Std. Deviation	2,79644
	Absolute	,098
Most Extreme Differences	Positive	,093
	Negative	-,098
Kolmogorov-Smirnov Z		,983
Asymp. Sig. (2-tailed)		,289

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Keteranngan:

Hipotesis:

H_0 = data terdistribusi normal

H_1 = data tidak terdistribusi normal

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jika $Sig > \alpha (0,05)$, maka H_0 diterima

Jika $Sig < \alpha (0,05)$, maka H_0 ditolak

Kesimpulan :

Harga Signifikansi $0,289 > 0,05$, maka H_0 diterima, artinya data yang diperoleh terdistribusi normal

Oneway

Descriptives

keseragaman Bobot Tablet

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval		Minimum	Maximum
					for Mean			
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula 1	20	254,5000	2,60566	,58264	253,2805	255,7195	250,00	259,00
Formula 2	20	253,7000	2,63778	,58983	252,4655	254,9345	250,00	259,00
Formula 3	20	256,2500	3,29074	,73583	254,7099	257,7901	250,00	263,00
Formula 4	20	255,0000	2,53398	,56662	253,8141	256,1859	251,00	259,00
Formula 5	20	253,5000	2,13985	,47848	252,4985	254,5015	250,00	257,00
Total	100	254,5900	2,79644	,27964	254,0351	255,1449	250,00	263,00

Test of Homogeneity of Variances

keseragaman Bobot Tablet

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,629	4	95	,643

ANOVA

keseragaman Bobot Tablet

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	98,240	4	24,560	3,452	,011
Within Groups	675,950	95	7,115		
Total	774,190	99			

Keterangan:

Hipotesis :

Ho= kelima formula memiliki rata-rata keseragaman bobot tablet yang sama.

H1= kelima formula memiliki rata-rata keseragaman bobot tablet berbeda.

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi:

Jika $Sig > \alpha (0,05)$, maka Ho diterima

Jika $Sig < \alpha(0,05)$, maka Ho ditolak

Kesimpulan:

Harga signifikansi $0,011 < 0,05$ maka H_0 ditolak, artinya rata-rata keseragaman bobot tablet lepas lambat kaptopril dari kelima formula tersebut berbeda secara nyata.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: keseragaman Bobot Tablet

Dunnnett T3

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	,80000	,82908	,979	-1,6544	3,2544
	Formula 3	-1,75000	,93857	,492	-4,5367	1,0367
	Formula 4	-,50000	,81273	,999	-2,9060	1,9060
	Formula 5	1,00000	,75394	,861	-1,2366	3,2366
Formula 2	Formula 1	-,80000	,82908	,979	-3,2544	1,6544
	Formula 3	-2,55000	,94305	,095	-5,3492	,2492
	Formula 4	-1,30000	,81789	,694	-3,7214	1,1214
Formula 3	Formula 5	,20000	,75950	1,000	-2,0537	2,4537
	Formula 1	1,75000	,93857	,492	-1,0367	4,5367
	Formula 2	2,55000	,94305	,095	-,2492	5,3492
	Formula 4	1,25000	,92871	,851	-1,5094	4,0094
Formula 4	Formula 5	2,75000*	,87772	,035	,1276	5,3724
	Formula 1	,50000	,81273	,999	-1,9060	2,9060
	Formula 2	1,30000	,81789	,694	-1,1214	3,7214
	Formula 3	-1,25000	,92871	,851	-4,0094	1,5094
	Formula 5	1,50000	,74162	,383	-,6989	3,6989
Formula 5	Formula 1	-1,00000	,75394	,861	-3,2366	1,2366
	Formula 2	-,20000	,75950	1,000	-2,4537	2,0537
	Formula 3	-2,75000*	,87772	,035	-5,3724	-,1276
	Formula 4	-1,50000	,74162	,383	-3,6989	,6989

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan :

Hipotesis :

$H_0 = \text{formula 1} = \text{formula 2} = \text{formula 3} = \text{formula 4} = \text{formula 5}$

$H_1 = \text{formula 1} \neq \text{formula 2} \neq \text{formula 3} \neq \text{formula 4} \neq \text{formula 5}$

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jika $\text{Sig} > \alpha (0,05)$ maka H_0 diterima

Jika $\text{Sig} < \alpha (0,05)$ maka H_0 ditolak

Kesimpulan:

Formula 3 dan 5 harga sig $0,035 < 0,05$ maka H_0 ditolak, artinya formula 3 mempunyai rata-rata keseragaman bobot tablet yang berbeda dengan formula 5.

Lampiran 11.**Data kerapuhan tablet**

Kerapuhan tablet (%)					
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
Bobot awal (mg)	5121,5	5145,6	5144,1	5118,2	5077,2
Bobot akhir (mg)	5093,1	5125,5	5132,2	5106,7	5072,1
Kerapuhan (%)	0,55	0,39	0,23	0,22	0,10

Contoh perhitungan kerapuhan tablet

$$\begin{aligned}
 \text{Kerapuhan tablet} &= \frac{(\text{Bobotawal} - \text{bobotakhir})}{\text{Bobotawal}} \times 100\% \\
 &= \frac{5121,5 - 5093,1}{5121,5} \times 100\% \\
 &= 0,55\%
 \end{aligned}$$

Lampiran 12.**Data kekerasan tablet**

No	Kekerasan tablet (kg)				
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
1	4,50	4,80	5,30	6,40	8,10
2	4,60	4,90	5,50	6,50	7,30
3	4,10	4,20	5,60	7,20	7,80
4	4,40	4,40	6,70	8,00	9,50
5	3,80	5,20	5,80	7,30	7,50
6	4,20	5,10	7,00	7,40	8,30
7	4,10	4,40	4,80	7,30	7,70
8	4,70	6,00	5,80	6,60	9,20
9	5,30	5,10	7,20	6,50	8,40
10	4,60	4,80	4,80	7,10	9,20
11	5,30	6,60	6,10	6,00	8,70
12	4,80	4,80	5,00	8,30	7,50
13	5,50	6,20	6,00	7,60	8,40
14	4,20	4,30	6,40	7,30	7,70
15	4,50	5,30	6,20	6,70	8,70
16	5,10	5,00	7,10	7,00	7,40
17	4,30	5,40	5,70	7,50	8,20
18	4,80	4,80	6,30	7,10	7,40
19	5,70	6,10	6,00	7,40	7,80
20	4,40	4,10	6,30	6,90	9,10
Rata-rata	4,65	5,08	5,98	7,11	8,20
SD	0,51	0,70	0,71	0,55	0,69

Lampiran 13.**ANOVA SATU JALAN UNTUK UJI KEKERASAN TABLET****NPar Tests**

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		Kekerasan Tablet
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	6,2000
	Std. Deviation	1,45338
	Absolute	,102
Most Extreme Differences	Positive	,102
	Negative	-,072
Kolmogorov-Smirnov Z		1,021
Asymp. Sig. (2-tailed)		,248

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Keteranngan:

Hipotesis:

H_0 = data terdistribusi normal

H_1 = data tidak terdistribusi normal

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jika $Sig > \alpha (0,05)$, maka H_0 diterima

Jika $Sig < \alpha (0,05)$, maka H_0 ditolak

Kesimpulan :

Harga Signifikansi $0,248 > 0,05$, maka H_0 diterima, artinya data yang diperoleh terdistribusi normal

Oneway

Descriptives

Kekerasan Tablet

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval		Minimum	Maximum
					for Mean			
					Lower Bound	Upper Bound		
Formula 1	20	4,6450	,51039	,11413	4,4061	4,8839	3,80	5,70
Formula 2	20	5,0750	,69727	,15591	4,7487	5,4013	4,10	6,60
Formula 3	20	5,9800	,70606	,15788	5,6496	6,3104	4,80	7,20
Formula 4	20	7,1050	,55486	,12407	6,8453	7,3647	6,00	8,30
Formula 5	20	8,1950	,68785	,15381	7,8731	8,5169	7,30	9,50
Total	100	6,2000	1,45338	,14534	5,9116	6,4884	3,80	9,50

Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan Tablet

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,868	4	95	,486

ANOVA

Kekerasan Tablet

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	170,622	4	42,656	105,259	,000
Within Groups	38,498	95	,405		
Total	209,120	99			

Keterangan :

Hipotesis :

H₀ = kelima formula memiliki rata-rata kekerasan tablet yang sama.

H₁ = kelima formula memiliki rata-rata kekerasan tablet yang berbeda.

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jik Sig > a (0,05) maka H₀diterima

Jika Sig < a (0,05) maka H₀ditolak

Kesimpulan:

Harga signifikansi $0,000 < 0,05$ maka H_0 ditolak, artinya rata-rata kekerasan tablet dari kelima formula tersebut berbeda secara nyata.

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Kekerasan Tablet

Dunnnett T3

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Formula 1	Formula 2	-,43000	,19322	,267	-1,0049	,1449
	Formula 3	-1,33500*	,19481	,000	-1,9149	-,7551
	Formula 4	-2,46000*	,16858	,000	-2,9592	-1,9608
	Formula 5	-3,55000*	,19152	,000	-4,1197	-2,9803
Formula 2	Formula 1	,43000	,19322	,267	-,1449	1,0049
	Formula 3	-,90500*	,22189	,002	-1,5619	-,2481
	Formula 4	-2,03000*	,19926	,000	-2,6215	-1,4385
	Formula 5	-3,12000*	,21901	,000	-3,7684	-2,4716
Formula 3	Formula 1	1,33500*	,19481	,000	,7551	1,9149
	Formula 2	,90500*	,22189	,002	,2481	1,5619
	Formula 4	-1,12500*	,20080	,000	-1,7213	-,5287
	Formula 5	-2,21500*	,22042	,000	-2,8675	-1,5625
Formula 4	Formula 1	2,46000*	,16858	,000	1,9608	2,9592
	Formula 2	2,03000*	,19926	,000	1,4385	2,6215
	Formula 3	1,12500*	,20080	,000	,5287	1,7213
	Formula 5	-1,09000*	,19761	,000	-1,6765	-,5035
Formula 5	Formula 1	3,55000*	,19152	,000	2,9803	4,1197
	Formula 2	3,12000*	,21901	,000	2,4716	3,7684
	Formula 3	2,21500*	,22042	,000	1,5625	2,8675
	Formula 4	1,09000*	,19761	,000	,5035	1,6765

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Keterangan :

Terlihat dalam tabel diatas rata-rata kekerasan tablet formula 1 dan 2 berbeda secara nyata dengan formula 3, 4 dan 5. Maka dapat disimpulkan bahwa formula 5 mempunyai kekerasan paling baik karena mempunyai nilai kekerasan tablet paling tinggi (Nilainya paling besar) dan memenuhi persyaratan antara 4-8 kg.

Lampiran 14.**Data penentuan panjang gelombang pada konsentrasi kaptopril 5 ppm.**

Panjang Gelombang (nm)	Absorbansi
200	0,212
201	0,223
202	0,246
203	0,259
204	0,266
205	0,268
206	0,244
207	0,232
208	0,220
209	0,207
210	0,192
215	0,158
220	0,108
225	0,036
230	-0,023
235	-0,059
240	-0,066

Panjang gelombang maksimum ditentukan tingginya nilai absorbansi yang yaitu pada panjang gelombang 205nm menunjukkan nilai absorbansi sebesar 0,268.

Lampiran 15.**Data penentuan operating time**

Menit ke-	Absorbansi
1	0,474
2	0,476
3	0,479
4	0,481
5	0,482
6	0,484
7	0,485
8	0,487
9	0,488
10	0,490
11	0,491
12	0,492
13	0,492
14	0,493
15	0,494
16	0,495
17	0,495
18	0,496
19	0,496
20	0,497
21	0,497
22	0,497
23	0,498
24	0,499
25	0,499
26	0,500
27	0,500
28	0,500
29	0,501
30	0,501
31	0,501
32	0,501
33	0,501
34	0,501
35	0,501

Menit ke-	Absorbansi
36	0,501
37	0,501
38	0,502
39	0,502
40	0,502
41	0,502
42	0,502
43	0,503
44	0,503
45	0,503
46	0,503
47	0,504
48	0,504
49	0,504
50	0,504
51	0,504
52	0,505
53	0,505
54	0,505
55	0,505
56	0,506
57	0,506
58	0,506
59	0,506
60	0,507

Operating time merupakan waktu dimana menunjukan lama hasil absorbansi yang stabil yaitu pada menit ke **29 – 37**.

Lampiran 16.**Data penentuan kurva baku kaptopril**

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
5	0,212
7,5	0,331
10	0,425
12,5	0,509
15	0,597
17,5	0,675
20	0,776

Regresi linier kadar vs absorbansi pada konsentrasi 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5 dan 20 ppm.

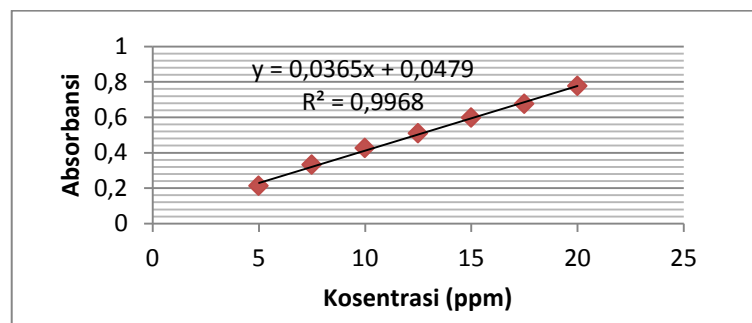
$$a = 0,0479$$

$$b = 0,0365$$

$$r = 0,996$$

Persamaan kurva kalibrasi baku

$$y = 0,0478 + 0,0364x$$



Lampiran 17.

Hasil data disolusi tablet

Formula 1

Menit ke-	Berat Tablet	Abs	Kadar	FP	Kadar x FP	Faktor koreksi	Kadar Koreksi	X	Kadar Terdisolusi	Rata-rata Kadar
15	257	0,315	7,44	1	7,44	0	7,44	51,4	14,48%	14,43%
	253	0,309	7,28	1	7,28	0	7,28	50,6	14,38%	
30	257	0,411	10,11	1	10,11	0,082716049	10,19	51,4	19,83%	19,82%
	253	0,405	9,94	1	9,94	0,080864198	10,03	50,6	19,81%	
45	257	0,494	12,42	1	12,42	0,195061728	12,61	51,4	24,54%	24,15%
	253	0,473	11,83	1	11,83	0,191358025	12,02	50,6	23,76%	
60	257	0,521	13,17	1	13,17	0,333024691	13,50	51,4	26,26%	26,27%
	253	0,514	12,97	1	12,97	0,322839506	13,30	50,6	26,27%	
120	257	0,358	8,64	2,5	21,60	0,479320988	22,08	51,4	42,95%	42,18%
	253	0,342	8,19	2,5	20,49	0,466975309	20,95	50,6	41,41%	
180	257	0,422	10,42	2,5	26,04	0,719290123	26,76	51,4	52,06%	53,34%
	253	0,435	10,78	2,5	26,94	0,694598765	27,64	50,6	54,62%	
240	257	0,517	13,06	2,5	32,64	1,008641975	33,65	51,4	65,46%	65,55%
	253	0,511	12,89	2,5	32,22	0,993981481	33,22	50,6	65,64%	
300	257	0,325	7,72	5	38,61	1,371296296	39,98	51,4	77,79%	78,11%
	253	0,323	7,67	5	38,33	1,352006173	39,69	50,6	78,43%	
360	257	0,366	8,86	5	44,31	1,800308642	46,11	51,4	89,70%	88,33%
	253	0,351	8,44	5	42,22	1,777932099	44,00	50,6	86,96%	
420	257	0,376	9,14	5	45,69	2,292592593	47,99	51,4	93,36%	93,23%
	253	0,370	8,97	5	44,86	2,247067901	47,11	50,6	93,10%	
480	257	0,382	9,31	5	46,53	2,800308642	49,33	51,4	95,97%	97,50%
	253	0,388	9,47	5	47,36	2,745524691	50,11	50,6	99,02%	

Formula 2

Menit ke-	Berat tablet	Abs	Kadar	FP	Kadar x FP	Faktor koreksi	Kadar Koreksi	X	Kadar terdisolusi	Rata-rata kadar
15	253	0,278	6,42	1	6,42	0	6,42	50,6	12,68%	13,26%
	250	0,296	6,92	1	6,92	0	6,92	50	13,83%	
30	253	0,351	8,44	1	8,44	0,071296296	8,52	50,6	16,83%	17,30%
	250	0,364	8,81	1	8,81	0,076851852	8,88	50	17,76%	
45	253	0,421	10,39	1	10,39	0,165123457	10,55	50,6	20,86%	20,19%
	250	0,392	9,58	1	9,58	0,174691358	9,76	50	19,52%	
60	253	0,464	11,58	1	11,58	0,280555556	11,86	50,6	23,45%	23,42%
	250	0,458	11,42	1	11,42	0,28117284	11,70	50	23,40%	
120	253	0,333	7,94	2,5	19,86	0,409259259	20,27	50,6	40,06%	39,33%
	250	0,319	7,56	2,5	18,89	0,408024691	19,30	50	38,59%	
180	253	0,376	9,14	2,5	22,85	0,629938272	23,48	50,6	46,40%	46,46%
	250	0,373	9,06	2,5	22,64	0,617901235	23,26	50	46,51%	
240	253	0,455	11,33	2,5	28,33	0,883796296	29,22	50,6	57,74%	58,42%
	250	0,460	11,47	2,5	28,68	0,869444444	29,55	50	59,10%	
300	253	0,287	6,67	5	33,33	1,198611111	34,53	50,6	68,24%	69,48%
	250	0,293	6,83	5	34,17	1,188117284	35,35	50	70,71%	
360	253	0,325	7,72	5	38,61	1,568981481	40,18	50,6	79,41%	80,72%
	250	0,331	7,89	5	39,44	1,567746914	41,01	50	82,02%	
420	253	0,352	8,47	5	42,36	1,997993827	44,36	50,6	87,67%	87,78%
	250	0,349	8,39	5	41,94	2,006018519	43,95	50	87,90%	
480	253	0,375	9,11	5	45,56	2,46867284	48,02	50,6	94,91%	93,82%
	250	0,363	8,78	5	43,89	2,472067901	46,36	50	92,72%	

Formula 3

Menit ke-	Berat tablet	Abs	Kadar	FP	Kadar x FP	Faktor koreksi	Kadar koreksi	X	Kadar terdisolusi	Rata-rata kadar
15	251	0,277	6,39	1	6,39	0	6,39	50,2	12,73%	12,30%
	254	0,264	6,03	1	6,03	0	6,03	50,8	11,87%	
30	251	0,302	7,08	1	7,08	0,070987654	7,15	50,2	14,25%	14,49%
	254	0,314	7,42	1	7,42	0,066975309	7,48	50,8	14,73%	
45	251	0,352	8,47	1	8,47	0,149691358	8,62	50,2	17,18%	16,91%
	254	0,346	8,31	1	8,31	0,149382716	8,45	50,8	16,64%	
60	251	0,383	9,33	1	9,33	0,24382716	9,58	50,2	19,08%	18,69%
	254	0,373	9,06	1	9,06	0,241666667	9,30	50,8	18,30%	
120	251	0,276	6,36	2,5	15,90	0,347530864	16,25	50,2	32,37%	31,97%
	254	0,273	6,28	2,5	15,69	0,342283951	16,04	50,8	31,57%	
180	251	0,346	8,31	2,5	20,76	0,524228395	21,29	50,2	42,41%	42,56%
	254	0,352	8,47	2,5	21,18	0,516666667	21,70	50,8	42,71%	
240	251	0,418	10,31	2,5	25,76	0,754938272	26,52	50,2	52,83%	51,55%
	254	0,404	9,92	2,5	24,79	0,752006173	25,54	50,8	50,28%	
300	251	0,254	5,75	5	28,75	1,041203704	29,79	50,2	59,35%	59,12%
	254	0,255	5,78	5	28,89	1,027469136	29,92	50,8	58,89%	
360	251	0,282	6,53	5	32,64	1,360648148	34,00	50,2	67,73%	69,37%
	254	0,297	6,94	5	34,72	1,34845679	36,07	50,8	71,01%	
420	251	0,308	7,25	5	36,25	1,723302469	37,97	50,2	75,64%	76,30%
	254	0,316	7,47	5	37,36	1,734259259	39,10	50,8	76,96%	
480	251	0,327	7,78	5	38,89	2,126080247	41,01	50,2	81,70%	82,34%
	254	0,335	8,00	5	40,00	2,149382716	42,15	50,8	82,97%	

Formula 4

menit ke-	Berat tablet	Abs	Kadar	FP	Kadar x FP	Faktor koreksi	Kadar Koreksi	X	Kadar terdisolusi	Rata-rata kadar
15	252	0,255	5,78	1	5,78	0	5,78	50,4	11,46%	11,14%
	258	0,248	5,58	1	5,58	0	5,58	51,6	10,82%	
30	252	0,277	6,39	1	6,39	0,064197531	6,45	50,4	12,80%	13,68%
	258	0,315	7,44	1	7,44	0,062037037	7,51	51,6	14,55%	
45	252	0,360	8,69	1	8,69	0,135185185	8,83	50,4	17,52%	17,65%
	258	0,372	9,03	1	9,03	0,144753086	9,17	51,6	17,78%	
60	252	0,394	9,64	1	9,64	0,231790123	9,87	50,4	19,58%	19,21%
	258	0,388	9,47	1	9,47	0,245061728	9,72	51,6	18,83%	
120	252	0,246	5,53	2,5	13,82	0,338888889	14,16	46,4	30,51%	29,92%
	258	0,243	5,44	2,5	13,61	0,350308642	13,96	47,6	29,33%	
180	252	0,341	8,17	2,5	20,42	0,492438272	20,91	50,4	41,49%	41,62%
	258	0,35	8,42	2,5	21,04	0,50154321	21,54	51,6	41,75%	
240	252	0,447	11,11	2,5	27,78	0,719290123	28,50	54,4	52,38%	52,21%
	258	0,453	11,28	2,5	28,19	0,735339506	28,93	55,6	52,03%	
300	252	0,267	6,11	5	30,56	1,027932099	31,58	50,4	62,67%	62,50%
	258	0,271	6,22	5	31,11	1,048611111	32,16	51,6	62,33%	
360	252	0,297	6,94	5	34,72	1,367438272	36,09	50,4	71,61%	70,93%
	258	0,298	6,97	5	34,86	1,394290123	36,26	51,6	70,26%	
420	252	0,34	8,14	5	40,69	1,753240741	42,45	50,4	84,22%	82,46%
	258	0,334	7,97	5	39,86	1,781635802	41,64	51,6	80,70%	
480	252	0,356	8,58	5	42,92	2,205401235	45,12	50,4	89,53%	87,56%
	258	0,349	8,39	5	41,94	2,224537037	44,17	51,6	85,60%	

Formula 5

menit ke	berat tablet	Abs	Kadar	FP	Kadar x FP	Faktor Koreksi	Kadar Koreksi	X	Kadar terdisolusi	Rata-rata kadar
15	255	0,238	5,31	1	5,31	0	5,31	51	10,40%	10,94%
	253	0,256	5,81	1	5,81	0	5,81	50,6	11,47%	
30	255	0,297	6,94	1	6,94	0,058950617	7,00	51	13,73%	14,53%
	253	0,324	7,69	1	7,69	0,064506173	7,76	50,6	15,33%	
45	255	0,371	9,00	1	9,00	0,136111111	9,14	51	17,91%	18,44%
	253	0,387	9,44	1	9,44	0,15	9,59	50,6	18,96%	
60	255	0,411	10,11	1	10,11	0,236111111	10,35	51	20,29%	20,80%
	253	0,426	10,53	1	10,53	0,254938272	10,78	50,6	21,31%	
120	255	0,318	7,53	2,5	18,82	0,34845679	19,17	51	37,58%	36,66%
	253	0,302	7,08	2,5	17,71	0,37191358	18,08	50,6	35,73%	
180	255	0,356	8,58	2,5	21,46	0,557561728	22,02	51	43,17%	43,76%
	253	0,362	8,75	2,5	21,88	0,56867284	22,44	50,6	44,36%	
240	255	0,417	10,28	2,5	25,69	0,795987654	26,49	51	51,94%	52,51%
	253	0,422	10,42	2,5	26,04	0,811728395	26,85	50,6	53,07%	
300	255	0,287	6,67	5	33,33	1,081481481	34,41	51	67,48%	65,71%
	253	0,272	6,25	5	31,25	1,101080247	32,35	50,6	63,93%	
360	255	0,324	7,69	5	38,47	1,451851852	39,92	51	78,28%	80,37%
	253	0,337	8,06	5	40,28	1,448302469	41,73	50,6	82,46%	
420	255	0,356	8,58	5	42,92	1,879320988	44,80	51	87,84%	87,10%
	253	0,348	8,36	5	41,81	1,895833333	43,70	50,6	86,37%	
480	255	0,371	9,00	5	45,00	2,35617284	47,36	51	92,86%	91,99%
	253	0,362	8,75	5	43,75	2,360339506	46,11	50,6	91,13%	

Data hasil % rata rata pelepasan kaptopril

Menit ke	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
15	14,43	13,26	12,3	11,14	10,94
30	19,82	17,3	14,49	13,68	14,53
45	24,15	20,19	16,91	17,65	18,44
60	26,27	23,42	18,63	19,21	20,8
120	42,18	39,33	31,97	29,92	36,66
180	53,34	46,46	42,56	41,62	43,76
240	65,55	58,42	51,55	52,21	52,51
300	78,11	69,48	59,12	62,5	65,71
360	88,33	80,72	69,37	70,93	80,37
420	93,23	87,78	76,3	82,46	87,1
480	97,5	93,82	82,34	87,56	91,99
Rata-rata (%)	54,81	50,01	43,23	44,44	47,52
SD	31,387019	29,803076	26,145788	28,321756	30,161521

Keterangan :

- F1 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%
- F2 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%
- F3 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%
- F4 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%
- F5 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

Lampiran 18.

ANOVA SATU JALAN UNTUK PERSENTASE RATA-RATA PELEPASAN KAPTOPRIL

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test		
		Disolusi
N		55
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	48,0058
	Std. Deviation	28,42623
	Absolute	,145
Most Extreme Differences	Positive	,145
	Negative	-,096
Kolmogorov-Smirnov Z		1,074
Asymp. Sig. (2-tailed)		,199

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Keterangan:

Hipotesis:

H_0 = data terdistribusi normal

H_1 = data tidak terdistribusi normal

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi :

Jika $Sig > \alpha (0,05)$, maka H_0 diterima

Jika $Sig < \alpha (0,05)$, maka H_0 ditolak

Kesimpulan :

Harga Signifikansi $0,199 > 0,05$, maka H_0 diterima, artinya data yang diperoleh terdistribusi normal.

Descriptives

Disolusi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval		Minimum	Maximum
					for Mean			
					Lower Bound	Upper Bound		
formula 1	11	54,8100	31,38702	9,46354	33,7239	75,8961	14,43	97,50
formula 2	11	50,0164	29,80308	8,98597	29,9944	70,0383	13,26	93,82
formula 3	11	43,2309	26,14579	7,88325	25,6659	60,7959	12,30	82,34
formula 4	11	44,4436	28,32176	8,53933	25,4168	63,4705	11,14	87,56
formula 5	11	47,5282	30,16152	9,09404	27,2654	67,7910	10,94	91,99
Total	55	48,0058	28,42623	3,83299	40,3211	55,6905	10,94	97,50

Test of Homogeneity of Variances

Disolusi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,203	4	50	,935

ANOVA

Disolusi

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	946,618	4	236,655	,277	,891
Within Groups	42688,099	50	853,762		
Total	43634,717	54			

Keterangan:

Hipotesis

H₀= kelima formula memiliki % rata-rata pelepasan yang sama.

H₁= kelima formula memiliki % rata-rata pelepasan yang berbeda.

Pengambilan kesimpulan berdasarkan nilai signifikansi:

Jika Sig > α (0,05), maka H₀ diterima

Jika Sig < α (0,05), maka H₀ditolak

Kesimpulan:

Harga signifikansi 0,891 > 0,05 maka H₀ diterima, artinya rata-rata besarnya pelepasan kaptopril dari kelima formulasi tersebut sama.

Lampiran 19.

Analisa kinetika pelepasan kaptopril

A. Analisa kinetika orde nol.

Menit ke-	% Pelepasan				
	F1	F2	F3	F4	F5
15	14,43	13,26	12,30	11,14	10,94
30	19,82	17,3	14,49	13,68	14,53
45	24,15	20,19	16,91	17,65	18,44
60	26,27	23,42	18,63	19,21	20,80
120	42,18	39,33	31,97	29,92	36,66
180	53,34	46,46	42,56	41,62	43,76
240	65,55	58,42	51,55	52,21	52,51
300	78,11	69,48	59,12	62,50	65,71
360	88,33	80,72	69,37	70,93	80,37
420	93,23	87,78	76,30	82,46	87,10
480	97,50	93,82	82,34	87,56	91,99
a	16,65	13,57	11,23	9,714	10,64
b	0,186	0,178	0,156	0,169	0,180
r	0,979	0,990	0,992	0,996	0,991

Keterangan :

- F1 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%
- F2 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%
- F3 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%
- F4 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%
- F5 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

Persamaan regresi linier waktu vs % pelepasan:

$$F1 \quad Y = 16,65 + 0,186x$$

$$F2 \quad Y = 13,57 + 0,178x$$

$$F3 \quad Y = 11,23 + 0,156x$$

$$F4 \quad Y = 9,714 + 0,169x$$

$$F5 \quad Y = 10,64 + 0,180x$$

B. Analisa kinetika orde satu.

Menit ke-	Log % Pelepasan				
	F1	F2	F3	F4	F5
15	1,159266	1,122544	1,089905	1,046885	1,039017
30	1,297104	1,238046	1,161068	1,136086	1,162266
45	1,382917	1,305136	1,228144	1,246745	1,265761
60	1,41946	1,369587	1,270213	1,283527	1,318063
120	1,625107	1,594724	1,504743	1,475962	1,564192
180	1,727053	1,667079	1,629002	1,619302	1,641077
240	1,816573	1,766562	1,712229	1,717754	1,720242
300	1,892707	1,84186	1,771734	1,79588	1,817631
360	1,946108	1,906981	1,841172	1,85083	1,905094
420	1,969556	1,943396	1,882525	1,916243	1,940018
480	1,989005	1,972295	1,915611	1,942306	1,963741
a	1,311	1,253	1,182	1,163	1,189
b	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
r	0,890	0,907	0,916	0,923	0,905

Keterangan :

- F1 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%
- F2 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%
- F3 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%
- F4 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%
- F5 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

Persamaan regresi linier waktu vs log % pelepasan:

$$F1 \quad Y = 1,311 + 0,001x$$

$$F2 \quad Y = 1,253 + 0,001x$$

$$F3 \quad Y = 1,182 + 0,001x$$

$$F4 \quad Y = 1,163 + 0,001x$$

$$F5 \quad Y = 1,189 + 0,001x$$

C. Analisa kinetika model Higuchi.

Akar waktu	% Pelepasan				
	F1	F2	F3	F4	F5
3,872983346	14,43	13,26	12,30	11,14	10,94
5,477225575	19,82	17,3	14,49	13,68	14,53
6,708203932	24,15	20,19	16,91	17,65	18,44
7,745966692	26,27	23,42	18,63	19,21	20,80
10,95445115	42,18	39,33	31,97	29,92	36,66
13,41640786	53,34	46,46	42,56	41,62	43,76
15,49193338	65,55	58,42	51,55	52,21	52,51
17,32050808	78,11	69,48	59,12	62,50	65,71
18,97366596	88,33	80,72	69,37	70,93	80,37
20,49390153	93,23	87,78	76,30	82,46	87,10
21,90890230	97,50	93,82	82,34	87,56	91,99
a	8,575	10,04	9,424	12,39	13,01
b	4,897	4,640	4,068	4,391	4,677
r	0,992	0,988	0,986	0,979	0,980

Keterangan :

- F1 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%
- F2 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%
- F3 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%
- F4 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%
- F5 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%

Persamaan regresi linier akar waktu vs% pelepasan:

$$F1 \quad Y = 8,575 + 4,897x$$

$$F2 \quad Y = 10,04 + 4,640x$$

$$F3 \quad Y = 9,424 + 4,068x$$

$$F4 \quad Y = 12,39 + 4,391x$$

$$F5 \quad Y = 13,01 + 4,677x$$

D. Nilai (r) pada analisis kinetika orde nol, orde satu, model Higuchi.

Formula	Orde nol (r)	Orde satu (r)	Model Higuchi(r)
F1	0,979	0,890	0,992
F2	0,990	0,907	0,988
F3	0,992	0,916	0,986
F4	0,996	0,923	0,979
F5	0,991	0,905	0,980

Keterangan :

F1 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 0% : 100%

F2 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 25% : 75%

F3 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 50% : 50%

F4 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 75% : 25%

F5 : Formula dengan perbandingan matriks kombinasi HPMC K15M : XG = 100% : 0%