

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kaptopril

Kaptopril merupakan inhibitor ACE (*Angiotensi Converting Enzym*) dan agen antihipertensi. Golongan obat yang utamanya untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung dengan mengerahkan efek hemodinamik terutama dengan menghambat sistem renin-angiotensin dan memodulasi aktivitas sistem saraf simpatik dan meningkatkan sintesis prostaglandin. Kaptopril mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II (Vasokonstriktor kuat) bersaing dengan substrat fisiologis (Angiotensin I). Penghambatan ACE menyebabkan penurunan konsentrasi angiotensin II plasma dan akibatnya, tekanan darah dapat diturunkan sebagian melalui penurunan vasokonstriksi. Penggunaan kaptopril selama 3 bulan atau lebih akan menimbulkan efek samping penipisan sel darah merah, *hypogeusia* atau berkurangnya kemampuan untuk merasakan sesuatu. Toksisitas kaptopril terhadap janin pada trimester ke-2 dan ke-3, penggunaan kaptopril pada trimester ke-2 dan ke-3 dapat menyebabkan teratogenitas dan toksisitas berat pada janin dan neonatus. Efek toksik janin mungkin termasuk anuria, prematuritas, lahir mati atau kematian neonatus dapat terjadi (PubChem, 2023).

Kaptopril secara farmakologi merupakan suatu inhibitor ACE (*Angiotensi Converting Enzym*). Kaptopril memiliki onset cepat dan durasi yang pendek, kaptopril secara menguntungkan untuk menilai pasien yang toleran terhadap inhibitor ACE (*Angiotensi Converting Enzym*) tetapi tidak tepat untuk penggunaan jangka panjang. Kaptopril digunakan untuk mengobati hipertensi ringan sampai sedang dan hipertensi berat yang tidak responsif terhadap pengobatan lain. Ini termasuk hipertensi yang resisten terhadap pengobatan lain, seperti nefropati diabetik, gagal jantung kongesif, dan setelah infark miokard (Nuryati, 2017).

Kontraindikasi kaptopril yaitu hipersensitif terhadap inhibitor ACE (*Angiotensi Converting Enzym*) penyakit renovaskuler: stenosis aortic atau obstruksi keluarnya darah dari jantung angioderma dan kehamilan. Efek samping obat kaptopril serupa dengan efek samping enalapril, termasuk ruam kulit, perubahan pengecap, dan batuk yang lebih jarang (Nuryati, 2017).

B. Tablet Lepas Lambat

Sediaan yang dikenal sebagai sediaan lepas lambat dibuat dengan tujuan untuk mempertahankan aktivitas terapeutik yang lebih lama sambil melepaskan obat secara terus-menerus selama periode waktu tertentu. Tujuan pengembangan sediaan lepas lambat adalah untuk mengoptimalkan penyediaan obat sehingga kadar plasma dapat diminimalkan dan kadar plasma tetap di bawah batas terapi (Suprpto dan Setiyadi, 2010). Tablet lepas lambat biasanya dibuat dengan granulasi basah atau metode kempa langsung atau dengan dispersi partikel padat dalam matriks berpori yang dibuat dengan polimer yang berbeda, seperti HPMC K4M, asam poliglikolat, polimetil metakrilat (PMMA), dan lain-lain. Matriks berfungsi untuk mengontrol tingkat pelepasan obat, dan HPMC K4M dapat membantu pelepasan obat secara berkelanjutan, membentuk inti eksipien formulasi.

1. Keuntungan Sediaan Lepas Lambat

1.1 Kepatuhan pasien. Kurangnya konsistensi pasien, terutama pada pasien dengan penyakit kronis yang memerlukan pengobatan jangka panjang, karena hasil pengobatan bergantung pada kemampuan pasien untuk beradaptasi dengan pengobatan jangka panjang. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, misalnya konsistensi dengan siklus penyakit, kepercayaan pasien terhadap pengobatan, dan pemahaman pasien terhadap perawatan yang ketat (Tugadi, 2018).

1.2 Mengurangi dosis tunggal. Dalam sistem penghantaran pelepasan lambat, jumlah obat total yang sedikit digunakan. Ini menghasilkan pengurangan jumlah obat secara keseluruhan dan efek sistemik atau lokal yang lebih rendah (Tugadi, 2018).

1.3 Memperbaiki kekurangan dalam pengobatan. Perawatan yang ideal, organ tubuh yang memerlukan perawatan, seringkali merupakan porsi yang jauh melebihi yang diharapkan untuk mencapai konsentrasi terapeutik yang diperlukan sebenarnya. Hal ini dapat menimbulkan dampak toksikologi dan imunologi yang tidak diinginkan. Maka bentuk sediaan yang pelepasannya lambat menyebabkan penanganan penyakit akut atau kronis yang lebih baik (Tugadi, 2018).

1.4 Ekonomi. Biaya unit awal untuk produk pelepasan yang lambat biasanya lebih tinggi daripada produk sediaan konvensional. Namun, biaya rata-rata pengobatan untuk jangka waktu yang lama mungkin lebih sedikit (Tugadi, 2018).

2. Kerugian sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat Dosis dumping memiliki beberapa kelemahan. Dosis dumping dapat terjadi karena formulasi yang salah, kemungkinan penyesuaian dosis yang lebih kecil, biaya yang lebih tinggi daripada bentuk sediaan konvensional, dan kemungkinan penurunan ketersediaan sistemik (Tugadi, 2018).

C. Sistem Matriks

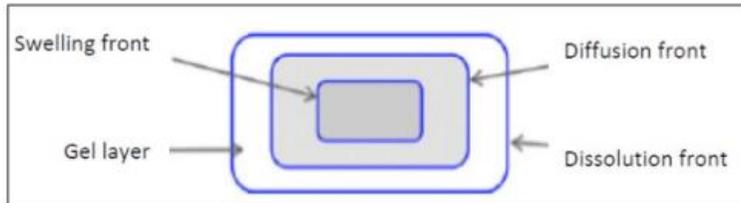
Pembuatan tablet lepas lambat dengan menggunakan suatu sistem sering digunakan karena merupakan sistem yang paling mudah. Matriks merupakan zat pengangkut yang mengontrol datangnya obat-obatan yang tersuspensi di dalamnya. Obat-obatan yang jumlahnya sedikit dari matriks akan tersuspensi didalamnya. Obat kemudian akan terdifusi keluar dengan lambat (Shargel dan Yu, 2005). Sistem ini juga memiliki beberapa kelebihan dan kekurangan, kelebihannya antara lain menjaga konsentrasi terapeutik selama periode terapi yang diperpanjang, menghindari konsentrasi obat yang tinggi dalam darah, mengurangi bahaya dengan mengurangi retensi obat, meningkatkan kelayakan terapi, mengurangi pengumpulan obat yang diharapkan, digunakan untuk menghantarkan senyawa dengan berat molekul yang tinggi, meningkatkan keamanan dengan melindungi obat dari hidrolisis atau perubahan alami dalam sistem pencernaan, mengurangi biaya pengobatan dan meningkatkan kenyamanan pasien (Manish *et al.*, 2012). Sedangkan kekurangan dari sistem matriks yaitu matriks yang tersisa setelah obat dilepaskan harus dihilangkan, bergantung dari waktu tinggal sistem dalam pencernaan gastrointestinal dan meningkatkan potensi pencernaan lintas pertama (Manish *et al.*, 2012).

Setelah medium masuk ke dalam matriks, beberapa lapisan terbentuk. Selama proses disolusi matriks, lapisan-lapisan ini akan hilang (Maderuelo *et al.*, 2011)

Lapisan tempat terjadinya pengembangan (*The Swelling Front*). Polimer beralih dari bentuk kristalin ke bentuk gel saat air masuk ke matriks. Lapisan ini membedakan bagian kristalin dari yang sudah menjadi gel.

Lapisan tempat terjadinya erosi (*The Erosion Front* atau *Dissolution Front*). Pada lapisan ini, area yang sudah menjadi gel terpisah dari media disolusi. Polimer yang telah terbasahi secara bertahap mengalami relaksasi sampai hilang konsistensinya dan telah terjadi erosi matriks.

Lapisan tempat terjadinya difusi (*Difusi Front*). Lapisan ini berada di antara lapisan tempat terjadinya pengembangan dan lapisan tempat terjadinya erosi, memisahkan daerah matriks yang telah terjadinya gel yang mengandung obat yang sudah terlarut dalam medium dengan daerah yang mengandung obat yang belum terlarut (Bettini *et al.*,2001).



Gambar 1. Skema matriks hidrofilik setelah masuknya cairan medium disolusi ke dalam matriks (Akbari. 2020)

D. Metode Pembuatan Tablet

1. Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah digunakan untuk zat yang digunakan dalam formulasi yang tahan lembab dan panas, serta yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang kurang baik, metode granulasi basah sering digunakan. Metode granulasi basah digunakan untuk meningkatkan sifat alir dan atau kemampuan kempa dengan mencampur zat aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar dengan menambah cairan pengikat dalam jumlah yang tepat. Ini menghasilkan massa cetak yang lembab yang dapat digranulasi dan menghasilkan tablet yang tidak rapuh (Chaerunisa *et al.*, 2009 ; Kundu dan Sahoo., 2008).

1.1 Kelebihan Metode Granulasi Basah. Dapat digunakan untuk zat dinamis dan eksipien yang intensitas dan kelembabannya aman, Mengurangi isolasi bagian-bagian yang membentuk tablet yang homogen selama sistem pencampuran, dapat membangun kohesivitas dan kompresibilitas serbuk massa tablet, Cocok untuk zat dinamis dan eksipien dengan sifat aliran yang tidak menguntungkan dan kompresibilitas, cocok digunakan untuk sediaan dengan kandungan zat aktif yang besar (>100 mg) dan membatasi variasi yang mungkin terjadi antar bets (Kara *et al.*, 2017).

1.2 Kekurangan Metode Granulasi Basah. Teknik granulasi basah juga mempunyai kekurangan, antara lain tidak dapat digunakan untuk bahan yang sensitif terhadap intensitas dan kelembapan,

memerlukan peralatan yang lebih besar, area pembuatan, memerlukan jangka waktu yang relatif lama karena tahapan proses sangat panjang, meningkatkan biaya produksi, mungkin terdapat kekotoran yang lebih besar dibandingkan dengan metode kempa langsung dan dapat menurunkan kecepatan disolusi jika tidak diformulasikan dengan cepat (Kara *et al.*, 2017).

3. Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering adalah teknik yang digunakan untuk zat yang bersifat termolabil atau sensitif terhadap kelembaban dan intensitas, serta memiliki sifat aliran dan kompresibilitas yang cukup buruk. Tujuan dari granulasi kering adalah untuk mengembangkan lebih lanjut sifat aliran atau potensi kapasitas tekan massa tablet yang dicetak. Metode ini dilakukan dengan menekan massa serbuk dengan tegangan tinggi sehingga berubah menjadi tablet besar (*slug*) yang tidak berbentuk baik. Keuntungan dari penggunaan metode granulasi kering adalah panas dan kelembaban tidak diperlukan dalam proses granulasi sehingga cocok untuk zat aktif dan eksipien yang tidak tahan terhadap panas dan lembab. Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering juga dapat dilakukan dengan meletakkan massa tablet yang berbentuk granul di antara mesin roller yang dioperasikan secara hidrolik bertekanan untuk menghasilkan massa tablet yang tipis (Sirisha *et al.*, 2018).

3.1 Kelebihan Metode Granulasi Kering. Granulasi Kering digunakan untuk zat aktif dan eksipien yang tidak tahan terhadap panas dan kelembapan, lebih sedikit peralatan yang diperlukan dibandingkan dengan granulasi basah, tidak perlu dilakukan pemanasan atau pelarutan terlebih dahulu terhadap massa cetak, dapat digunakan untuk zat aktif dan eksipien dengan sifat aliran dan kompresibilitasnya buruk dan dosis tinggi dalam sediaan (100 mg) (Debjit *et al.*, 2016; Kara *et al.*, 2017).

3.2 Kekurangan Metode Granulasi Kering. Diperlukan mesin khusus untuk *slugging*, zat warna tidak tersebar secara merata, dan proses menghasilkan banyak debu, yang meningkatkan kontaminasi atau kontaminasi silang. Selain itu, setelah proses pencampuran, komponen yang membentuk tablet dapat terpisah satu sama lain (Debjit *et al.*, 2016 ; Kara *et al.*, 2017).

4. Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung adalah yang paling sederhana dan murah karena menggunakan alat cetak konvensional, bahan tambahan

yang mudah ditemukan, dan prosedur kerja yang singkat. Namun, teknik ini hanya dapat digunakan untuk obat-obatan dalam dosis kecil, dan massa cetak harus memiliki sifat alir yang baik (Suhery *et al.*, 2016). Metode kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet dengan cepat. Pembuatan tablet dengan metode tekanan langsung memerlukan eksipien yang memungkinkan untuk pengempaan langsung tanpa tahap granulasi sebelumnya, misalnya laktosa, sukrosa, dekstrosa atau selulosa yang mempunyai sifat aliran dan kompresibilitas yang ideal. Sifat fisik bahan pengisi sangat penting, namun, metode kempa langsung menghindari banyak masalah yang timbul pada granulasi basah dan granulasi kering. Sedikit perubahan pada sifat alir dan kempa dapat menyebabkan bahan tidak sesuai untuk dikempa langsung (Kemenkes RI, 2020).

3.1 Kelebihan Metode Kempa Langsung. Dapat digunakan untuk zat aktif yang sensitif terhadap kelembaban dan tidak tahan panas, dan cocok untuk sediaan dengan kandungan zat aktif rendah (kurang dari 100 mg). Prosesnya sederhana, singkat dan cepat, mengurangi kontaminasi, membutuhkan lebih sedikit peralatan, ruang proses, dan karyawan, dan menghasilkan biaya produksi yang rendah.

3.2 Kekurangan Metode Kempa Langsung. Karena perbedaan densitas antara zat aktif dan eksipien, rentan terjadi pemisahan saat pengempaan. Metode kempa langsung hanya dapat menghasilkan 30 hingga 40 persen zat aktif, oleh karena itu, bahan-bahan yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas rendah sulit untuk dibuat dengan metode kempa langsung, sehingga diperlukan pengendalian dan pengawasan lebih lanjut untuk menetapkan kriteria penerimaan kualitas bahan baku untuk memastikan keseragaman bets.

E. Uji Mutu Fisik

1. Uji Mutu Fisik Granul

1.1 Uji Waktu Alir. Uji waktu alir dilakukan untuk memastikan bahwa granul yang digunakan memiliki sifat alir yang baik. Tablet yang memiliki sifat alir yang baik akan memenuhi persyaratan, terutama dalam hal keseragaman bobotnya. Jika seratus gram granul mengalir dalam waktu kurang dari sepuluh detik, granul menunjukkan sifat alir yang baik (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013).

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{bobot granul}}{\text{waktu alir}} \quad (1)$$

1.2 Sudut Diam. Sudut yang terbentuk antara bidang horizontal dan partikel yang berbentuk kerucut disebut sudut diam. Sifat alir granul diukur melalui uji sudut diam ini. Sifat alir baik jika sudut diamnya kurang dari 30° sudut diam ini dipengaruhi oleh bahan pengikat yang digunakan, ukuran partikel dan bentuk granul yang lebih kecil akan mengalir melalui lubang corong dengan gaya kohesi yang lebih kecil, yang menghasilkan sifat alir granul yang baik (Mindawarnis, 2017).

$$\text{Sudut diam} = \alpha = \frac{2h}{r} \quad (2)$$

Dimana α merupakan sudut diam dari granul, h merupakan tinggi kerucut granul dan r merupakan diameter dari kerucut granul.

1.3 Indeks Kompresibilitas. Uji kompresibilitas didasarkan pada penilaian BJ nyata dan BJ mampat dengan menggunakan perbandingan bobot granul terhadap volume sebelum dan sesudah dimampatkan. Pengujian ini diharapkan dapat menentukan sifat aliran dan ketebalan butiran serta penurunan volume akibat pengaruhnya. Indeks kompresibilitas yang baik di bawah 20% (Umi *et al.*, 2021). Sehubungan dengan proses pencetakan tablet, evaluasi kompresibilitas granul menunjukkan bahwa granul dengan kompresibilitas yang rendah akan membutuhkan tekanan yang tinggi saat pencetakan menjadi tablet (Chandira, 2012 ; Mindawarnis dan Hasanah, 2017).

1.4 Uji Kandungan Lembab. Kualitas granul, stabilitas, dan kemungkinan kontaminasi mikroba sangat dipengaruhi oleh kandungan lembab, yang diukur berdasarkan bobot kering dan menunjukkan jumlah air yang terkandung dalam granul. Kandungan lembab berhubungan dengan kecepatan alir, pengempaan, dan stabilitas zat berbentuk serbuk, penentuan kandungan lembab dilakukan dengan metode gravimetrik menggunakan alat uji *moisture balance* (Amidon *et al.*, 2009)

2. Uji Mutu Fisik Tablet

2.1 Uji Organoleptik. Pengujian organoleptik digunakan untuk mengetahui bentuk, bau, rasa dan warna pada tablet yang telah terbentuk. Oleh karena itu terkait pada tingkat kesukaan konsumen dan uji organoleptik berhubungan signifikan dengan kualitas produk (Ayustaningwarno, 2014).

2.2 Uji Keseragaman Ukuran. Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan jangka sorong untuk mengetahui apakah diameter dan ketebalan masing-masing tablet seragam. Ini terkait dengan dosis

yang tepat per tablet, yang berdampak pada efek terapi yang diinginkan. Jika ukuran tablet berbeda karena densitas granul dan tekanan saat pencetakan. Persyaratan keseragaman ukuran diameter tidak boleh lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak boleh kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet.

2.3 Keragaman Bobot. Uji keragaman bobot dan keseragaman kandungan harus dilakukan pada tablet. Uji keragaman bobot harus dilakukan untuk memastikan bahwa masing-masing zat aktif memiliki kandungan dalam suatu sediaan dalam batasan yang ditentukan, bahwa zat aktif merupakan bagian terbesar dari tablet, dan bahwa uji keragaman bobot dianggap cukup untuk mewakili keseragaman kandungan. Dalam kasus tablet bersalut gula, keragaman bobot tidak cukup untuk menunjukkan keseragaman kandungan (Kemenkes RI, 2020).

Tabel 1. Penggunaan keseragaman kandungan dan keseragaman bobot untuk sediaan tablet (Kemenkes RI, 2020).

| Sediaan | Tipe | Sub tipe | Dosis perbandingan zat aktif | |
|---------|----------------|----------|------------------------------|-------------------------|
| | | | ≥ 25 mg dan $\geq 25\%$ | < 25 mg atau $< 25\%$ |
| Tablet | Tidak bersalut | Selaput | Keragaman bobot | Keseragaman kandungan |
| | Salut | Lainny | Keragaman bobot | Keseragaman kandungan |
| | | a | Keragaman bobot | Keseragaman kandungan |

2.4 Uji Kekerasan. Uji kekerasan tablet didefinisikan untuk mengukur kekuatan tablet secara keseluruhan dengan menggunakan tekanan terhadap diameternya. Kekerasan tablet ideal berkisar antara 10–20 kg. Uji kekerasan digunakan untuk mengukur tekanan proses pengempaan dan tekanan pengempaan tablet. Kekerasan tablet akan ditingkatkan dengan tekanan yang diberikan selama proses pengempaan (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2019).

2.5 Uji Kerapuhan. Uji kerapuhan tablet menunjukkan seberapa banyak massa tablet yang hilang karena abrasi permukaannya. Semakin tinggi nilai presentase pada kerapuhan suatu tablet, maka semakin besar pula massa tablet yang hilang, sehingga kerapuhan yang tinggi akan berpengaruh pada dosis dan zat aktif yang terkandung dalam tablet (Hadisoewignyo dan Fudholi, 2013). Selain itu, kerapuhan berkaitan dengan kekerasan tablet, semakin keras tabletnya semakin rendah kerapuhan yang dihasilkannya. Uji kerapuhan membutuhkan penurunan berat tablet setelah pengujian kurang dari 0,5% hingga 1% (Murtini dan Yetri, 2018). Uji kerapuhan dihitung dengan:

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\% \quad (3)$$

2.6 Uji Waktu Hancur. Waktu yang diperlukan tablet untuk terurai menjadi partikel granul disebut waktu hancur tablet. Pengujian waktu hancur digunakan untuk memastikan bahwa bahan-bahan obat yang ada dalam tablet larut dalam air dan mudah diserap oleh sistem pencernaan. Tablet akan mudah hancur jika bahan penghancurnya banyak. Waktu hancur sangat erat terkait dengan kekerasan tablet, kekerasan tablet lebih tinggi menyebabkan cairan lebih sulit memasuki pori-pori tablet, menyebabkan tablet tidak dapat mengembang dan lebih sulit hancur dalam tubuh (Retnosari, 2017). Persyaratan uji waktu hancur yaitu waktu yang dibutuhkan oleh tablet yang tidak bersalut adalah 15 menit.

2.7 Penetapan Kadar. Penetapan kadar menggunakan analisis instrumental, penetapan kadar dapat dilakukan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis. Metode ini sangat populer karena lebih cepat, mudah, dan spesifik untuk analisis uji. Tujuan penetapan kadar adalah untuk mengetahui kesesuaian kadar dengan persyaratan kadar (Uno *et al.*, 2015).

F. Disolusi

1. Disolusi

Proses di mana bahan kimia atau obat terlarut dalam pelarut. Kecepatan perubahan dari bentuk padat menjadi bentuk terlarut dalam medium disolusi pada waktu tertentu dikenal sebagai laju disolusi. Laju disolusi sangat penting untuk mengetahui berapa banyak obat yang diabsorpsi, terutama pada obat yang mudah larut. Untuk obat yang mudah larut, langkah pertama dalam proses absorpsi adalah permeabilitas membran saluran cerna (Tugadi, 2018).

Menurut metode yang disebutkan dalam Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995, uji disolusi adalah salah satu parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kualitas obat. Tujuan dari uji ini adalah untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terlepas dari sediaan obat dalam media disolusi dalam satuan waktu tertentu. Sediaan obat yang memenuhi syarat dari segi farmasetik belum tentu memberikan efek yang diharapkan saat digunakan karena disolusi adalah pendekatan untuk mengevaluasi ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Voigt, 1994).

Faktor-faktor yang mempengaruhi disintegrasi meliputi: Ukuran molekul obat. Daerah permukaan obat dapat diperluas dengan memperkecil ukuran molekul. Disintegrasi terjadi pada lapisan terluar zat terlarut (obat), sehingga semakin besar luas permukaannya maka semakin cepat pula laju disintegrasinya. Bentuk Kristal dan amorf. Obat-obatan dengan susunan molekul berbentuk amorf biasanya akan mudah larut daripada bentuk kristal sehingga lebih cepat untuk diabsorpsi. Hal ini karena struktur tak berbentuk terdiri dari susunan partikel yang tidak beraturan sehingga ikatan atom berhasil diputus oleh tegangan dari partikel lain, misalnya partikel air, sedangkan obat dalam bentuk kristal terbuat dari partikel biasa sehingga lebih stabil. Dengan demikian, pada proses penyimpanan, lebih baik menyimpan obat dalam bentuk kristal dan kemudian ketika diformulasikan dalam bentuk takaran lain, obat tersebut diubah menjadi bentuk sediaan baru sehingga daya larutnya tinggi sehingga cepat diabsorpsi. Faktor uji disolusi in vitro. Suhu medium dalam pemeriksaan dikontrol dalam keadaan stabil, umumnya sesuai dengan suhu tubuh yaitu 37°C. Peningkatan suhu juga akan meningkatkan energi kinetik molekul sehingga akan meningkatkan disolusi. Kecepatan pencampuran juga akan meningkatkan pelarutan obat. Semakin cepat pencampuran, semakin cepat media bergerak dan meningkatkan disolusi.

2. Kinetika Pelepasan Obat

Uji disolusi menghasilkan kinetika pelepasan obat, yang menunjukkan laju pelepasan obat dan model pelepasannya. Parameter seperti waktu paruh, orde reaksi, dan tetapan laju menentukan kinetika pelepasan obat.

2.1 Kinetika Pelepasan Orde nol. Salah satu model pelepasan obat yang ideal untuk mencapai efek farmakologi berkepanjangan adalah orde nol, di mana pelepasan obat terjadi dengan kecepatan konstan dan konsentrasi yang meningkat secara konsisten seiring berjalannya waktu. Pelepasan obat secara perlahan dengan persamaan:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (4)$$

Di mana Q_t adalah jumlah obat dalam waktu t , Q_0 adalah jumlah obat awal dalam larutan, dan K_0 adalah konstanta pelepasan obat orde nol, disolusi obat dari berbagai jenis modifikasi pelepasan sediaan, seperti matriks tablet dengan obat kelarutan rendah (Suprianto, 2016).

2.2 Kinetika Pelepasan Orde Satu. Konsentrasi mempengaruhi kecepatan pelepasan. Pada kecepatan waktu tertentu,

sistem ini sebanding dengan konsentrasi obat yang tersisa dalam sediaan. Persamaan kinetika pelepasan orde satu yaitu:

$$\text{Log } Q_t = \text{Log } Q_0 - k/2,303 \quad (5)$$

Dimana Q_t merupakan fraksi obat pada waktu tertentu (mg), Q_0 merupakan konsentrasi awal obat (mg) dan k merupakan ketetapan orde satu, plot logaritma obat akan linier terhadap waktu jika pelepasan memenuhi kinetika orde satu (Suprianto, 2016).

2.3 Kinetika Pelepasan Orde Higuchi. T. Higuchi menyelidiki kinetika pelepasan obat yang dikenal sebagai orde higuchi, yang didefinisikan sebagai ketergantungan linier dari fraksi aktif yang dilepaskan per unit dari akar kuadrat. Persamaan kinetika orde higuchi yaitu:

$$Q = K^2 t^{1/2} \quad (6)$$

Jika obat yang dilepaskan terhadap akar kuadrat mengikuti persamaan higuchi, plot fraksi obat akan linear. Di sini, Q adalah fraksi aktif yang dilepaskan per unit, dan K^2 adalah konstanta laju pelepasan obat (Suprianto, 2016).

2.4 Hixson-Crowell. Luas permukaan partikel sebanding dengan akar kubik volume dengan persamaan berikut:

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_s t \quad (7)$$

K_s adalah konstanta yang menggabungkan hubungan volume permukaan, Q_0 adalah jumlah awal obat bentuk sediaan farmasi, dan Q_t adalah jumlah sisa obat bentuk sediaan farmasi pada waktu t . Obat yang tersisa terhadap waktu akan linear jika pelepasan mengikuti persamaan Hixson-Crowell, seperti yang ditunjukkan oleh plot akar pangkat tiga (Suprianto, 2016).

2.5 Korsemeyer. Pelepasan obat dari siste polimer dengan persamaan berikut:

$$\frac{Q_t}{Q_0} = K t^n \quad (8)$$

Dimana Q_t/Q_0 merupakan faksi yang dilepaskan pada waktu t , K merupakan konstanta kinetika, ndan n merupakan eksponen difusi mekanisme transportasi obat melalui polimer. Fickian difusi dilepaskan dari slab (*Matriks non swellable*) $n \leq 0,5$, pelepasan non-Fickian (*anomaly*) $0,5 < n < 1.0$, maka berarti bahwa pelepasan obat dikendalikan oleh mekanisme erosi, diikuti oleh kedua difusi dan $n = 1$ sebagai pelepasan orde nol (Suprianto, 2016).

G. Metode Validasi Analisis

1. Akurasi dan Presisi

Akurasi dan presisi merupakan pengujian menggunakan metode spike membuat sediaan dengan rentang konsentrasi. Akurasi merupakan kecermatan ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis. Kecermatan hasilnya dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*Recovery*) analit yang ditambahkan. (Harmita *et al.*, 2004). Akurasi dapat digambarkan sebagai hasil dari kesalahan pengukuran sistemik yang kemungkinan terjadi. Rentang nilai *recovery* yang diijinkan yaitu 98-102% (Chan *et al.*, 2004).

$$\text{Akurasi : } Recovery = \frac{(C_1 - C_2)}{C_3} \times 100 \% \quad (9)$$

Dimana C_1 adalah konsentrasi sampel + baku, C_2 konsentrasi sampel yang sebenarnya dan C_3 merupakan konsentrasi baku yang ditambahkan.

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan tingkat kesesuaian antara hasil uji individual; ini diukur dengan menerapkan hasil individual dari rata-rata prosedur pada sampel yang diambil dari campuran yang homogen. Keseksamaan diukur sebagai baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi), keseksamaan dinyatakan sebagai keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Keseksamaan metode yang dilakukan pada kondisi yang berbeda disebut ketertiruan, sedangkan keterulangan didefinisikan sebagai keseksamaan metode yang dilakukan berulang kali pada kondisi yang sama dan dalam waktu yang lebih singkat (Harmita *et al.*, 2004). Untuk mengukur presisi dan akurasi untuk masing-masing konsentrasi, panjang gelombang (λ) maksimum diukur dengan spektrofotometer UV-Vis. Absorbansinya kemudian diukur dengan replikasi. (Wulansari dan Lubada, 2020).

$$\text{Presisi : } \%RSD = \frac{SD}{x \text{ rata-rata}} \times 100\% \quad (10)$$

Dimana RSD merupakan simpangan baku relatif, SD yaitu penyimpangan rata-rata data dan x rata-rata merupakan rata-rata dari data.

2. Linieritas

Linieritas adalah pengujian rentang dan linieritas kurva baku yang dibuat dengan data perbandingan absorbansi (y) dengan konsentrasi larutan (x). Perhitungan dilakukan dengan data yang diperoleh untuk mendapatkan persamaan regresi dan koefisien korelasi (r). Nilai koefisien korelasi (r) harus lebih besar dari 0,99 (Rochman,

2016). Linieritas dinyatakan dalam variansi skitar arah garis regresi yang dihitung berdasarkan persamaan data yang diperoleh dari hasil uji analit dalam sampel. Korelasi nilai r digunakan untuk analisis regresi linier $y = a + bx$ sebagai ukuran adanya hubungan yang linier. Jika b memiliki nilai 0 dan $r = +1$ atau -1 bergantung pada arah garis. Sementara nilai a menunjukkan kepekaan analisis, terutama instrument yang digunakan. Simpangan baku residual (Sy), parameter tambahan, harus dihitung menggunakan kalkulator (Harmita *et al.*, 2004).

$$Sy = \frac{\sqrt{\sum (y_1 - \hat{y}_1)^2}}{N-2} \quad (11)$$

Keterangan:

$$\hat{y}_1 = a + bx$$

$$Sx_0 = \frac{Sy}{b}$$

Sx_0 = Standar deviasi dan fungsi

$$Vx_0 = \frac{Sx_0}{x}$$

Vx_0 = Koefisien variasi dan fungsi

3. LOD dan LOQ

Parameter uji batas yang dikenal sebagai "batas deteksi" adalah jumlah analit terkecil dalam sampel yang masih dapat dideteksi dan memberikan hasil yang signifikan dibandingkan dengan blangko. Garis regresi linier dari kurva kalibrasi dapat digunakan untuk menghitung batas kuantitatif dan deteksi. Pada persamaan regresi linier, nilai b akan sama dengan nilai a , dan simpangan baku blanko akan sama dengan simpangan baku residual (Sy/x) (Harmita *et al.*, 2004)

Baik batas terendah konsentrasi standar yang dapat diukur secara kualitatif (LOD) maupun kuantitatif (LOQ) ditentukan melalui pengujian LOD dan LOQ (Wulansari dan Lubada, 2020).

$$LOD = \frac{3,3 \left(\frac{Sy}{x}\right)}{b} \quad (12)$$

$$LOQ = \frac{10 \left(\frac{Sy}{x}\right)}{b} \quad (13)$$

H. Spektrofotometer UV-Vis

Dalam analisis kimia, spektrofotometer UV-Vis adalah alat penting yang digunakan untuk menguji sampel tertentu untuk mendeteksi senyawa padat atau cair berdasarkan absorbansi foton. Sampel harus diperlakukan, misalnya dengan menambah reagen, agar dapat menyerap foton pada daerah UV-Vis dengan panjang gelombang foton antara 200 dan 700 nm (Irawan, 2019). Spektrofotometer UV-Vis digunakan untuk mengukur absorbansi dengan melewatkan cahaya

dengan panjang gelombang tertentu melalui kuvet, yang merupakan item kaca. Konsentrasi kuvet menentukan nilai absorbansi yang diserap. Penyerapan cahaya dengan rentang sinar ultraviolet 200-350 nm dan sinar tampak 350-800 nm (Sastrohamidjojo, 2007).

I. *Simplex Lattice Design* (SLD)

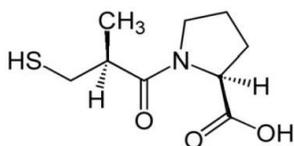
Optimasi adalah teknik yang digunakan untuk menemukan formula terbaik dengan menggunakan data hasil evaluasi yang sudah dilakukan untuk menghasilkan kombinasi terbaik dari produk atau fitur proses dalam kondisi tertentu. Data evaluasi yang diperoleh diolah menggunakan *software*, salah satu *software* yang digunakan yaitu *Design-Expert*. Penggunaan *Design-Expert* selain digunakan sebagai formulasi obat-obat konvensional seperti tablet, kapsul juga untuk formulasi *drug delivery system* seperti tablet lepas lambat (Ramadhani *et al.* 2017).

Design-Expert merupakan *software* dengan metode statistik yang diproduksi oleh *statease*. *Design-Expert* digunakan untuk membantu melakukan desain eksperimental seperti menentukan formula optimum suatu sediaan. Dalam *software* ini terbagi menjadi tiga pilihan yaitu *screening*, *characterization*, dan *optimization* (Carriere *et al.*, 2019). *Optimization*, membutuhkan paling banyak *run* per faktor, tetapi akan memberikan informasi terbanyak. Proses optimalisasi dilakukan setelah daftar faktor (<6) yang diketahui berharga dan penting dipersempit. Ini memungkinkan optimum berada di area yang sedang diuji.

Metode *Simplex Lattice Design* (SLD) adalah suatu metode optimasi yang digunakan untuk menentukan formula optimum dari suatu campuran bahan dengan proporsi jumlah total suatu bahan yang berbeda harus 1 (100%). Faktor atau bahan yang menggunakan minimal dua bahan yang berbeda. Daerah uji untuk setiap faktor dibatasi oleh banyaknya bahan yang digunakan. Batas-batas ini terdiri dari batas minimal dan maksimal untuk masing-masing faktor (Hidayat *et al.*, 2021).

J. Monografi Bahan

1. Kaptopril



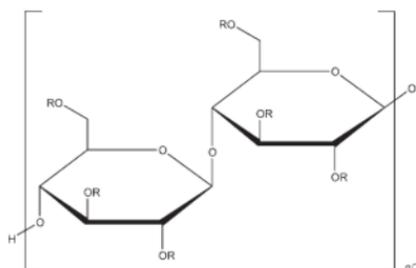
Gambar 2. Struktur Kaptopril (Kemenkes RI, 2020)

Kaptopril dengan struktur $C_9H_{15}NO_3S$ memiliki berat molekul 217.29 g/mol mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{15}NO_3S$, dihitung terhadap zat kering. Pemerian kaptopril yaitu serbuk hablur putih atau hampir putih, berbau khas seperti sulfida. Melebur pada suhu 104°C sampai 110°C . Kaptopril dapat mudah larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol, dan dalam kloroform (Kemenkes RI, 2020).

Farmakokinetik atau proses perjalanan obat mulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Absorpsi dari kaptopril minimal rata-rata sekitar 75% dari total zat aktif yang masu ke dalam tubuh. Kehadiran makanan dalam saluran pencernaan dapat mengurangi penyerapan sejumlah 25-40%. Kaptopril didistribusikan dalam jaringan dengan volume 2L/kg pada fase terminal, sekitar 30% obat terikat pada protein plasma. Metabolimse kaptopril terjadi secara ekstensif. Kaptopril diekskresikan utamanya melalui urin, sekitar 40% dari dosis yang diberikan akan diekskresikan dan 35% sebagai metabolit dengan jumlah pembersihnya dalam tubuh sekitar 0,8L/kg/jam (Aspen, 2014).

Farmakodinamik kaptopril yang terdapat dalam tubuh akan mengurangi resistensi arteri perifer pada pasien hipertensi tanpa adanya perubahan peningkatan output jantung. Pengurangan tekanan darah yang signifikan secara klinis biasanya terjadi dalam waktu 60 hingga 90 menit setelah penggunaan obat. Dalam beberapa kasus, setelah pemberian kaptopril, aliran darah ginjal meningkat meskipun laju filtrasi glomerulus tidak berubah, namun, laju filtrasi glomerulus mungkin sedikit menurun, meningkatkan jumlah kreatinin serum dan urea nitrogen. Sistem *renin angiotensin* berperan dalam mengatur laju filtrasi glomerulus bila tekanan perfusi ginjal rendah dan pemberian kaptopril dapat menyebabkan kerusakan akut filtrasi glomerulus pada pasien hipertensi (Aspen, 2014).

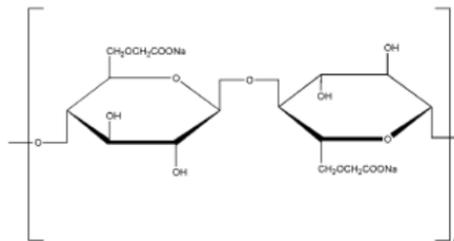
2. *Hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC)



Gambar 3. Struktur HPMC (Rowe *et al.*, 2009)

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) memiliki rumus struktur $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$, yang larut dalam air dingin membentuk koloid kental, praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol 95% dan eter, tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, campuran methanol dan klorometana dan campuran air dan alkohol. HPMC merupakan bubuk berserat atau granular yang tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau krem. HPMC digunakan sebagai bahan pelapis, zat pendispersi, penambah disolusi, zat pengemulsi, zat pelarut dan agen penstabil. HPMC banyak digunakan dalam formulasi farmasi secara oral, dalam formulasi oral HPMC digunakan sebagai bahan pengikat tablet dengan konsentrasi antara 2-20% (Rowe *et al.*, 2009).

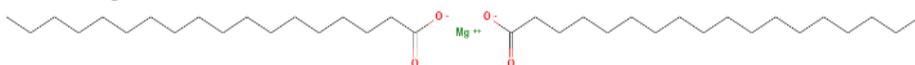
3. *Natrium carboxymethylcellulosa* (Na. CMC)



Gambar 4. Struktur Na. CMC (Rowe *et al.*, 2009)

Natrium carboxymethylcellulosa (Na. CMC) adalah sebagai garam natrium dan polikarboksimetil eter selulosa. Pemerian Na. CMC yaitu serbuk putih hingga hampir putih, tidak berbau dan bubuk granular dan larut dalam air. Na. CMC memiliki berat molekul 90.000-700.000. Na. CMC berfungsi sebagai agen pelapis, penstabil, penghancur pada tablet dan kapsul, pengikat, zat penambah viskositas dan agen penyerap air. Pada formulasi farmasi obat oral dan topikal digunakan untuk meningkatkan viskositasnya. Pada sediaan tablet Na. CMC digunakan sebagai bahan pengikat dan dapat juga digunakan sebagai penstabil pada emulsi (Oza *et al.*, 1999 ; Adeyeye *et al.*, 2002) *Natrium Carboxymethylcellulosa* konsentrasi penggunaan untuk tablet yaitu 1-6% (Rowe *et al.*, 2009).

4. Magnesium stearat

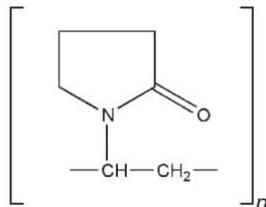


Gambar 5. Struktur Mg stearat (PubChem, 2023)

Magnesium stearat memiliki rumus struktur $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$ dengan berat molekul 591.34g/mol merupakan campuran asam-asam organik padat yang terbuat dari lemak dan terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam jumlah yang

berbeda. Magnesium stearat adalah serbuk halus, berwarna putih, volumenus, dengan bau lemah yang khas, mudah melekat di kulit, dan bebas dari butiran. Kandungan MgOnya tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3%. Kelarutan magnesium stearat yaitu tidak larut dalam air, etanol, dan eter (Kemenkes RI, 2020). Magnesium stearat biasanya digunakan sebagai pelumas tablet dan kapsul pada konsentrasi 0,25% dan 5,0% w/w (Rowe *et al.*, 2009).

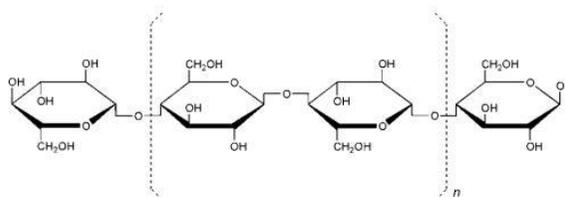
5. Polyvinylpyrolidon (PVP)



Gambar 6. Struktur PVP (Rowe *et al.*, 2009)

Polyvinylpyrrolidon disebut juga dengan Povidone memiliki rumus struktur C_6H_9NO , povidone digunakan dalam beberapa sediaan farmasi terutama pada sediaan padat. Dalam pembuatan tablet povidone digunakan sebagai bahan pengikat, pada sediaan oral dan parenteral povidone digunakan sebagai *solubilizer* dan telah terbukti mampu meningkatkan disolusi obat yang sukar larut dalam bentuk sediaan padat dan digunakan sebagai agen penyalut atau bahan pengikat saat melapisi obat. Sebagai penghancur dan disolusi tablet yang tidak larut dalam air yang digunakan dalam konsentrasi 0,5-5% dalam tablet yang dibuat dengan metode kempa langsung ataupun granulasi basah dan granulasi kering. PVP (*Polyvinylpyrrolidon*) yaitu bubuk higroskopis berwarna putih hingga putih krem, terbagi halus, mengalir bebas, praktis tidak berasa, tidak berbau dan hampir tidak berbau, bahan ini sebaiknya disimpan dalam wadah kedap udara, ditempat yang sejuk dan kering karena bersifat higroskopis (Rowe *et al.*, 2009).

6. Avicel pH 101



Gambar 7. Struktur Avicel 101 ((Rowe *et al.*, 2009).

Avicel pH 101 merupakan nama lain dari *cellulose*, *microcrystalin*, avicel pH 101 dengan rumus struktur $C_6H_{10}O_5$ memiliki berat molekul 36.000. Avicel pH 101 adalah selulosa

terdepolimeriasi memiliki bentuk bubuk kristal putih, tidak berbau, tidak berasa dan terdiri dari partikel berpori. Stabilitas yang baik meskipun higroskopis, penyimpanan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk dan kering. Avicel pH 101 banyak digunakan sebagai bahan pengikat/pengisi dalam sediaan tablet oral dan kapsul dimana avicel pH 101 baik digunakan dalam proses granulasi basah ataupun kempa langsung. Selain digunakan sebagai bahan pengikat/pengisi avicel pH 101 digunakan sebagai pelumas dan sifat disintegran yang membuat avicel pH 101 baik digunakan dalam pembuatan tablet (Rowe *et al.*, 2009).

K. Landasan Teori

Kaptopril berkhasiat sebagai obat hipertensi dan gagal jantung yang berfungsi menghambat inhibitor *angiotensin converting enzyme* karena tingkat toksisitas yang rendah. Kaptopril merupakan obat yang paling banyak digunakan dan mudah didapatkan dan harga yang terjangkau dan memiliki efek baik terhadap penurunan tekanan darah, tetapi disisi lain kaptopril memiliki kekurangan yang disebabkan oleh efek samping obat yaitu batuk yang banyak dijumpai pada wanita (20%) sedangkan pada laki-laki (10%) yang menyebabkan penurunan kepatuhan pasien dalam menjalani terapi pengobatan. Batuk yang terjadi karena efek samping penggunaan kaptopril dihasilkan karena pada mekanisme kerjanya mempengaruhi bradykinin yang menimbulkan respon batuk (Diatmika *et al.*, 2018).

Sediaan lepas lambat semakin banyak mendapatkan perhatian, hal ini disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk penggunaan obat yang tepat. Frekuensi penggunaan obat umumnya sedikit dan pola kadar obat dalam darah cukup stabil. Dalam sediaan lepas lambat, obat akan diberikan sesuai struktur dosisnya dengan kecepatan yang umumnya lambat dan terkendali. Struktur dosis pelepasan yang diperluas dimaksudkan untuk memberikan porsi pengobatan yang bersifat restoratif diikuti dengan kedatangan obat yang lebih lambat dan lebih konsisten. Dengan sediaan lepas lambat, konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dan dapat dipertahankan dengan fluktuasi yang minimal. Rencana laju pelepasan dosis pendukung obat direncanakan dengan tujuan agar obat hilang dari tubuh melalui akhir yang konsisten (Wibowo *et al.*, 2011).

Salah satu formulasi tablet lepas lambat adalah dengan membentuk sistem matriks, yaitu obat berada didalamnya dan dicampur dengan bahan matriks, untuk menghalangi pelepasan obat dengan cepat, matriks dapat berasal dari bahan yang bersifat larut dalam air (hidrofilik) ataupun tidak larut dalam air (hidrofob) (Shargel dan Yu, 2005). Teknik yang paling banyak digunakan adalah sistem matriks karena sangat mudah dalam penerapannya. Umumnya, obat berada dalam prosen yang lebih kecil agar matriks dapat memberikan perlindungan yang lebih besar dan obat berdifusi keluar secara lambat (Sulaiman, 2007). Matriks yang digunakan dalam penelitian ini adalah tipe hidrofilik (larut dalam air) dimana sistem penghantaran obat terapeutik didispersikan dalam matriks terkompresi yang terbuat dari polimer air yang bisa mengembang. Dimana pada saat terkena air permukaan polimer terdehidrasi untuk membentuk lapisan gel kental.

Matriks yang digunakan dalam penelitian ini adalah HPMC K4M dan Na. CMC merupakan matriks tipe hidrofilik yang dapat membentuk gel matriks dalam media air yang akan menghambat pelepasan zat aktif. Menurut Yahya dan Rusdiana (2019) kombinasi HPMC E15 dan Na. CMC dengan konsentrasi yang berbeda akan menunjukkan pola pelepasan yang berbeda, kombinasi dari kedua matriks ini pada formula HPMC E15 50 mg dan Na. CMC 50 mg menunjukkan pelepasan obat yang lebih baik daripada kombinasi Carbopol 934 dan Na. CMC. Laju pelepasan obat dari formulasi tergantung pada jenis polimer yang digunakan dan jumlah yang ditambahkan. Penelitian oleh Indartantri dan Oktaviannor (2021). Formulasi dan evaluasi *floating system* tablet difenhidramin HCl menggunakan kombinasi matriks HPMC K4M dan Na.CMC, pengaruh kombinasi matriks HPMC K4M dan Na. CMC berpengaruh terhadap mutu fisik tablet. Hasil evaluasi sifat fisik pada formulasi tiga konsentrasi HPMC K4M dan Na. CMC sudah optimal yaitu pada HPMC K4M 60 mg dan konsentrasi Na. CMC 40 mg. Hasil evaluasi mutu pada uji kekerasan mendapatkan hasil yang baik yaitu 4 kg, syarat untuk uji kekerasan yang baik berkisar antara 4-8 kg, hal ini dipengaruhi oleh penggunaan jenis bahan pengikat dan proses pengempaan tablet. Bahan pengikat yang berpengaruh pada uji kekerasan yaitu avicel pH 102 karena memiliki sifat kompaktilitas yang baik. Uji kerapuhan pada formula diatas tidak memenuhi syarat uji kerapuhan yang baik yaitu 2,98%, syarat uji kerapuhan yang baik berkisar antara 0,5-1% (Nariswara *et al.*, 2013).

Metode Optimasi *Simplex Lattice Design* (SLD) digunakan sebagai proporsi untuk mengidentifikasi bahan-bahan yang relatif digunakan dalam suatu formula, dengan tujuan untuk memperoleh formula yang optimum berdasarkan kriteria, metode ini banyak digunakan karena cepat dan praktis.

L. Hipotesis

1. Proporsi kombinasi matriks HPMC K4M dan Na. CMC berpengaruh terhadap sifat fisik tablet lepas lambat kaptopril dan disolusi
2. Pada proporsi tertentu kombinasi HPMC K4M dan Na. CMC akan diperoleh formula tablet lepas lambat kaptopril yang optimum.
3. Pada proporsi tertentu kombinasi HPMC K4M dan Na. CMC akan mengikuti kinetika pelepasan orde nol.