

Kualitas dan Profil Pelepasan Kaptopril Dari Tablet Gastroretensif Mukoadhesif yang Menggunakan Matriks Natrium Karboksimetil Selulosa dan Karbopol 934P

Quality and Release Profile of Captopril from Mucoadhesive Gastroretentive Tablet by Using Matrix Sodium Carboxymethyl Cellulose and Carbopol 934P

Isriany Ismail^{1*}. M. Asrah Hidayah Usman¹. Nur Ida²

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Jl H.M. Yasin Limpo No.36 Kecamatan Sombaopu Kabupaten Gowa, Sulawesi Selatan

²Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan KM.9 No.29, Tamalanrea Indah, Tamalanrea, Kota Makassar, Sulawesi Selatan

Kontak korespondensi: isriany.ismail@uin-alauddin.ac.id

ABSTRAK

Kaptopril memiliki absorpsi yang baik pada kondisi pH lambung dan mengalami ionisasi pada pH usus. sehingga ketersediaan obat dalam bentuk molekul pada daerah absorpsi perlu dipertahankan. Sistem penghantaran obat gastroretensif mukoadhesif memberi kesempatan obat lepas terkendali pada lambung dalam waktu tertentu. Telah dilakukan penelitian untuk mengkaji karakteristik dan profil pelepasan kaptopril dalam bentuk sediaan tablet gastroretensif mukoadhesif. Tablet mukoadhesif (MK) dibuat dalam 5 formula dengan metode granulasi basah menggunakan matriks karbopol 934P dan karboksi metil selulosa dengan perbandingan 10: 0 (MK1), 0: 10 (MK2), 5: 5 (MK3), 7: 3 (MK4), dan 3: 7 (MK5). Parameter uji meliputi karakteristik granul, tablet dan model kinetika pelepasan kaptopril dari tablet dalam medium HCl 0.01N. Tablet mukoadhesif yang dibuat memiliki karakteristik berbeda untuk setiap formula. Tablet mukoadhesif terbaik ditunjukkan oleh tablet formula MK4 dan MK5. Formula-formula tersebut memiliki profil pelepasan obat terkontrol sesuai dengan model kinetika Korsmeyer-Peppas dan Higuchi.

Kata Kunci : Kaptopril, Mukoadhesif, Natrium Karboksimetil Selulosa, Karbopol, Kinetika

ABSTRACT

Captopril have good absorption in gastric pH and ionized on intestinal pH. It is necessary to keep the drug in the form of molecules in the area of the absorption. The mucoadhesive gastroretentive drug delivery system provides the possibility of controlled release in stomach in a certain amount of time. Research has been conducted to assess the quality and profile of captopril release in of a mucoadhesive gastroretentive tablet. Mucoadhesive tablets (MK) were made in 5 formulas by wet granulation method using carbopol 934P and sodium carboxymethyl cellulose as matrix with ratio 10: 0 (MK1), 0: 10 (MK2), 5: 5 (MK3), 7: 3 (MK4), and 3: 7 (MK5). The parameters which was evaluate were characteristics of granules and tablets and kinetics model of captopril release from tablets in 0,01 N HCl medium. Mucoadhesive tablets had different characteristics for each formula. Mucoadhesive tablets that had good quality and release profile were shown by MK4 and MK5 formula. They had controlled drug release profiles accorded to the Korsmeyer-Peppas and Higuchi kinetics models, respectively.

Keywords : Captopril, Mucoadhesive, Sodium Carboxymethyl Cellulose, Carbopol, Kinetics

PENDAHULUAN

Berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat setelah pemberian oral, utamanya dalam beberapa dekade terakhir. Sistem pemberian obat gastroretentif adalah salah satu contohnya. Sistem ini meningkatkan ketersediaan hayati dan keefektifan obat-obatan yang memiliki jendela penyerapan sempit di saluran pencernaan bagian atas dan/atau untuk memperpanjang aktivitas lokal di lambung dan usus dua belas jari. Beberapa strategi dapat digunakan untuk meningkatkan waktu tinggal obat di lambung, yaitu *bioadhesive/mucoadhesive systems*, *expandable systems*, *high-density systems*, *floating systems*, *superporous hydrogels*, *magnetic systems*, *swelling and expanding systems*, *hydrodynamically balanced systems*, *gas generating systems*, *raft forming systems*, *floating systems*, dan *ion exchange resins* (Patil, Tiwari, & Repka, 2016; Lopes, Bettencourt, Rossi, F, & Barata, 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk merancang pelepasan berkelanjutan kaptopril dari tablet mukoadhesif sebagai bentuk sediaan sistem penghantaran obat mukoadhesif gastroretentif menggunakan matriks karbopol dan NaCMC. Kaptopril merupakan salah satu obat pilihan utama untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung kongestif. Ketersediaan hayati kaptopril adalah sekitar 60-75% dengan waktu paruh eliminasi setelah dosis oral adalah 2-3 jam. Kaptopril stabil dalam suasana asam (pH 1,2) dan diserap paling

besar di lambung. Seiring meningkatnya pH, obat menjadi tidak stabil dan mengalami reaksi degradasi orde pertama semu. Hal inilah yang mendorong untuk merancang sediaan tablet kaptopril untuk melokalisasinya di daerah target, yaitu saluran pencernaan atas (lambung) (Sweetman, 2007).

Mukoadhesi adalah suatu kondisi interaksi dua bahan, salah satunya bersifat biologis (misalnya permukaan mukosa lambung), yang saling menempel untuk periode waktu yang lama dengan bantuan kekuatan antar muka. Sistem mukoadhesi memberikan peluang besar untuk penghantaran berbagai senyawa melalui berbagai rute pemberian dan memungkinkan untuk mendapatkan aksi obat yang berkepanjangan, baik lokal atau sistemik (Mansuri, Kesharwani, Jain, Takade, & Jain, 2016). Beberapa polimer telah dicoba untuk digunakan sebagai bahan pembentuk matriks yang mampu bertahan lama di saluran pencernaan bagian atas untuk mempertahankan keberadaan obat pada daerah penyerapannya. Beberapa diantaranya adalah karbopol, natrium karboksi metil selulosa (NaCMC), hidrosi propil metil selulosa (HPMC), xantan gum dan etil selulosa, dan *Guar Gum* (Fernandes, Rasvita, & Gude, 2017; Simran S., Prashant S, & Santo, 2019; Reddy & Jalajakshi, 2018). Berbagai bentuk sediaan juga telah coba diteliti kemampuannya jika dibuat dari matriks tersebut, yakni dalam bentuk sediaan tablet mengapung, mikrosfer, dan

nanopartikel (Patil, Tiwari, & Repka, 2016; Fernandes, Rasvita, & Gude, 2017; John, Roy, & Ramamurthy, 2019).

Karbopol memiliki banyak keuntungan dalam desain obat dengan pelepasan berkelanjutan, seperti kemampuan pembentukan gel yang baik dan sifat mukoadhesif. Hal ini disebabkan oleh sifat ionik dan sensitivitas yang tinggi terhadap pH medium. Gugus karboksil pada karbopol tidak berdisosiasi dalam suasana asam (pH 1,2), sehingga matriksnya tertutup rapat. Namun, hampir semua gugus karboksil karbopol berdisosiasi pada pH 6,8, menunjukkan pembengkakan gel (Russo, et al., 2016). Sementara, NaCMC banyak digunakan sebagai polimer mukoadhesif. CMC adalah polimer anionik yang memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen yang lebih tinggi dibandingkan polimer selulosa nonionik, sehingga memiliki mukoadhesi yang lebih baik daripada HPMC (Anil & Sudheer, 2018).

METODOLOGI PENELITIAN

Alat dan bahan

Alat yang digunakan adalah alat uji disolusi (*Sotax*), *hardness tester* (*Erweka*

gmbh), alat uji kompresibilitas (*Erweka*), alat uji kekuatan mukoadhesif, jangka sorong, mesin pencetak tablet (*Erweka*), mikro pipet (*Dragonmed*), neraca analitik (*Kern ALJ 220-4NM*), oven (*Memmert*), pengayak no.5 dan 18 (*Retsch*), pH meter (*Schott*), spektrofotometer UV-VIS (*Genesys 10S*) dan stopwatch.

Bahan yang digunakan adalah kaptopril (PT Pharos Indonesia), karbopol 934P, larutan kalium ferisianida (0,304 g $K_3Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$ dalam 100 mL air suling), larutan feri klorida (0,616 g $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ dan 0,14 mL HNO_3 pekat dalam 100 mL air suling), larutan asam klorida (HCl) 0,01 N, kertas saring *whatman* no 40, magnesium stearat, natrium karboksimetil selulosa, polivinilpirolidon (PVP), talk (PT. Intraco), dan mukosa lambung tikus.

Pembuatan tablet

Tablet mukoadhesif dibuat dengan metode granulasi basah dalam lima formula (Tabel 1). Bobot pertablet 500 mg, mengandung 50% matriks mukoadhesif, dengan rasio karbopol 934P: NaCMC untuk formula MK1, MK2, MK3, MK4, dan MK5 berturut-turut adalah 10: 0, 0: 10, 5: 5, 7: 3, dan 3: 7 (Ansel, 2008).

Tabel 1. Formula tablet kaptopril mukoadhesif

Nama Bahan	Fungsi	Formula (mg)				
		MK1	MK2	MK3	MK4	MK5
Kaptopril	Bahan aktif farmaseutik	50	50	50	50	50
Karbopol 934P	Matriks mukoadhesif	250	0	125	175	75
NaCMC	Matriks mukoadhesif	0	250	125	75	175
PVP	Pengikat	5	5	5	5	5
Talk	Pelincir	10	10	10	10	10
Mg stearat	Pelincir	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Laktosa	Pengisi	183,5	183,5	183,5	183,5	183,5

Laktosa digunakan sebagai pengisi dan larutan polivinilpirolidon 1% (b/v) dalam etanol 96% digunakan sebagai pembasah. Massa lembab diayak dengan pengayak no. 5 kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40°C. Granul kering diayak kembali dengan pengayak no. 18 kemudian dicampur dengan talk dan magnesium stearat hingga homogen. Massa granul selanjutnya dievaluasi dan dicetak menjadi tablet menggunakan alat cetak tablet.

Evaluasi granul (Lachman, 2007).

Kelembaban

Kelembaban granul diukur dengan menimbang sebanyak 1,0 g (W), kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 105°C selama 60 menit. Granul ditimbang kembali bobotnya. Pemanasan diulangi hingga diperoleh bobot tetap (W1). Prosedur dilakukan sebanyak 3 kali untuk setiap formula. Kelembaban (MC) dihitung dengan menggunakan rumus:

$$MC (\%) = \frac{W - W_1}{W_1} \times 100$$

Sifat air granul

Sifat air granul diukur dengan menimbang sebanyak 25,0 g (w) granul kemudian dialirkan melalui corong kaca dan ditampung pada bidang datar. Waktu alir (t), diameter (d) dan tinggi tumpukan granul (h) diukur. Sudut diam (α) dan kecepatan alir (v) dihitung dengan rumus:

$$\tan \alpha (^\circ) = \frac{2h}{d}$$

$$v (\text{g/det}) = \frac{w}{dt}$$

Indeks kompresibilitas

Indeks kompresibilitas granul diukur dengan menimbang sebanyak 30,0 g granul, kemudian dimasukkan ke dalam gelas ukur dan dicatat volumenya (v_0). Granul kemudian dimampatkan sebanyak 500 kali ketukan dan dicatat volume mampatnya (v). Indeks kompresibilitas (I) dihitung dengan rumus:

$$I = \frac{v_0 - v}{v_0} \times 100\%$$

Karakterisasi tablet mukoadhesif

Uji keseragaman

Keseragaman bobot dan keseragaman ukuran tablet dihitung dengan menggunakan prosedur dan persyaratan pada Farmakope Indonesia (Anonim, 1979).

Kekerasan tablet diukur menggunakan alat *hardness tester (Erweka)* dengan pembacaan skala (kg) saat tablet pecah. Pengukuran dilakukan pada 10 tablet untuk setiap formula (Lachman, 2007).

Indeks pengembangan dan kekuatan mukoadhesif

Indeks pengembangan ditentukan dengan metode yang dimodifikasi dari Celik (2017). Tablet yang diketahui bobotnya (W_0) kemudian ditempatkan di dalam gelas kimia yang berisi 200 mL larutan HCl 0,01 N. Tablet ditimbang kembali (W_t) setelah interval waktu 15, 30, 60, 120, 240, dan 480 menit (Çelik, 2017). Indeks pengembangan (SI) dihitung dengan rumus:

$$SI = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100$$

Kekuatan mukoadhesif

Kekuatan mukoadhesif yakni daya mukoadhesif dan kekuatan ikatan dari tablet ditentukan menggunakan modifikasi model alat pengukur kekuatan mukoadhesif (Rajput, et al., 2010). Penyiapan mukosa lambung tikus sebagai membran model disiapkan dengan memisahkan bagian dalam membran mukosa dengan menggunakan pisau bedah dan dicuci dengan larutan HCl 0,01 N secara menyeluruh, lalu diikat di atas baja persegi menggunakan benang. Silinder baja kemudian diletakkan di dalam gelas kimia dan diisi larutan HCl 0,01 N hingga permukaan atas mukosa untuk menjaga viabilitas selama perlakuan. Tablet dilekatkan pada silinder menggunakan lem *cyanoakrilat*. Tablet diletakkan di permukaan mukosa dan diberi beban konstan (10 g) selama 5 menit. Pada sisi lengan lainnya ditambahkan beban secara bertahap menggunakan air yang dialirkan melalui buret. Kekuatan mukoadhesif (MK) ditentukan dari berat yang dibutuhkan untuk melepaskan tablet dari mukosa lambung (Gambar 1). Diameter tablet diukur dengan jangka sorong yang digunakan untuk menghitung luas permukaan tablet (A). Daya mukoadhesif (DM) dan kekuatan ikatan (KI) dihitung dengan rumus:

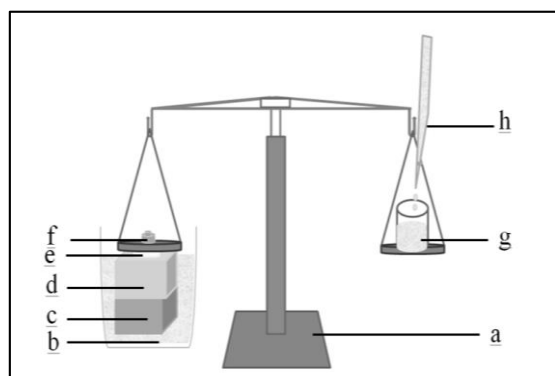
$$DM (N) = \frac{MK (g) \times 9,81}{1000}$$

$$KI \left(\frac{N}{m^2} \right) = \frac{DM [N]}{A}$$

Penetapan Kadar

Kandungan kaptopril dalam tablet dianalisis dengan metode spektrofotometri. Analisis diawali dengan pembuatan kurva baku kaptopril. Deret konsentrasi kaptopril dibuat dengan menggunakan pelarut HCl 0,01 N sehingga diperoleh konsentrasi berturut-turut 3, 5, 7, 9 dan 11 bpj. Masing-masing konsentrasi tersebut diambil 2,0 mL kemudian ditambahkan 0,2 mL larutan FeCl₃ dan 1,0 mL larutan K₃Fe(CN)₆. Blangko menggunakan larutan dengan proses sama tetapi tanpa sampel. Serapannya diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 730 nm. Selanjutnya dibuat kurva baku hubungan antara serapan (y) dan konsentrasi (x) dalam persamaan garis lurus $y = a + bx$.

Penetapan kadar kaptopril dalam tablet mukoadhesif dilakukan dengan menimbang dan menghaluskan sebanyak 10 tablet yang dipilih secara acak. Selanjutnya serbuk ditimbang setara dengan 50 mg kaptopril dan dilarutkan dalam larutan HCl 0,01 N hingga 100,0 mL. Campuran disaring. Filtrat diukur sebanyak 0,1 mL, dan diencerkan kembali dengan larutan HCl 0,01 N hingga 10,0 mL. Sebanyak 2,0 mL campuran ini selanjutnya diperlakukan sama dengan proses dalam pengukuran standar. Kadar kaptopril dalam setiap tablet dihitung menggunakan persamaan kurva baku (Pratiwi & Hadisoewigno, 2010).



Keterangan: a. timbangan fisika; b. gelas kimia berisi HCl 0.01N; c. besi; d. mukosa lambung tikus; e. tablet mukoadhesif; f. beban awal (5g); g. gelas kimia dan air; h. buret

Gambar 1. Alat Pengukur Kekuatan Mukoadhesif (Rajput, et al., 2010)

Profil Pelepasan

Profil pelepasan obat diuji melalui uji disolusi menggunakan alat uji disolusi dengan metode dayung dengan putaran 50 rpm, menggunakan HCl 0,01 N sebagai medium disolusi suhu 37 ± 5 °C selama 12 jam. Kadar obat terdisolusi dihitung pada menit ke-15, 30, 60, 240, 480 dan 720 menggunakan

metode seperti pada penetapan kadar. Kinetika pelepasan kaptopril dari tablet mukoadhesif untuk setiap formula dianalisis dengan melakukan *fitting* pada model kinetika orde nol, orde satu, Higuchi, Hixson-Crowell dan Korsmeyer–Peppas (Suprianto, 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Granul yang dihasilkan dengan metode granulasi basah masih memiliki kelembaban yang tinggi untuk semua formula. Larutan Polivinil pirolidon dalam etanol 96% telah digunakan sebagai pembasah untuk memperkecil kandungan air pada massa granul, akan tetapi bahan matriks tablet (karbopol dan NaCMC) yang digunakan memiliki higroskopisitas yang tinggi. Suhu dan lama pengeringan granul juga turut mempengaruhi kelembaban granul. Semakin tinggi pengeringan maka kandungan lembab

Tabel 2. Karakteristik Granul

Kode Formula	Kelembaban (%)	Sudut diam (°)	Laju Alir (g/det)	Kompresibilitas %
MK1	10,93	26,15	8,90	12,00
MK2	10,34	34,67	1,09	20,95
MK3	10,14	25,27	13,04	14,29
MK4	15,94	26,89	8,25	9,09
MK5	9,53	27,26	7,19	8,05
Syarat (Lachman, 2007)	2-5	< 30	> 1,6	15-25

Tabel 3. Karakteristik Tablet Kaptopril Mukoadhesif

Kode Formula	Karakteristik Tablet Mukoadhesif						Kekuatan Mukoadhesif (N)	Kekuatan ikatan (N/m ²)
	Keseseragaman Bobot (mg)	Ukuran (mm)		Kekerasan (Kg)	Kadar			
		Rerata	Diameter		Tebal	Rerata		
MK1	542,3	10,1	5,8	12,2	49,3	98,6	0,5	14,7
MK2	480,7	10,4	5,2	7,4	2,4*	4,9*	0,8	23,4
MK3	549,2	10,0	5,9	12,5	54,0	108,1	0,4	14,3
MK4	518,0	10,1	5,4	7,8	45,9	91,8	1,5	48,0
MK5	473,7	10,1	5,1	7,5	44,7	89,4	1,5	48,0

Keterangan: *tidak memenuhi syarat (Anonim, 1979)

akan menurun (Osman, Adam, Hassan, & Nur, 2019). Dengan kelembaban ini, hanya formula MK2 yang tidak memenuhi syarat daya alir dan sudut istirahat serta indeks kompresibilitas (Tabel 2).

Semua tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan ukuran dengan diameter dan tebal yang selisihnya tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1, demikian pula dengan keseragaman bobot tablet memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III (Anonim, 1979). Formula MK1 dan MK3 memiliki kesesuaian kekerasan untuk tablet *controlled release* yaitu 12 kg, sedangkan untuk formula MK2, MK4 dan MK5 hanya memenuhi kekerasan untuk tablet konvensional yaitu 4-8 kg (Aulton, 1971). Kekerasan tablet dipengaruhi oleh daya alir dan indeks kompresibilitas granulnya, karena kemampuan mengalir akan mempengaruhi massa granul yang mencapai ruang pencetakan dan indeks kompresibilitas yang baik akan membentuk tablet yang lebih kompak (Ansel, 2008).

Formula MK1, MK3, MK4, dan MK5 sesuai dengan syarat kadar yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia, kadar kaptopril tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari kandungan dalam formula. Adanya perbedaan kadar yang cukup signifikan pada MK2 disebabkan oleh kelembaban yang tinggi, daya alir, sudut istirahat yang buruk. Kelembaban yang tinggi menyebabkan distribusi ukuran granul menjadi tidak seragam dan aliran menjadi

tidak konsisten (Osman, Adam, Hassan, & Nur, 2019). Akibatnya terjadi variasi volume massa granul yang mengisi ruang cetakan tablet (*punch*) dan juga berpengaruh kepada kadar obat yang dikandung. Nilai persentase kadar dibawah persyaratan ditunjukkan oleh formula yang matriksnya hanya mengandung NaCMC. Dibanding dengan karbopol, NaCMC lebih mudah mengembang, sementara karbopol selektif terhadap pH basa untuk dapat menyerap lembab dengan baik (Russo, et al., 2016). Formula MK2 selanjutnya tidak diikuti pada tahap uji lanjut untuk profil pelepasan obat.

Kekuatan mukoadhesif dan kekuatan ikatan terbaik pada mukosa lambung tikus ditunjukkan oleh Formula MK4 dan MK5 (Tabel 3). Kondisi keasaman media (larutan HCl yang membasahi mukosa lambung tikus) yang mewakili pH lambung memungkinkan matriks tablet dari polimer NaCMC dapat memanfaatkan cairan mukosa untuk menghidrasi dan membuat tablet mengembang yang menyebabkan terjadinya perlekatan (adhesi) pada mukosa. Sementara karbopol memanfaatkan peningkatan pH cairan mukosa akibat hidrasi NaCMC, demikian pula sebaliknya. Mansuri dkk juga telah mengemukakan bahwa polimer anionik, misalnya NaCMC menunjukkan ikatan hidrogen yang kuat dengan musin pada membran mukosa. Polimer ini memiliki struktur dengan gugus fungsi karboksil dan sulfat, menghasilkan muatan total negatif pada pH lebih yang besar dari pKa-nya.

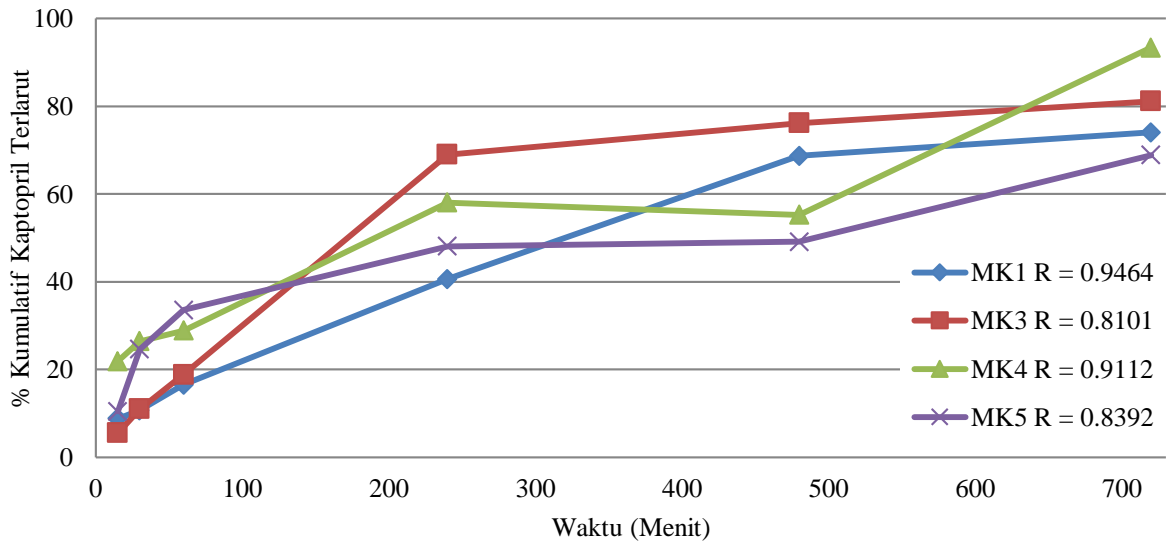
Campuran asam poliakrilat dan turunan selulosa dapat dibentuk mendekati ideal karena dapat digunakan untuk membentuk *mucoadhesive sustained drug delivery system* dengan daya rekat dan biokompatibilitas yang dapat diterima. Polimer ionik dapat digunakan untuk membentuk kompleks ionik dalam pengembangan matriks penghantaran obat yang menunjukkan sifat mukoadhesif (Mansuri, Kesharwani, Jain, Takade, & Jain, 2016).

Tabel 4. Kaptopril Terdisolusi terhadap Waktu dari Tablet Kaptopril Mukoadhesif

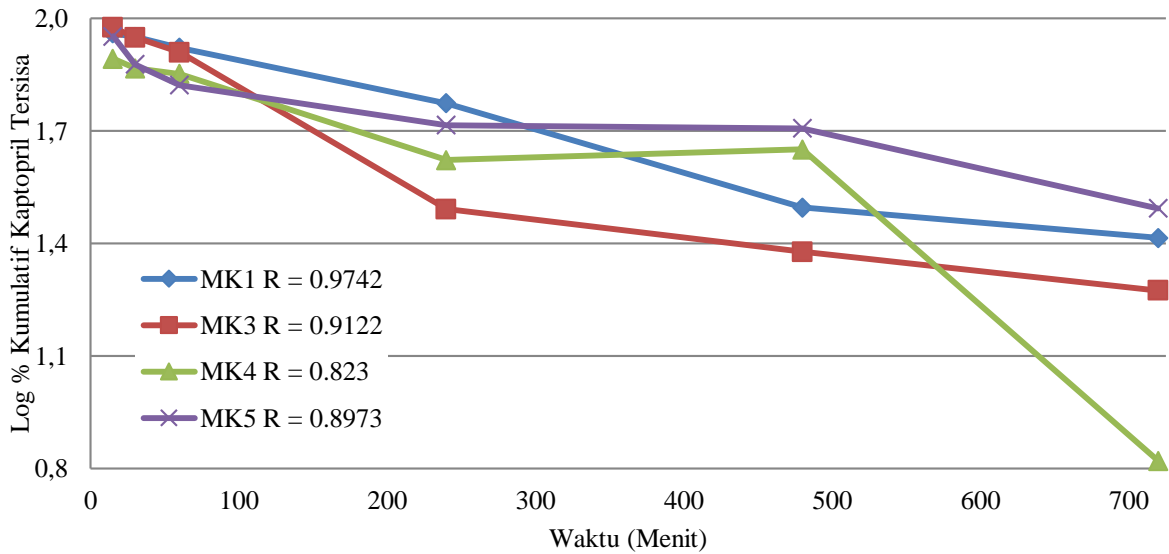
Orde Nol		Orde Satu		Higuchi		Hixson-Crowell		Korsmeyer-Peppas	
Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Kaptopril Terlarut	Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Kaptopril Tersisa	Akar Waktu (Menit)	Persen Kumulatif Kaptopril Terlarut	Waktu (Menit)	Akar Pangkat Tiga Persen Kumulatif Kaptopril Tersisa	Log Waktu (Menit)	Log Persen Kumulatif Kaptopril Terlarut
Formula MK1									
15	8,78	15	1,96	3,9	8,78	15	4,50	1,18	0,94
30	10,71	30	1,95	5,5	10,71	30	4,47	1,48	1,03
60	16,53	60	1,92	7,7	16,53	60	4,37	1,78	1,22
240	40,58	240	1,77	15,5	40,58	240	3,90	2,38	1,61
480	68,71	480	1,49	21,9	68,71	480	3,15	2,68	1,84
720	74,04	720	1,41	26,8	74,04	720	2,96	2,86	1,87
Formula MK3									
15	5,53	15	1,98	3,9	5,51	15	4,55	1,2	0,74
30	10,98	30	1,95	5,5	10,99	30	4,47	1,5	1,04
60	18,85	60	1,91	7,7	18,85	60	4,33	1,8	1,28
240	69,01	240	1,49	15,5	69,01	240	3,14	2,4	1,84
480	76,16	480	1,38	21,9	76,16	480	2,88	2,7	1,88
720	81,18	720	1,27	26,8	81,18	720	2,66	2,9	1,91
Formula MK4									
15	21,91	15	1,89	3,9	21,91	15	4,27	1,2	1,34
30	26,42	30	1,87	5,5	26,42	30	4,19	1,5	1,42
60	28,89	60	1,85	7,7	28,89	60	4,14	1,8	1,46
240	58,08	240	1,62	15,5	58,08	240	3,47	2,4	1,76
480	55,28	480	1,65	21,9	55,28	480	3,55	2,7	1,74
720	93,39	720	0,8200	26,8	93,39	720	1,88	2,9	1,97
Formula MK5									
15	10,45	15	1,95	3,9	10,45	15	4,47	1,2	1,02
30	24,62	30	1,88	5,5	24,62	30	4,22	1,5	1,39
60	33,57	60	1,82	7,7	33,57	60	4,05	1,8	1,53
240	48,10	240	1,72	15,5	48,10	240	3,73	2,4	1,68
480	49,11	480	1,71	21,9	49,11	480	3,71	2,7	1,69
720	68,85	720	1,49	26,8	68,85	720	3,15	2,9	1,84

Tabel 5. Perbandingan Regresi Model Kinetika Pelepasan Kaptopril dari Tablet

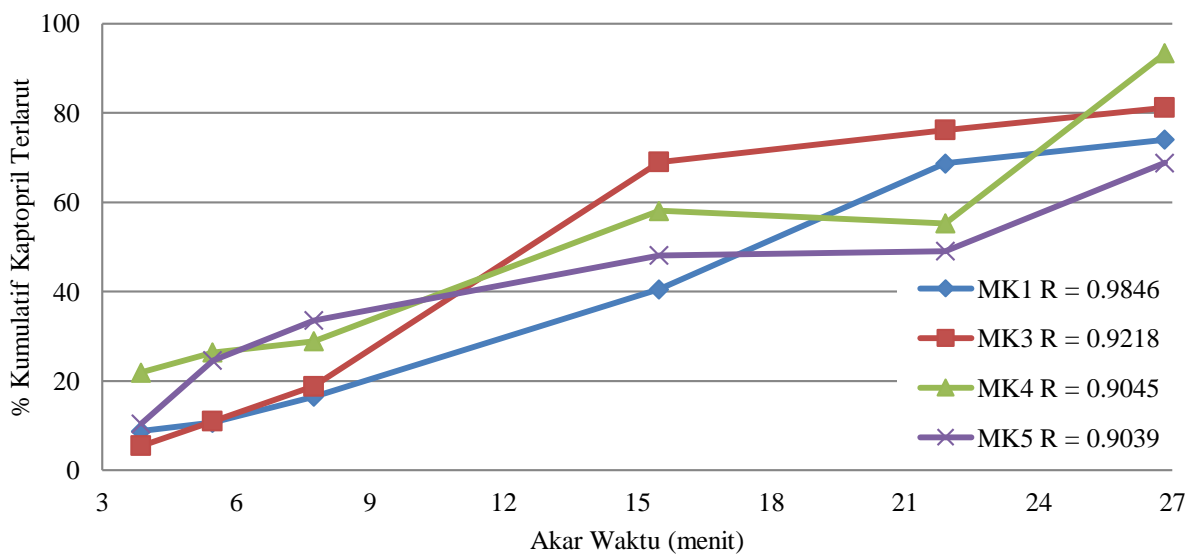
Formula	Koefisien Linieritas (R) Model Kinetika Pelepasan				
	Orde Nol	Orde Satu	Higuchi	Hixson-Crowell	Korsmeyer-Peppas
MK1	0,9464	0,9742	0,9846	0,9675	0,9899*
MK3	0,8101	0,9122	0,9218	0,8617	0,9644*
MK4	0,9112	0,8230	0,9045	0,8688	0,9347*
MK5	0,8392	0,8973	0,9039*	0,8842	0,8793



Gambar 2. Grafik Komparasi Kinetika Pelepasan Orde Nol



Gambar 3. Grafik Komparasi Kinetika Pelepasan Orde Satu

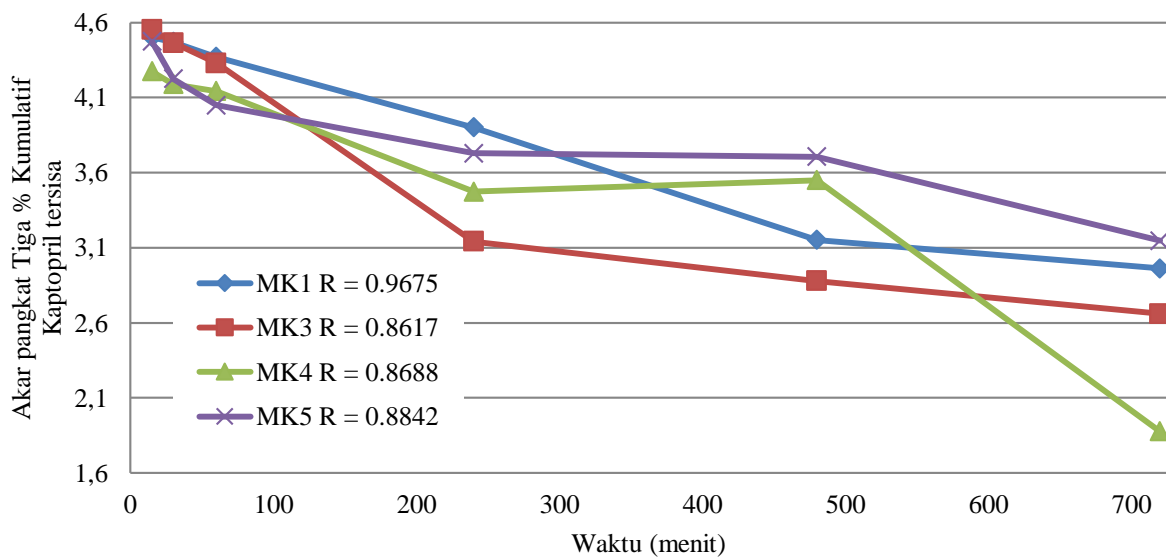


Gambar 4. Grafik Komparasi Kinetika Pelepasan Higuchi

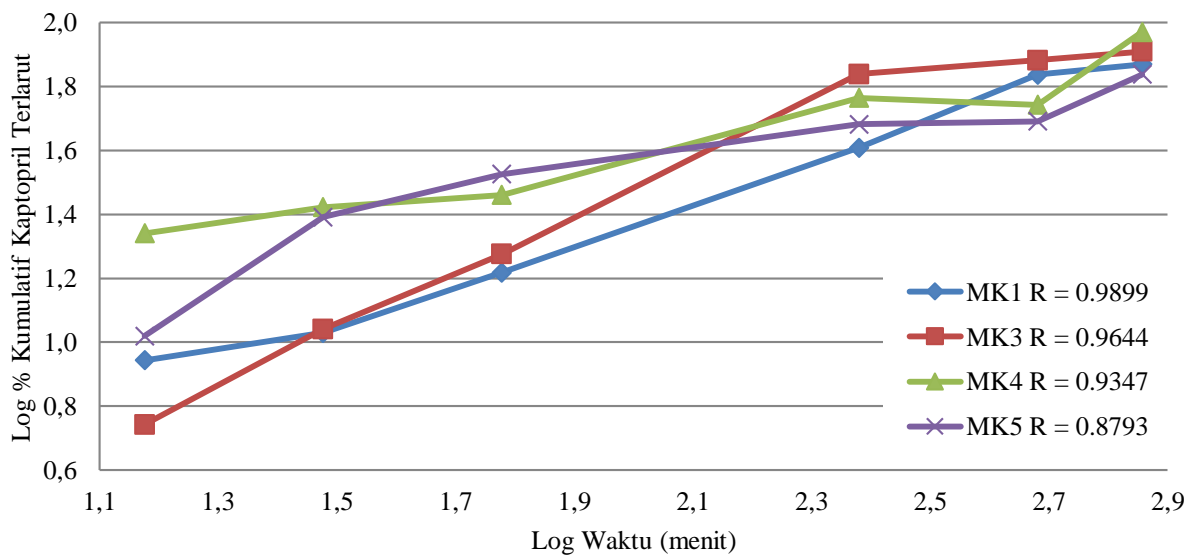
Profil pelepasan Kaptopril dari tablet gastroretensif mukoadhesif (Tabel 4) untuk Formula MK1, MK3, dan MK4 mengikuti model Korsmeyer-Peppas dengan nilai regresi linear tertinggi berturut-turut adalah 0.9899, 0.9644 dan 0.9347. Sementara formula MK5 mengikuti pelepasan obat model Higuchi dengan 0.9039. Keseluruhan model pelepasan obat memenuhi model pelepasan terkontrol.

KESIMPULAN

Tablet mukoadhesif gastroretensif kaptopril yang dibuat dengan kombinasi matriks karbopol 934P dan NaCMC memiliki karakteristik berbeda untuk setiap formula. Kualitas tablet mukoadhesif terbaik ditunjukkan oleh tablet dengan perbandingan karbopol 934P : NaCMC 35%:15% (MK4) dan 15%:35% (MK5) dengan pelepasan obat



Gambar 5. Grafik Komparasi Kinetika Pelepasan Hixson-Crowell



Gambar 6. Grafik Komparasi Kinetika Pelepasan Korsmeyer-Peppas

terkontrol mengikuti model kinetika rilis Korsmeyer-Peppas dan Higuchi.

TERIMA KASIH

Terima kasih kepada PT Pharos Indonesia atas bantuan bahan baku Kaptopril.

DAFTAR PUSTAKA

- Anil, A., & Sudheer, P. (2018). Mucoadhesive Polimers: A Review. *Journal of Pharmaceutical Research*, 17(1), 48-55.
- Anonim. (1979). *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Ansel, H. C. (2008). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi 4*. Jakarta: UI Press.
- Aulton, M. E. (1971). *Pharmaceutics The Science Of Dosage Form Design (2nd ed., Vol. 6; A. M.E., ed.)*. Churchill livingstone.
- Çelik, B. (2017). Risperidone Mucoadhesive Buccal Tablets: Formulation Design, Optimization, and Evaluation. *Drug, Design, Development, and Therapy*, II, 3355-3365.
- da Silva, J. B., de Souza Ferreira, S. B., de Freitas, O., & Bruschi, M. L. (2017). A critical review about methodologies for the analysis of mucoadhesive properties of drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(7), 1053–1070.
- Fernandes, C., Rasvita, G., & Gude, R. (2017). Formulation and Evaluation of Novel Gastroretentive Mucoadhesive Microspheres of Cyproheptadine Hydrochloride for Sustained Release. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 6(8), 2311–2322.
- G., S., Chowdary, K. P., & Muralidhar, A. (2017). Preclinical Pharmacokinetic Evaluation of Captopril Floating Tablets Formulated Using Cross Linked Starch Urea - a New Modified Starch. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(4).1472–1486.
- John, D., Roy, A., & Ramamurthy, J. (2019). Nanoparticles for Oral Transmucosal Drug Delivery – A Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 11(12), 3712-3716.
- Lachman, L. d. (2007). *Teori Dan Praktek Farmasi Industri*. Jakarta: UI-Press.
- Lopes, C. M., Bettencourt, C., Rossi, A., F, B., & Barata, P. (2016). Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 510(1), 144–158.
- Mansuri, S., Kesharwani, P., Jain, K., Takade, R., & Jain, N. (2016). Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *Reactive and Functional Polymers*, 100, 151–172.
- Osman, Z., Adam, N., Hassan, H., & Nur, A. (2019). Influence of Binding Solution Concentration, Drying Duration and Drying Temperature on Physicochemical Performance of Norfloxacin Granul and Tablets. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 11(10), 71-79.
- Parrott, E. L. (1971). *Pharmaceutical Technology: Fundamental Pharmaceutics*. Minneapolis.: Burgess Publishing.
- Patil, H., Tiwari, R., & Repka, M. (2016). Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 31, 65-71.
- Pratiwi, M., & Hadisoewignyo, L. (2010). Optimasi formula tablet lepas lambat kaptopril. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(4), 285 – 295.
- Rajput, G., Majmudar, F., Patel, J., Patel, K., Thakor, R., Patel, B., et al. (2010). Stomach Specific Mucohesive Tablet As Controlled Drug Delivery Systems- A Review Work. *International Journal Of Pharmaceutical And Biological Reaserch*, 1(1), 2010, 30-41.
- Reddy, M. S., & Jalajakshi, B. (2018). Formulation and Evaluation Sustained Release Mucoadhesive Gastroretentive Pantoprazole Sodium Sesquihydrate Tablets for Anti-Ulcer. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(6-s), 304–310.
- Russo, E., Selmin, F., Baldassari, S., Gennari, C., Caviglioli, G., Cilurzo, F., et al. (2016). A focus on mucoadhesive polymers and

- their application in buccal dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 32,113-125.
- Shirodker, A., Gude , R., Acharya, S., Parab , S., Gadi , N., & Verekar , A. (2018). Formulation and Evaluation of Gastroretentive Mucoadhesive Tablets of Nizatidine. *International Journal of Research In Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 31-39.
- Simran S., P., Prashant S, M., & Santo, S. (2019). .Formulation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablets of Captopril. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 9(4-A), 260–268.
- Suprianto. (2016). Analisis Kinetika Pelepasan Obat Teofilin dari Granul Matriks Kitosan. . *Jurnal Ilmiah Manuntung*, 2(1), 70–80.
- Sweetman, S. (2007). *Martindale: The Complete Drug Reference*. Great Britain: Pharmaceutical Press.
- Voigt, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi 5th ed. terj.* Yogyakarta: Gajah Mada University Press.