

**FORMULASI SEDIAAN TABLET MATRIK *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN:  
STUDI OPTIMASI PENGARUH TEKANAN KOMPRESI  
DAN MATRIK ETILSELULOSA DAN HPMC  
DENGAN MODEL *FACTORIAL DESIGN***

Suprpto dan Gunawan Setiyadi

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Jl. Ahmad Yani, Tromol Pos 1, Pabelan, Surakarta, 57102  
Corresponding author: ibnusus2007@yahoo.co.id

**ABSTRAK**

**T**eofilin memiliki waktu paruh yang relatif pendek sekitar 6-12 jam dan indeks terapeutik yang sempit yaitu 10-12 µg/ml. Formulasi teofilin dalam sediaan tablet lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh tekanan kompresi dan kombinasi matrik HPMC, dan EC terhadap sifat fisik tablet teofilin dan profil pelepasan teofilin serta mendapatkan formula yang optimum dengan optimasi factorial design. Pembuatan formulasi tablet lepas lambat teofilin dilakukan dengan metode granulasi basah yaitu dengan desain optimasi dengan tekanan kompresi, HPMC dan EC level bawah berturut-turut 5 kg, 20 mg dan 20 mg dan level atas berturut-turut 15 kg, 180 mg dan 180 mg. Granul diuji sifat fisik meliputi: distribusi ukuran partikel, waktu alir dan sudut diam. Sedangkan tablet diuji sifat-sifatnya meliputi: keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, keseragaman kandungan, dan disolusi. Data-data hasil penelitian diolah dan dianalisis dengan optimasi factorial design. Kombinasi tekanan kompresi dengan matrik HPMC dan EC dapat mempengaruhi sifat fisik tablet dan pola pelepasan teofilin. Kombinasi ketiganya memberikan interaksi pada masing-masing respon uji. Formula optimum sediaan tablet matrik *sustained release* teofilin berupa area wilayah yang cukup luas. Sebagai contoh pada tekanan kompresi 10 kg, EC 100 mg dan HPMC 100 mg menghasilkan prediksi respon fluiditas, sudut diam, keseragaman bobot (CV), kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, kecepatan pelepasan dan harga DE berturut-turut 8,23 dt; 34,25°; 1,15%; 10,43 kg; 0,60 %; 272,39 mg; 33,10 mg/dt dan 32,12 %. Formula 5 merupakan formula yang memenuhi semua persyaratan sifat fisik tablet dan yang menghasilkan kecepatan pelepasan mendekati teori dan pola pelepasan teofilin yang mendekati orde nol.

**Kata Kunci:** Teofilin, hidrosipropil metil selulosa, etil selulosa, tekanan kompresi, factorial design

**ABSTRACT**

**T**eophylline has short halflife and narrow therapeutic index, i.e. 6-12 hour and 10-12 µg/ml respectively. Formulation of teophyllin into sustained-release dosage form is expected to render constant, non-fluctuative concentration of teophyllin in the blood. This study was aimed to find out the influence of compression pressure and matrix combination of HPMC and EC to the physical properties and dissolution profile of teophyllin tablet and to obtain the

optimum formula by using factorial design. The sustained release tablets of teophyllin were made by wet granulation method. Optimization of the formula was carried out by factorial design, in which the low level of compression pressure and the amount of HPMC and EC at 5 kg, 20 mg, and 20 mg respectively, and their high level at 15 kg, 180 mg, and 180 mg. The granules were tested for their size distribution, flow time, and angle of repose, while the tablets were tested for their weight uniformity, hardness, friability, disintegration time, content uniformity and dissolution. The data were analyzed factorial design. The combination between the compression pressure with the HPMC and EC matrix can influence the physical properties of the tablet and the release profile of teophylline. The combination of the three factors showed interaction on all of the responses. The optimum formula of sustained-release tablet matrix of teophyllin was a broad areas. One example of combination included in this area was 10 kg compression, 100 mg EC and 100 mg HPMC, which prediction responses of granule fluidity and angle of repose, tablet weight uniformity (CV), hardness, friability, content uniformity, release rate and dissolution efficiency (DE)<sub>360</sub> Of 8,23 second; 34,25°; 1,15%; 10,43 kg; 0,60 %; 272,39 mg; 33,10 mg/sec and 32,12 % respectively. Formula 5 was the one fulfilling all tablet physical properties requirements and rendering release rate close to the the theory as well as teophylline release which follow zero order kinetics.

**Keywords:** Teophylline, hidroksipropyl methyl cellulose, ethyl cellulose, compression, factorial design

## PENDAHULUAN

Penyakit asma merupakan salah satu penyakit yang masih banyak dijumpai di masyarakat baik tingkat ringan maupun yang kronis (menahun). Sudah banyak sediaan obat asma dibuat baik yang berbentuk sediaan padat (tablet), cair (injeksi) dan aerosol. Namun demikian sebagian besar sediaan berupa sediaan konvensional yakni dosis pemakaian yang berkali-kali dalam sehari. Dalam hal ini bentuk sediaan lepas lambat (*sustained-release*) atau lepas terkontrol (*controlled-release*) lebih cocok dibandingkan bentuk sediaan konvensional.

Teofilin merupakan obat yang sering digunakan dalam terapi asma. Teofilin memiliki waktu paruh yang relatif pendek dan indeks terapeutik yang sempit yaitu 5 – 20 µg/ml. Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsen-

trasi obat dalam darah yang lebih seragam, kadar puncak yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan lepas lambat dapat menjamin kepuasan pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan asma akut (Bayomi *et al*, 2001).

Polimer hidrofilik secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan lepas lambat (*modified-release*) peroral. Berbagai macam polimer sintetik turunan selulosa diantaranya: etil selulosa (EC), hidroksi-profil metil selulose (HPMC), sodium-carboxymetil selulose (NaCMC), polimetil-metakrilat dan bahan-bahan alam seperti xanthan gum (XG), guar gum, chitosan; telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian. Dalam hal ini matrik hidrofilik akan mengembang (*swelling*) dan mengalami erosi, kedua proses ini akan mengontrol kecepatan pelepasan obat (Gohel & Panchal, 2002).

Hasil penelitian optimasi dari Sanchez-Lafuente (2002) diperoleh dapat diprediksikan profil pelepasan didanosin dari tablet matrik, Huang (2005) pelepasan teofilin mengikuti kinetika orde nol dengan matrik HPMC-Na alginate. Hasil penelitian Rao *et al* (2001) menunjukkan bahwa perbandingan Na diklofenak : HPMC: NaCMC = 1 : 2 : 1 memberikan pola pelepasan yang mendekati orde nol (*near zero-order release*). Sedangkan perbandingan Na diklofenak : HPMC: Carbopol 934 = 1 : 2 : 1 memberikan pola pelepasan yang lebih cepat. Sedangkan hasil penelitian Peh dan Wong (2000) menunjukkan bahwa perbandingan diltiazem HCl : HPMC atau xanthan gum : mikrokristalin selulosa = 3 : 3 : 4 memberikan pola pelepasan yang mendekati produk *reference* (Herbesser 90 SR).

Tekanan kompresi merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi kualitas fisik maupun pelepasan zat aktif dari sediaan tablet. Pada umumnya semakin besar tekanan kompresi maka tablet semakin mampat, kekerasan tablet naik sehingga porositas tablet turun, akibatnya penetrasi air semakin sulit dan pelepasan zat aktif semakin sulit; menurut persamaan Higuchi porositas berpengaruh terhadap pelepasan obat (Martin, dkk., 1993). Dengan demikian, pada penelitian ini diteliti pengaruh tekanan kompresi terhadap kualitas fisik dan pola pelepasan teofilin dari sediaan tablet matrik *sustained release*.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh tekanan kompresi dan masing-masing bahan (EC dan HPMC) serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet matrik *sustained release* teofilin dan pola pelepasannya dan mendapatkan formula sediaan tablet matrik *sustained release* teofilin yang optimum pada tekanan kompresi

serta perbandingan EC dan HPMC tertentu yang menghasilkan pola pelepasan teofilin yang mendekati orde nol.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian sbb: Mesin tablet *single punch* (Korsch, Taiwan), corong *stainless steel*, *stokes Monsanto hardness tester*, *friability tester*, *dissolution tester* (Vanguard), *dissolution tester* 6 chamber (Vanguard, DC 6, USA), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10), *stopwatch*, *cube mixer*, dan alat-alat gelas.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian sbb: Teofilin (kualitas farmasi), etilselulosa (EC 20cP, Colorcon), HPMC (kualitas farmasi), magnesium stearat (kualitas farmasi), avicel PH 102 (kualitas farmasi), kalium dihidrogen fosfat (*analytical grade*, E.Merck), NaOH (*analytical grade*, E.Merck) dan akuades.

### Formulasi Tablet lepas lambat Teofilin

Teofilin dan komponen matrik (EC dan HPMC) sesuai dengan komposisi masing-masing formula), dan avicel kemudian ditambahkan larutan pengikat PVP 2% b/v, kemudian digranulasi sampai terbentuk massa granul yang baik. Massa granul basah diayak dengan ayakan no 12 mesh, kemudian dikeringkan dalam alat *fluidized bed dryer*, suhu 87°C, air flow 99 interval waktu selama 8 menit. Setelah kering granul diayak dengan ayakan no 14 mesh kemudian ditambahkan Mg stearat dicampur hingga homogen dalam *cube mixer* selama 5 menit.

### Evaluasi Sifat Granul dan Tablet Teofilin

Evaluasi granul meliputi: distribusi ukuran partikel, fluiditas (waktu alir), dan

Tabel 1. Formula Tablet Matriks *Sustained Release* Teofilin dengan Matrik EC dan HPMC dengan Perbedaan Tekanan 20

Formula	Bahan (mg)						
	Teofilin (mg)	EC (mg)	HPMC (mg)	PVP (mg)	Tekanan kompresi (kg)	Avicel (mg)	Mg stearat (mg) 0,5%
1	250	20	20	0,4	5	144	2,20
2	250	180	20	0,4	5	144	2,97
3	250	20	180	0,4	5	144	2,97
4	250	180	180	0,4	5	144	3,80
5	250	20	20	0,4	15	144	2,20
6	250	180	20	0,4	15	144	2,97
7	250	20	180	0,4	15	144	2,97
8	250	180	180	0,4	15	144	3,80

sudut diam. Sedangkan evaluasi sediaan tablet meliputi: pemeriksaan keseragaman bobot tablet, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, keseragaman kandungan zat aktif, kecepatan pelepasan, DE dari data disolusi. Pengamatan partikel pada sediaan dilakukan dengan mengamati sediaan bawah mikroskop.

#### Uji disolusi sediaan lepas lambat teofilin

Uji disolusi sediaan lepas lambat teofilin menggunakan alat disolusi model USP XXIII dengan pengaduk dayung dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- Tablet sediaan lepas lambat teofilin ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu disolusi dan dibiarkan tenggelam dalam medium dapar fosfat pH 7,4 (900 ml) hingga ke dasar labu. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran  $37 \pm 0,5$  °C dengan kecepatan pengadukan 100 rpm dan jarak pengaduk dayung dari dasar adalah 2,5 cm.
- Uji disolusi dilakukan selama 6 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120,

150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360 sebanyak 5,0 ml. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap.

- Sampel diukur serapannya pada spektrofotometer  $\lambda$  max (271 nm), kemudian ditentukan kadar teofilin pada tiap-tiap sampel dengan memasukkan serapan pada kurva baku

#### Cara Analisis Hasil

Data yang diperoleh sifat fisik granul, sifat fisik tablet dan data disolusi diolah dengan software **Desain-Ease 7.1.6**.

#### HASIL DAN PEMBAHASAN

##### Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Granul Distribusi Ukuran Partikel

Berdasarkan data pada diperoleh bahwa hampir setiap formula cenderung membentuk kurva distribusi normal. Namun pada formula 4 dan 7 terdapat jumlah partikel halus (*finer*) yang banyak hal ini dapat memberikan dampak pada sifat alirnya. Perbedaan kurva distribusi

ukuran partikel pada masing-masing formula tentunya dipengaruhi oleh komposisi formula.

### Waktu alir granul

Semua formula telah memenuhi persyaratan sifat alir yang baik, yakni dalam 100g granul waktunya kurang dari 10 detik.

Berdasarkan perhitungan optimasi diperoleh persamaan optimasi fluiditas granul dalam satuan waktu sbb:

$$Y = 8.23 + 0.19 A + 0.10 B + 0.59 C - 0.27 AB$$

Berdasarkan data optimasi pada gambar 1 menunjukkan terdapat interaksi negatif antara matrik HPMC dengan EC

terhadap fluiditasnya, hal ini justru berpengaruh baik terhadap sifat alirnya, semakin kecil waktu alir semakin baik fluiditasnya.

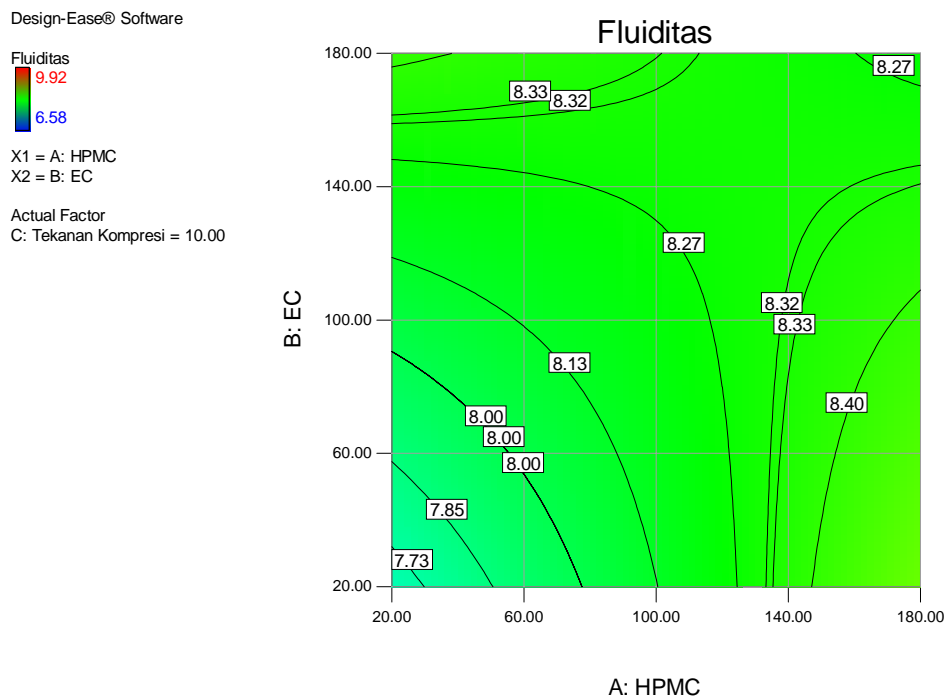
### Sudut diam granul

Berdasarkan data semua formula telah memenuhi sudut diam yang baik berdasarkan teori Fønner, 1981 yakni kurang dari 40°. Hal ini selaras dengan data waktu lainnya, dengan demikian akan memudahkan dalam penabletan.

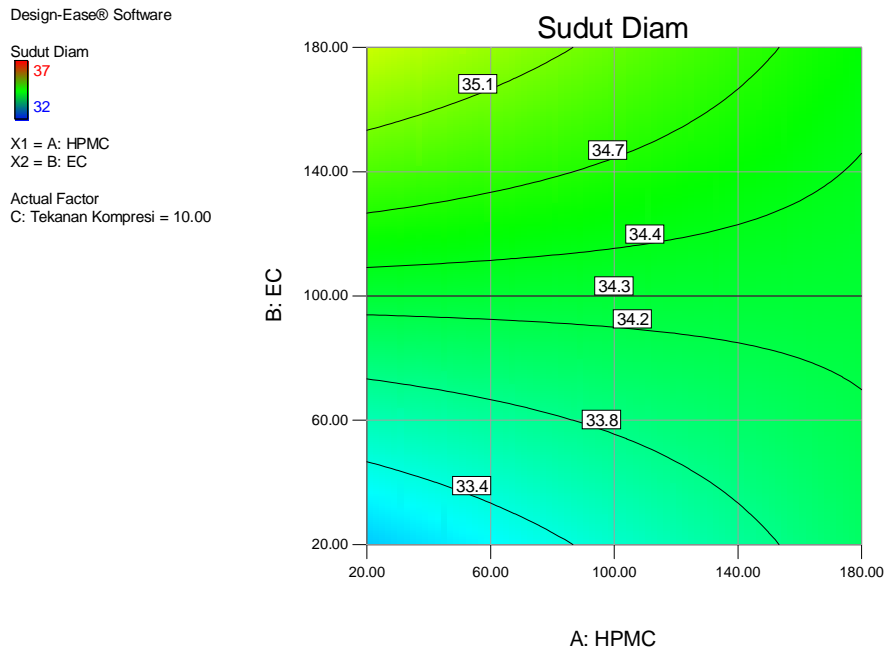
Berdasarkan perhitungan optimasi diperoleh persamaan optimasi sudut diam granul adalah sbb:

$$Y = 34.25 + 0.000 A + 0.75 B + 1.25 C - 0.50 AB$$

Berdasarkan data optimasi pada



Gambar 1. Contour Plot Hubungan Antara HPMC dan EC terhadap Waktu Alir Granul (dt)



Gambar 2. Contour Plot Hubungan Antara HPMC dan EC terhadap Sudut Diam (Derajat)

gambar 2 menunjukkan terdapat interaksi negatif antara matrik HPMC dengan EC pada tekanan kompresi 10 kg terhadap fluiditasnya, hal ini justru berpengaruh baik terdapat sifat alirnya, semakin kecil waktu lair semakin baik fluiditasnya.

### Hasil Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet Teofilin

Pemeriksaan sifat fisik tablet bertujuan untuk mengetahui tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan sehingga akan menghasilkan mutu tablet yang baik. Pemeriksaan sifat fisik tablet teofilin meliputi: keseragaman bobot, kekerasan tablet, waktu hancur tablet dan kerapuhan.

### Keseragaman bobot tablet

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet untuk semua formula memiliki keseragaman bobot yang baik karena mempunyai harga CV < 5 %. Persyaratan baku untuk tablet tidak bersalut dengan

bobot rata-rata lebih dari 300 mg adalah ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5 % dan tidak boleh satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari 10 % dari bobot rata-ratanya (Anonim, 1979). Data hasil perhitungan menunjukkan bahwa tidak ada satupun tablet yang menyimpang dari persyaratan sehingga semua formula mempunyai keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi III.

Berdasarkan perhitungan optimasi diperoleh persamaan optimasi keseragaman bobot (CV) adalah sbb:

$$Y = 1.15 - 0.14 A + 0.29 B + 0.24 C - 0.24 AB - 0.17 AC + 0.11 BC - 0.29 ABC$$

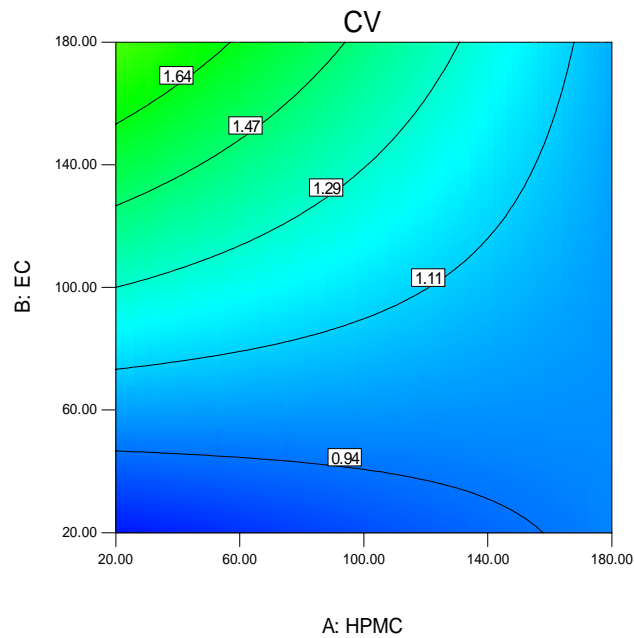
Berdasarkan kurva contour plot, maka terlihat bahwa terdapat interaksi antara dua matrik HPMC, EC dan tekanan

Design-Ease® Software

CV  
2.63  
0.72

X1 = A: HPMC  
X2 = B: EC

Actual Factor  
C: Tekanan Kompresi = 10.00



Gambar 3. Contour plot pengaruh matrik HPMC dan EC pada tekanan kompresi 10 kg terhadap keseragaman bobot tablet (CV%)

kompresi terhadap harga CV-nya. Terlihat bahwa pada konsentrasi HPMC rendah dan EC rendah sangat mempengaruhi harga CV; sedangkan pada konsentrasi masing-masing tinggi kombinasi kedua matrik tidak saling berpengaruh terhadap harga CV-nya. Tekanan kompresi berinteraksi negatif dengan HPMC dan berinteraksi positif dengan EC, kombinasi ketiganya memberikan interaksi negatif, berarti kombinasi matrik, dan tekanan kompresi memberikan hasil CV yang semakin kecil (semakin baik).

### Kekerasan tablet

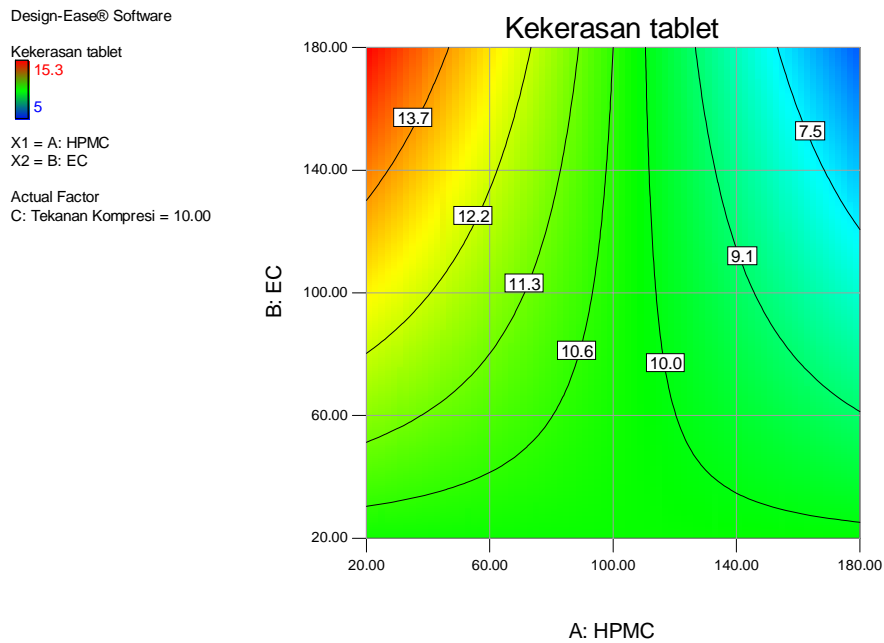
Pada penelitian ini tekanan kompresi tablet merupakan dikendalikan untuk formula 1-4 dengan kekerasan level bawah (5 kg) dan formula 5-8 dengan kekerasan level atas (15 kg). Nampak dari gambar 4 bahwa masing-masing formula telah memenuhi ketentuan tersebut. Berdasarkan perhitungan optimasi diperoleh persamaan optimasi kekerasan tablet adalah sbb:

$$Y = 10.43 - 2.38 A + 0.20 B + 2.35 C - 2.30 AB - 0.050 AC - 2.63 BC - 0.23 ABC$$

Berdasarkan perhitungan optimasi pada gambar 4, terdapat interaksi negatif yang sangat kuat antara matrik HPMC dengan EC terhadap kekerasan tablet, terlihat bahwa EC sangat berpengaruh terhadap kekerasan tablet dibanding HPMC. Penambahan HPMC dapat meningkatkan kekerasan tablet pada HPMC dibawah 100 mg sedangkan pada level HPMC diatas 100 mg justru menurunkan kekerasan tablet. Kombinasi dua matrik dengan tekanan kompresi terjadi interaksi negatif, berarti menurunkan kekerasan tablet.

### Kerapuhan tablet

Tablet yang mudah menjadi serbuk (*cracking*), menyerpih, dan pecah akan menimbulkan variasi pada berat dan keseragaman isi tablet. Tablet yang baik mem-



Gambar 4. Contour Plot Pengaruh Matrik HPMC dan EC pada Tekanan Kompresi 10 kg terhadap Kekerasan Tablet

punyai nilai kerapuhan tidak lebih dari 1% (Parrott, 1971).

Berdasarkan data semua formula telah memenuhi persyaratan kerapuhan yang baik yakni kurang dari 1%, kecuali pada formula 2 dan 3. Pada umumnya kerapuhan tablet sangat dipengaruhi oleh kekerasan tablet, apabila dihubungkan dengan data kekerasan tablet terlihat bahwa formula 2 dan 3 merupakan formula yang paling tidak keras yakni 5,0 dan 5,4.

Berdasarkan perhitungan optimasi diperoleh persamaan optimasi kekerasan tablet adalah sbb:

$$Y = 0.60 + 0.091A + 0.039B - 0.036C + 0.11AB - 0.006AC + 0.31BC + 0.19ABC$$

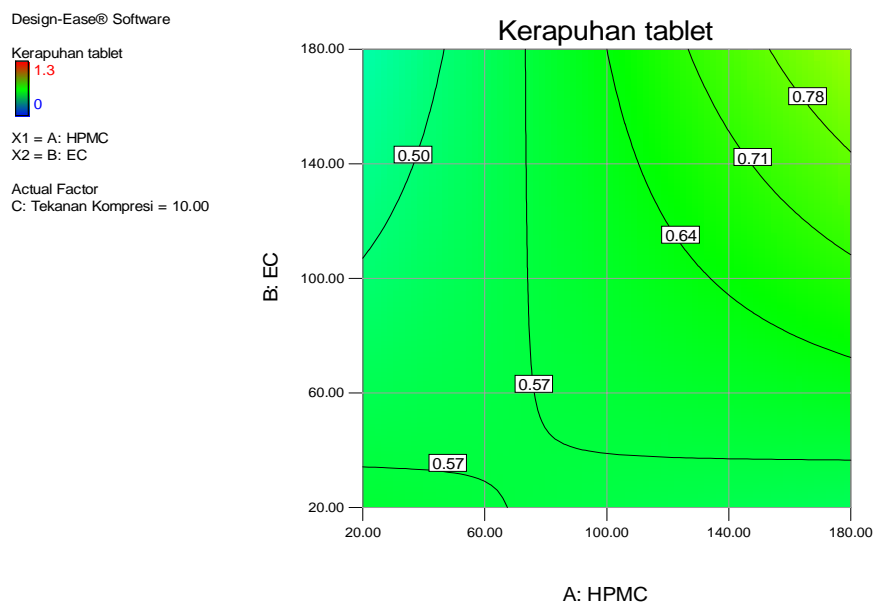
Berdasarkan perhitungan optimasi pada gambar 5, terdapat interaksi positif

antara matrik HPMC dengan EC terhadap kerapuhan tablet, terlihat bahwa EC sangat berpengaruh terhadap kerapuhan tablet. Penambahan HPMC dibawah 70 mg dapat menurunkan kerapuhan tablet pada HPMC, namun penambahan lebih banyak justru dapat meningkatkan kerapuhan tablet, hal ini senada dengan kekerasan tablet. Tekanan kompresi berinteraksi negatif dengan HPMC, semakin tinggi tekanan kompresi maka dapat menurunkan kerapuhan tablet. Kombinasi dua matrik dengan tekanan kompresi berinteraksi positif berarti menaikkan kerapuhan tablet, berarti kurang baik.

#### Data waktu hancur tablet

Semakin cepat tablet hancur maka akan semakin cepat pula disolusi obat ke dalam mediumnya. Hasil waktu hancur tablet teofilin seperti terlihat pada tabel 2 sbb:





Gambar 5. Contour Plot Pengaruh Matrik HPMC dan EC pada Tekanan Kompresi 10 kg terhadap Kerapuhan Tablet

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet Lepas Lambat Teofilin

Replikasi	Formula							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Rerata (menit)	61,7	38,7	> 120	>200	141,0	234,0	> 200	>211
SD	11,5	16,3	TT	TT	33,3	6,0	TT	TT

Keterangan TT: tak terhitung

Berdasarkan data pada tabel 2 maka nampak jelas bahwa formula 1 dan 2 waktu hancurnya paling cepat. Waktu hancur bisa dipengaruhi oleh kekerasan tablet juga formula penyusunnya. Pada data waktu hancur tidak bisa dibuat optimasinya karena datanya tidak bisa diolah. Pada umumnya sediaan tablet lepas lambat diharapkan tidak mudah hancur, namun mengembang (swelling) atau mempertahankan bentuk dalam waktu sampai akhir disolusi.

#### Hasil Pembuatan Kurva Baku Teofilin

Hasil pengukuran panjang gelombang maksimum adalah 271 nm dengan

absorbansi sebesar 0,685 A (data lampiran 1a). Pembuatan kurva baku dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 didapatkan harga koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,999 dan apabila dibandingkan dengan harga  $r$  tabel pada  $n = 4$  ( $n-2$ ) dengan taraf kepercayaan 95 % adalah sebesar 0,950 maka dapat disimpulkan bahwa harga  $r$  hitung > dari  $r$  tabel sehingga diperoleh persamaan garis linier. Persamaan kurva baku  $Y = 0,544x + 0,005$  dengan harga  $r^2 = 0,999$

#### Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kandungan Tablet

Obat-obat berbentuk tablet dengan

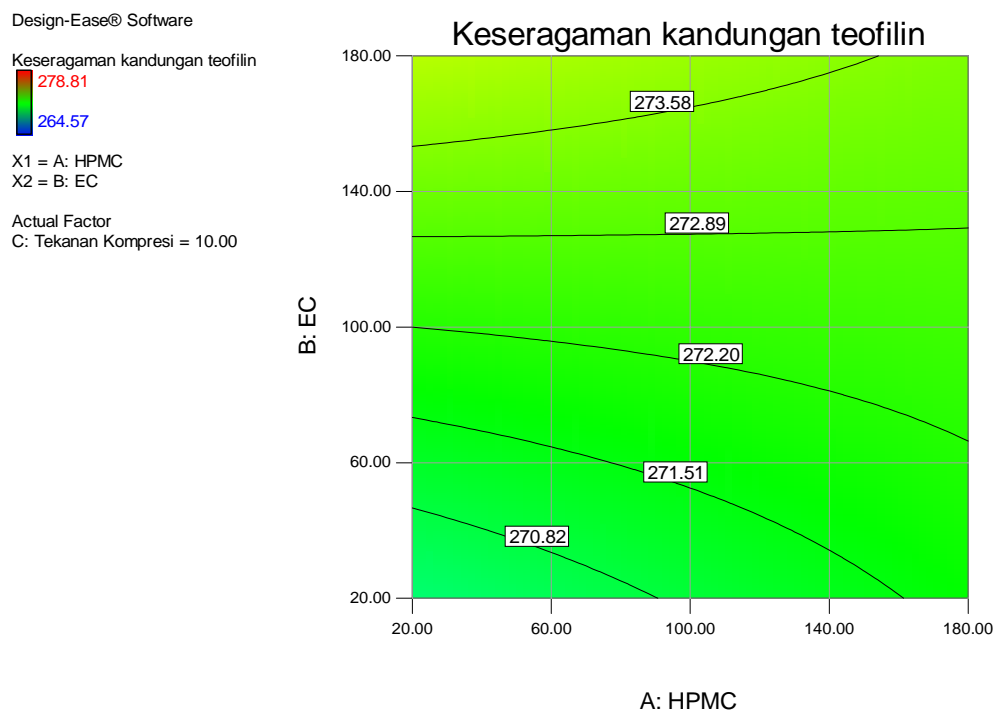
dosis lebih besar dari 324 mg, kisaran kadar resmi yang diperbolehkan adalah tidak kurang dari 95 % dan tidak boleh lebih dari 105 % dari jumlah yang tercantum pada etiket (Lachman dkk, 1994). Jika keseragaman kandungan obat teofilin dari masing-masing tablet yang dihasilkan dalam satu *batch* jauh berbeda maka dosis dan efek terapi dari masing-masing tablet juga berbeda.

Berdasarkan perhitungan optimasi diperoleh persamaan optimasi keseragaman kandungan tablet adalah sbb:

$$Y = 272.39 + 0.18 A + 1.48 B - 0.83 C - 0.60 AB - 3.64 AC + 0.69 BC + 1.96 ABC$$

Hasil contour plot keseragaman kandungan teofilin seperti pada gambar 6.

Berdasarkan perhitungan optimasi pada gambar 6, nampak bahwa terjadi interaksi pengaruh matrik dan tekanan kompresi terhadap keseragaman kandungan tablet. Penggunaan EC konsentrasi dibawah 100 mg berinteraksi negatif dengan HPMC, semakin banyak HPMC maka menurunkan kadar teofilin. Namun penggunaan EC pada konsentrasi 130 mg ke atas dapat meningkatkan kadar teofilin dalam sediaan. Tekanan kompresi berinteraksi negatif dengan HPMC, semakin tinggi HPMC maka keseragaman semakin turun, namun tekanan kompresi berinteraksi positif dengan dengan EC. Kombinasi dua matrik dan tekanan kompresi berinteraksi positif, dengan demikian berakibat baik terhadap keseragaman kadar teofilin.



Gambar 6. Contour Plot Pengaruh Matrik HPMC dan EC pada Tekanan Kompresi 10 kg terhadap Keseragaman Kandungan Tablet

### Hasil Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin Profil, mekanisme dan kinetika pelepasan teofilin dari tablet

Uji disolusi teofilin dari sediaan tablet lepas lambat dilakukan secara *in vitro*, hal ini dilakukan untuk memprediksi pola pelepasan obat secara *in vivo*. Disolusi juga merupakan suatu evaluasi terhadap peranan eksipien pada pelepasan zat aktif dari sediaan sesuai tujuan pembuatan tablet. Uji disolusi ini dilakukan untuk menggambarkan proses melarutnya suatu obat. Uji disolusi menggunakan medium dapar fosfat pH 7,4 yang mana bertujuan untuk meminimalisir pengaruh pelepasan zat aktif maupun bahan tambahan lainnya dari perubahan keasaman atau kebasaan.

Lapidus dan Lordi (1969) mengemukakan bahwa hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linear apabila mekanisme pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks dan hubungan antar banyaknya obat lepas dari matriks dan akar waktu adalah linear apabila mekanisme pelepasan obat itu dikontrol oleh difusi melewati matriks.

Dari hasil perhitungan tabel 6 terlihat harga koefisien korelasi ( $r^2$ ) dari kurva

hubungan antara persen teofilin terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu dibandingkan dengan harga  $r$  tabel pada  $n = 13$  ( $n-2$ ) dengan taraf kepercayaan 95 % adalah sebesar 0,553. Semua formula mempunyai harga  $r$  hitung  $>$  dari  $r$  tabel, dengan demikian semua formula (kecuali formula 1) diperoleh persamaan garis yang linier.

Berdasarkan persamaan menurut Ritger dan Peppas, maka diperoleh harga  $n = 0,553$ , dengan demikian dapat disimpulkan bahwa mekanisme pelepasan teofilin dari tablet mengikuti mekanisme pelepasan difusi Fick. Mekanisme pelepasan difusi lebih dominan, hal ini terlihat dari hubungan persen teofilin terdisolusi sebagai fungsi akar waktu yang lebih linear daripada sebagai fungsi waktu (erosi).

### Kecepatan pelepasan teofilin dari matrik

Kecepatan pelepasan teofilin dari matrik dapat dihitung berdasarkan harga slope kurva pelepasan teofilin (mg) terhadap fungsi waktu.

Penentuan berat zat aktif didasarkan pada pendekatan farmakokinetika tubuh, jika diketahui kadar teofilin yang memberikan efek ( $C_p$ ) adalah  $15 \mu\text{g/ml}$ ,  $V_d =$

Tabel 3. Data Persamaan Kurva Kadar Teofilin Terdisolusi (%) dan Harga Linieritasnya terhadap Waktu dan Akar Waktu

Formula	Persamaan kurva kadar teofilin terdisolusi (%) terhadap		Harga ( $R^2$ )		R Tabel	Linieritas	
	Waktu	Akar waktu	Waktu	Akar waktu		Waktu	Akar waktu
1	$y = 0,201x + 43,56$	$y = 4,952x + 19,38$	0,550	0,721	0,553 ( $n=13-2$ ), dengan p 95%	Non Linier	Linier
2	$y = 0,208x + 79,25$	$y = 4,570x + 60,52$	0,912	0,947		Linier	Linier
3	$y = 0,226x + 12,64$	$y = 4,828x - 6,144$	0,994	0,976		Linier	Linier
4	$y = 0,210x + 15,55$	$y = 4,614x - 3,282$	0,962	0,995		Linier	Linier
5	$y = 0,235x + 2,584$	$y = 4,929x - 15,90$	0,998	0,944		Linier	Linier
6	$y = 0,210x + 2,819$	$y = 4,373x - 13,28$	0,983	0,913		Linier	Linier
7	$y = 0,168x + 6,188$	$y = 3,638x - 8,291$	0,984	0,990		Linier	Linier
8	$y = 0,162x + 6,973$	$y = 3,523x - 7,101$	0,982	0,992		Linier	Linier

31,5 Liter,  $t_{1/2}$  eliminasi = 7,5 jam ( $K_e = 0,0924/\text{jam}$ ) dan bioavailabilitasnya ( $F$ ) = 80 %, maka *rate out* teofilin adalah:

$$K_r^o = C_p \times K_e \times V_d = 15 \mu\text{g/ml} \times 0,0924 \text{ jam}^{-1} \times 31,5 \text{ L}$$

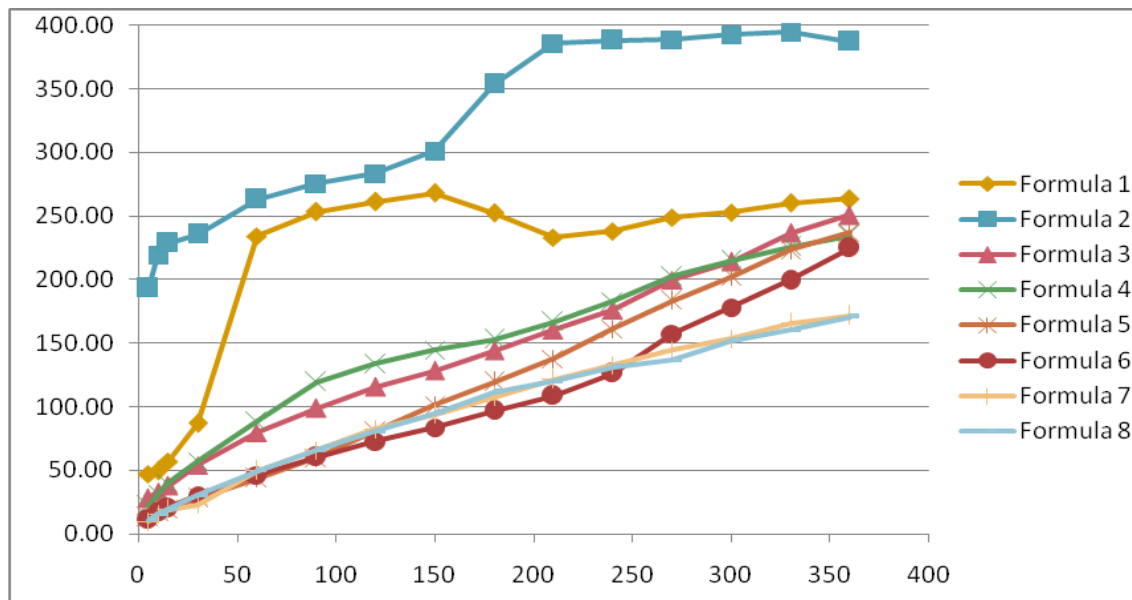
$$= 15 \mu\text{g/ml} \times 0,0924 \text{ jam}^{-1} \times 31500 \text{ ml}$$

$$= 43.659 \mu\text{g/jam} = 43,659 \text{ mg/jam}$$

Longer dan Robinson (1990) mengemukakan bahwa kinetika pelepasan

tablet lepas lambat diharapkan mengikuti kinetika orde nol. Dimana jumlah obat yang dilepas oleh sediaan dan masuk ke dalam medium adalah linier dengan waktu. Hal ini berarti pelepasan obat secara konstan sehingga dapat diperkirakan jumlah obat yang dilepaskan dari sediaan selama waktu tertentu.

Pada gambar 7 kurva persen terdissolusi dari teofilin semua formula, kecuali



Gambar 7. Kurva Pelepasan Kadar Teofilin Terdissolusi (mg) terhadap Akar Waktu (menit)

Tabel 4. Data Persamaan Kurva Kadar Teofilin Terdissolusi (mg) dan Kecepatan Pelepasan terhadap Waktu

Formula	Persamaan kurva	Harga $R^2$	Kecepatan pelepasan teofilin mg/menit	Kecepataan pelepasan teofilin mg/jam
1	$y = 0,535x + 115,9$	$R^2 = 0,550$	0,535	32,10
2	$y = 0,580x + 220,9$	$R^2 = 0,912$	0,580	34,80
3	$y = 0,609x + 34,14$	$R^2 = 0,994$	0,609	36,54
4	$y = 0,580x + 42,82$	$R^2 = 0,962$	0,580	34,80
5	$y = 0,642x + 7,049$	$R^2 = 0,998$	0,642	38,52
6	$y = 0,557x + 7,458$	$R^2 = 0,983$	0,557	33,42
7	$y = 0,464x + 17,07$	$R^2 = 0,984$	0,464	27,84
8	$y = 0,448x + 19,19$	$R^2 = 0,982$	0,448	26,88

formula 1 mempunyai korelasi yang linier karena  $r$  hitung lebih besar dari  $r$  tabel yaitu 0,553 untuk  $n = 13$  ( $n-2$ ),  $p = 0,95$ . Hubungan linier pada persamaan garis kurva pada gambar 7 menunjukkan kinetika pelepasan teofilin dengan matriks HPMC dan EC mengikuti orde nol.

Berdasarkan hasil tabel 4 perhitungan kecepatan pelepasan teofilin dengan perhitungan pendekatan farmakokinetika tubuh  $rate\ out$  teofilin ( $Kr^o$ ) sebesar 43,659 mg/jam; maka formula yang paling mendekati adalah formula 5 yakni sebesar 38,52 mg/jam.

Hasil perhitungan persamaan optimasi kecepatan pelepasan teofilin dari tablet adalah sbb:

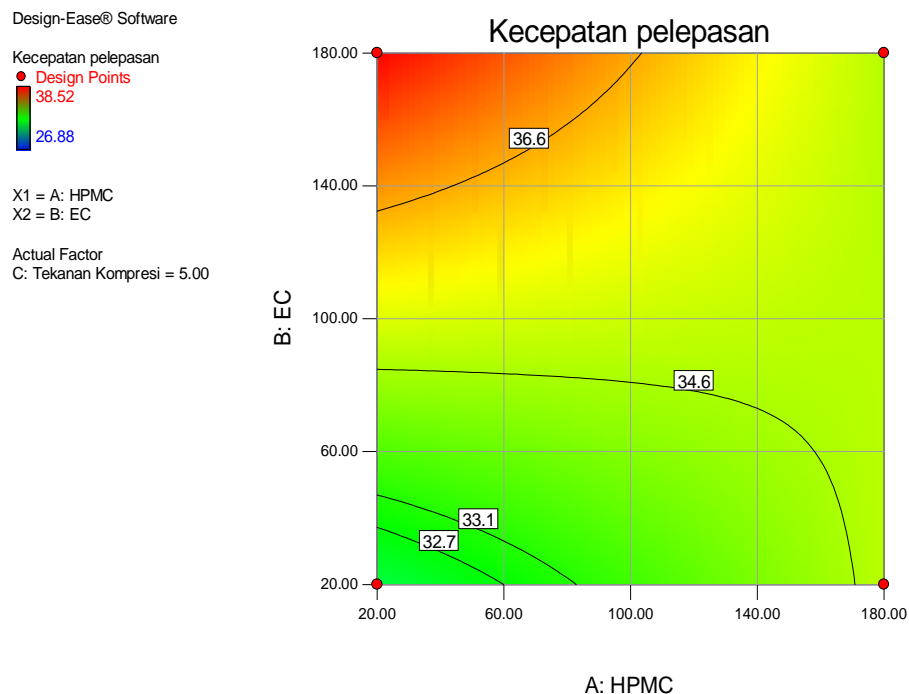
$$Y = 33.10 + 1.79 A + 1.32 B - 1.93 C - 0.54 A B + 2.02 A C - 0.30 BC + 1.08 ABC$$

Berdasarkan perhitungan optimasi pada gambar 22, nampak bahwa terjadi interaksi antara kedua matriks dan tekanan kompresi terhadap kecepatan pelepasan teofilin. Matrik HPMC dan EC berinteraksi negatif yang cukup besar (-0.54), hal ini berakibatkan keduanya dapat menurunkan kecepatan pelepasan teofilin. Tekanan kompresi berinteraksi positif dengan HPMC dan berinteraksi negatif dengan EC. Kombinasi dua matriks dan tekanan kompresi memberikan interaksi yang sangat besar terhadap kecepatan pelepasan teofilin dari matriks.

### Dissolution efficiency ( $DE_{360}$ )

Harga  $DE_{360}$  menunjukkan kemampuan pelepasan obat selama 360 menit secara kumulatif.

Berdasarkan data bahwa harga  $DE$  semakin turun dari formula 1 menuju for-



Gambar 8. Contour Plot Hubungan Matrik HPMC dan EC pada Tekanan Kompresi 5 kg terhadap Kecepatan Pelepasan Teofilin

mula 8. Harga DE ini sangat kaitan dengan bentuk kurva disolusinya, semakin besar persen terdisolusinya maka harga DE juga semakin besar. Terlihat bahwa pada formula 2 dan 1 DE sangat besar, hal ini sangat sesuai bila dilihat kurva disolusinya bahwa keduanya sangat cepat terdisolusi.

Hasil perhitungan persamaan optimasi harga DE<sub>360</sub> teofilin dari tablet sbb:

$$Y = 32.12 + 4.68A - 6.70B - 9.56C - 1.06 AB - 1.93 AC + 8.61 BC + 2.97 ABC$$

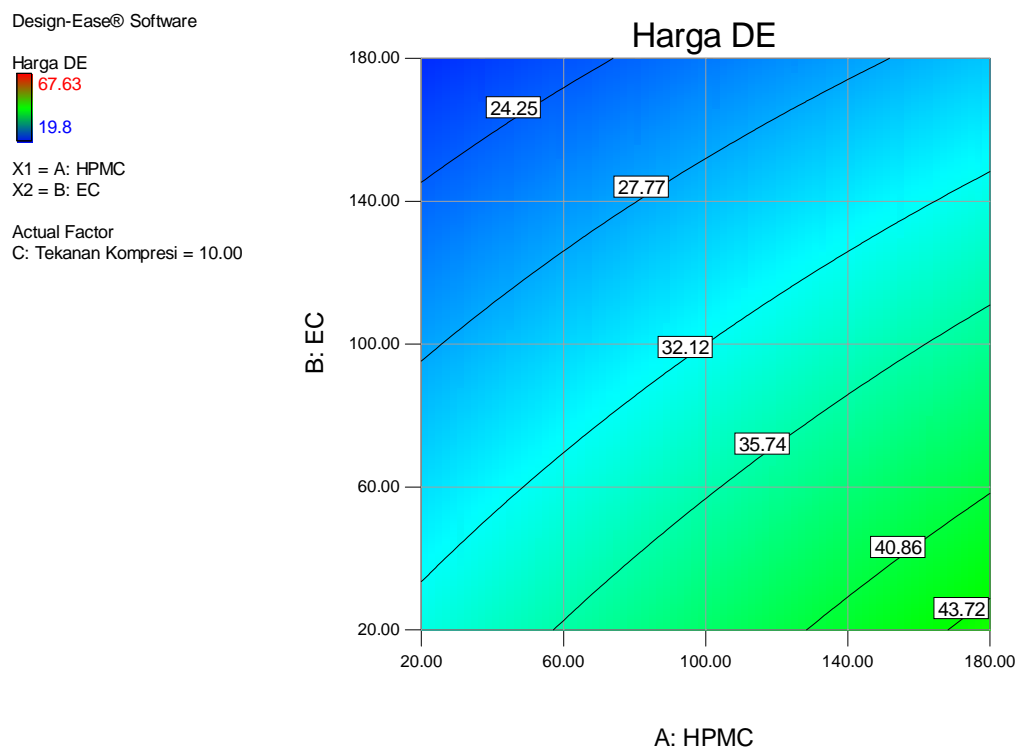
Berdasarkan hasil perhitungan optimasi pada gambar 9, nampak bahwa terjadi interaksi negatif HPMC dengan EC, berarti kombinasi keduanya dapat menurunkan

harga DE. Tekanan kompresi berinteraksi negatif dengan HPMC dan berinteraksi sangat positif dengan EC. Kombinasi dua matrik dan tekanan kompresi berinteraksi positif, dengan demikian kombinasi ketiganya memberikan kenaikan harga DE.

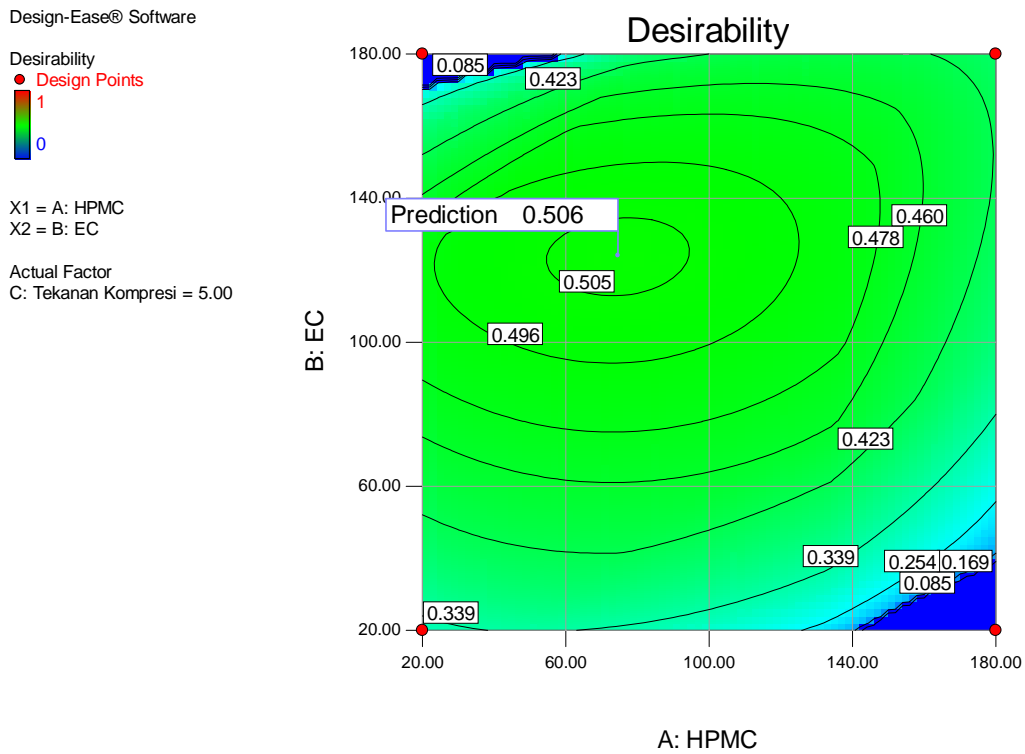
### Hasil Perhitungan Optimasi dengan Desain Factorial

Perhitungan optimasi dari berbagai respon yang telah dilakukan kemudian dilakukan pembobotan maka diperoleh hasil Desirability pada tekanan kompresi 5 sebagaimana terlihat pada gambar 10 sbb:

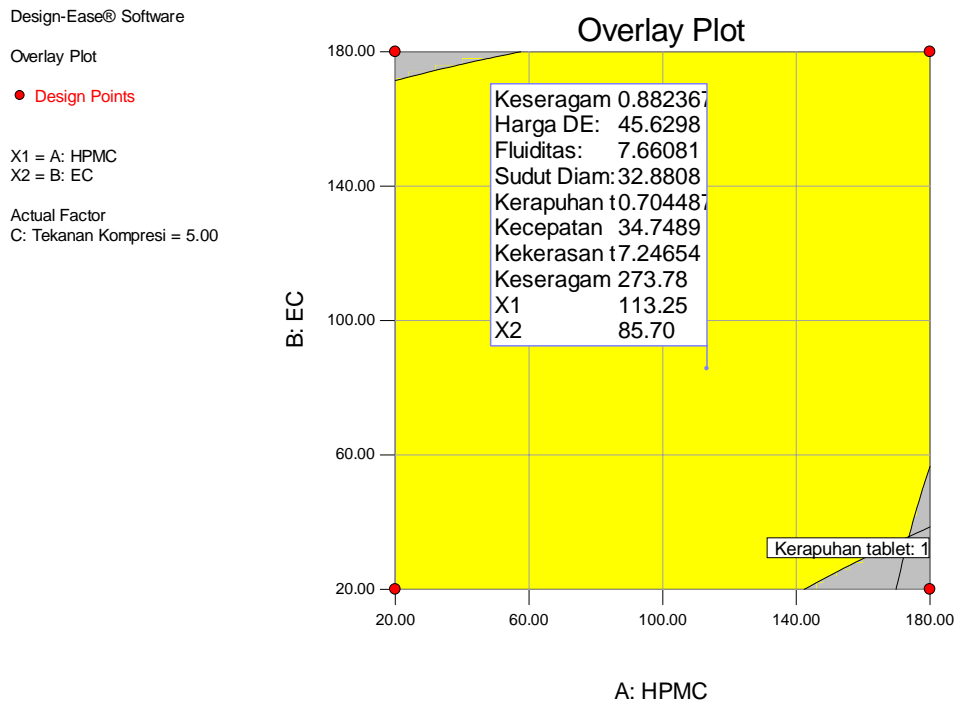
Berdasarkan contour plot maka diketahui nilai *desirability* prediksinya adalah 0.506



Gambar 9. Contour Plot Hubungan HPMC dan EC pada Tekanan Kompresi 10 kg terhadap Kecepatan Pelepasan Teofilin



Gambar 10. Contour Plot Hubungan HPMC, EC pada Tekanan Kompresi 5 kg terhadap Prediksi Nilai-nilai Optimum Masing-masing Respon



Gambar 11. Contour Plot Formula Optimum dari Berbagai Kombinasi HPMC, EC pada Tekanan Kompresi 5 kg

Tabel 5. Hasil Prediksi Optimasi Formula Sediaan Lepas Lambat Teofilin

Faktor	Level	Satuan
A:HPMC	100	mg
B:EC	100	mg
C:Tekanan Kompresi	10	kg
Respon	Prediksi	Satuan
Fluiditas (waktu alir)	8,23	detik
Sudut Diam	34,25	derajat
Keseragaman bobot (CV)	1,15	%
Kekerasan tablet	10,43	kg
Kerapuhan tablet	0,60	%
Keseragaman kandungan teofilin	272,39	mg
Kecepatan pelepasan	33,10	mg/dt
Harga DE	32,12	%

## SIMPULAN

Berdasarkan perhitungan data-data maka dapat dibuat kesimpulan sebagai berikut.

Kombinasi tekanan kompresi dengan matrik HPMC dan EC dapat mempengaruhi sifat fisik tablet dan pola pelepasan teofilin. Kombinasi ketiganya memberikan interaksi pada masing-masing respon uji. Formula optimum sediaan tablet matrik *sustained release* teofilin berupa area wilayah yang cukup luas, sebagai contoh pada

tekanan kompresi 10 kg, EC 100 mg dan HPMC 100 mg menghasilkan prediksi respon fluiditas, sudut diam, keseragaman bobot (CV), kekerasan, kerapuhan, keseragaman kandungan, kecepatan pelepasan dan harga DE berturut-turut 8,23 dt; 34,25°; 1,15%; 10,43 kg; 0,60 %; 272,39 mg; 33,10 mg/dt dan 32,12 %. Formula 5 merupakan formula yang memenuhi semua persyaratan sifat fisik tablet dan yang menghasilkan kecepatan pelepasan mendekati teori dan pola pelepasan teofilin yang mendekati orde nol.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bayomi, M.A., Al-Suwayeh, S.A., El-Helw, A.M., 2001, *Excipient-Excipient Interaction in the Design of Sustained-Release Theophylline Tablets: In Vitro and In Vivo Evaluation*, Drug Development and Industrial Pharmacy, Marcel Dekker Inc., New York, 27(6), 499 – 506
- Bodmeier, R., Siepmann, J., 1999, Nondegradable Polymer For Drug Delivery, dalam Mathiowitz, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol I, A Wiley – Interscience Publication, Canada, 666 – 672



- Carla Sa´nchez-Lafuente, Sandra Furlanetto, Mercedes Ferna´ndez-Are´valo, Josefa Alvarez-Fuentes, Antonio M. Rabasco, M. Teresa Faucci, Sergio Pinzauti, and Paola Mura, 2002, Didanosine extended-release matrix tablets: optimization of formulation variables using statistical experimental design, *International Journal of Pharmaceutics*, Elsevier, 237 , 107–118
- Gohel, M.C., and Panchal, M.K., 2002, *Novel Use of Similarity Factors  $f_2$  and  $S_d$  for the Development of Diltiazem HCl Modified-Release Tablets Using a  $3^2$  Factorial Design*, Drug Development and Industrial Pharmacy, Marcel Dekker Inc., New York, 28(1), 77 – 87
- Lapidus, H., and Lordi, N.G., 1969, Drug Release from Compressed Hydrophylic Matrices, *J.Pharm Sci.*,1929-1930.
- Lowman, A., and Peppas, N.A., 1999, Hydrogels, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol I, A Wiley – Interscience Publication, Canada, 405
- Peh, K.K., Wong, C.F., 2000, *Application of Similarity Factor in Development of Controlled-Release Diltiazem Tablet*, Drug Development and Industrial Pharmacy, Marcel Dekker Inc., New York, 26(7), 723 – 730