BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sejalan dengan perkembangan ilmu dan teknologi farmasi, beberapa jenis obat ternyata lebih menguntungkan jika diformulasi dalam bentuk sediaan lepas lambat (Rustamaji dan Suryawati, 2000). Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang digunakan untuk mengidentifikasi sistem penyampaian obat yang didesain untuk mecapai efek terapi yang diperpanjang, pelepasan obat secara kontinyu dalam waktu yang lebih lama setelah pemberian suatu dosis tunggal (Lordi, 1976). Kondisi ini dirasakan menguntungkan bagi pasien karena dengan sekali pemakaian, obat diharapkan bekerja dalam jangka waktu yang lama terutama untuk pengobatan penyakit kronis seperti asma.

Secara umum, keuntungan bentuk sediaan lepas lepas lambat adalah mengurangi frekuensi pemberian, mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah, efek obat lebih seragam, mengurangi iritasi saluran pencernaan, memperkecil efek samping obat serta memberikan kenyamanan pada pasien sehingga dapat meningkatkan keberhasilan terapi.

Penyakit asma merupakan suatu penyakit yang masih banyak dijumpai di masyarakat dan memerlukan pengobatan dalam jangka waktu yang lama. Teofilin merupakan bronkodilator yang biasa digunakan dalam terapi asma. Teofilin bisa digunakan sebagai obat asma sebagai sediaan lepas lambat teofilin (Mutschler, 1991). Rentang terapi optimum teofilin berkisar antara 10-20 ì g/ml.

Pelepasan teofilin dari suatu sediaan lepas lambat dapat diatur dengan menggunakan matriks. Matriks yang ditambahkan dalam penelitian ini yaitu etil selulosa (EC) dan Hidroksietil selulosa (HEC). EC merupakan matriks hidrofob yang bila kontak dengan medium akan membentuk porus sehingga teofilin bisa keluar melalui porus. HEC merupakan matriks hidrofilik yang akan membentuk gel bila kontak dengan cairan medium (Gohel dan Panchal, 2002). Penggunaan kombinasi matriks EC dan HEC diharapkan dapat membentuk sediaan lepas lambat teofilin yang mempunyai sifat fisik optimum dan pola pelepasan teofilin yang mengikuti orde nol.

Dalam penelitian dilakukan optimasi formulasi sediaan lepas lambat tablet teofilin dengan metode *simplex lattice design*, dalam metode ini akan didapatkan persamaan matematis, yang kemudian dari persamaan tersebut akan didapatkan perbandingan matriks EC dan HEC sehingga didapat formula tablet yang optimum.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan, yaitu :

1. Bagaimana pengaruh masing-masing bahan (EC dan HEC) dan interaksinya terhadap sifat fisik tablet teofilin dan pola pelepasan teofilinnya ?
2. Berapakah perbandingan kedua bahan tersebut yang dapat membentuk sediaan lepas lambat teofilin dengan sifat fisik tablet yang optimum dan pola pelepasan teofilin yang mengikuti orde nol?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

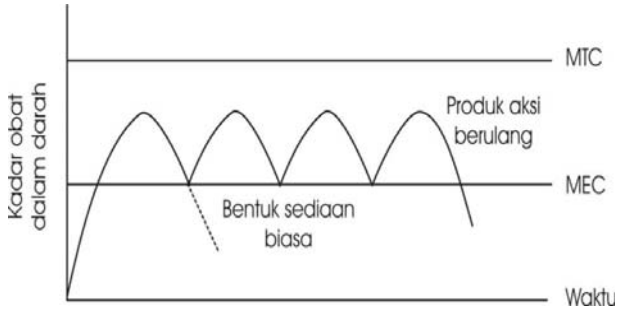
1. Mengetahui pengaruh masing-masing bahan (EC dan HEC) dan interaksinya terhadap sifat fisik tablet teofilin dan pola pelepasan teofilin.
2. Mendapatkan formula sediaan lepas lambat teofilin optimum dengan perbandingan EC dan HEC tertentu yang menghasilkan pola pelepasan teofilin yang mengikuti orde nol.

D. Tinjauan Pustaka

1. Sediaan lepas lambat

Sejalan dengan kemajuan teknologi dan pengetahuan di bidang farmasi telah dilakukan penelitian untuk mengembangkan pembuatan bentuk-bentuk sediaan obat yang lebih praktis penggunaannya, memberikan konsentrasi tertentu zat aktif dalam darah secara cepat sehingga dapat memberikan efek farmakologis yang diinginkan dan keadaan tersebut dapat dipertahankan selama beberapa waktu (Shargel dkk., 2005).

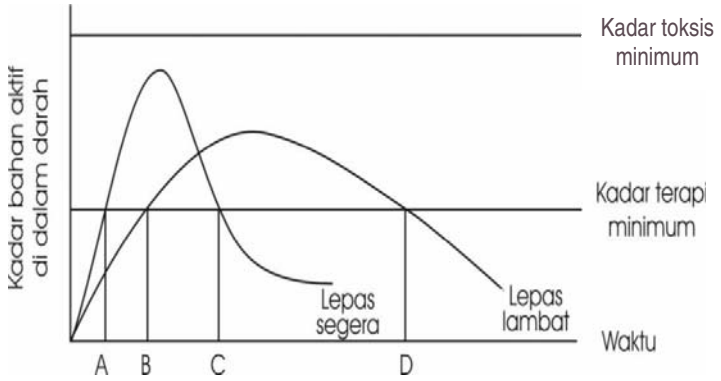
Sebagian besar obat konvensional, seperti tablet, diformulasikan untuk dapat melepaskan zat aktif dengan segera sehingga diperoleh profil absorpsi obat yang cepat dan sempurna. Produk seperti ini tidak dapat mempertahankan konsentrasi terapetik dalam darah untuk waktu yang lama. Cara mengatasi hal ini, biasanya obat banyak diberikan dalam suatu aturan dosis ganda (berulang) untuk memperpanjang aktivitas terapetiknya, seperti yang terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Profil Hubungan Kadar Obat Dalam Darah Terhadap Waktu untuk Bentuk Sediaan Padat Konvensional dan Produk Aksi Berulang (Ansel dkk., 1999)

Frekuensi pemberian obat tersebut sering tidak dipatuhi oleh pasien dengan berbagai alasan sehingga memudahkan terjadinya fluktuasi dan akumulasi obat yang berlebihan. Alternatif bentuk sediaan yang cocok digunakan adalah bentuk sediaan lepas lambat. Bentuk ini dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan. Menurut Simon (2001), tujuan utama formulasi bentuk sediaan lepas lambat adalah untuk memodifikasi profil farmakokinetika bahan aktif sehingga profil efek farmakologisnya (kemanjuran dan keamanan terapi) menjadi lebih baik dan frekuensi penggunaan obat berkurang. Dengan demikian, diharapkan pasien lebih patuh terhadap aturan penggunaan sehingga meningkatkan keberhasilan terapi.

Sediaan lepas lambat dibuat dengan tujuan untuk melepaskan obat secara lambat dan konstan. Diharapkan pula absorpsinya juga akan konstan. Konsekuensi dari pola absorpsi ini, kadar puncak yang dicapai sediaan lepas lambat tidak setinggi sediaan konvensionalnya. Sediaan konvensional jika digambarkan dalam grafik kadar versus waktu akan memberikan gambaran berupa grafik yang cepat menanjak sampai pada kadar puncak, selanjutnya menurun kadarnya (Rustamaji dan Suryawati, 2000).



Gambar 2. Profil Umum Kadar Bahan Aktif di Dalam Darah Setelah Penggunaan Obat Oral (Simon, 2001)

Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat dibandingkan bentuk sediaan konvensional (Ansel dkk., 1999), adalah sebagai berikut :

a. Mengurangi fluktuasi kadar bahan aktif di dalam darah sehingga efek farmakologis lebih stabil.
b. Mengurangi frekuensi pemberian obat.
c. Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien.
d. Mengurangi efek samping yang merugikan.
e. Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan.

Pada penggunaan obat sediaan lepas lambat juga ada sejumlah kerugian (Simon, 1999), antara lain :

a. Biaya pengembangan dan produksi lebih mahal.
b. Kesulitan penanggulangan bila terjadi reaksi alergi atau keracunan obat.
c. Resiko *dose dumping* (pelepasan kandungan zat aktif secara serentak) bila terjadi kegagalan sistem lepas lambat.
d. Tidak semua obat dapat diformulasi menjadi bentuk sediaan lepas lambat.

Sifat-sifat biologis yang mempengaruhi desain bentuk sediaan lepas lambat (Conrad dan Robinson, 1987), adalah :

a. Waktu paruh biologis

   Obat yang memiliki waktu paruh yang panjang, tidak cocok dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat karena efeknya sendiri sudah berkelanjutan.

b. Absorpsi

   Untuk sediaan oral, batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsinya adalah sekitar 0,25/jam dengan asumsi waktu transit di gastrointestinal 10-12 jam.

c. Distribusi

   Obat–obat dengan volume distribusi tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga tidak cocok untuk sediaan lepas lambat.

d. Metabolisme

   Sediaan lepas lambat dapat digunakan pada obat yang dimetabolisme secara luas asalkan kecepatan metabolismenya tidak terlalu tinggi.

e. Indeks terapetik

   Obat–obat dengan indeks terapetik sempit sangat cocok untuk dibuat dalam sediaan lepas lambat.

Faktor fisika–kimia yang mempengaruhi desain bentuk sediaan lepas lambat (Jantzen dan Robinson, 1996), adalah :

a. Ukuran dosis

   Sediaan lepas lambat tidak cocok untuk obat-obat yang memiliki dosis relatif besar.

b. Kelarutan

   Batas minimal kelarutan suatu obat yang diformulasikan dalam suatu sistem lepas lambat adalah 0,1 ì g/ml.

c. Koefisien partisi

Obat-obat dengan koefisien partisi yang rendah akan menghadapi kesulitan untuk melintasi membran sehingga ketersediaan hayatinya jelek.

d. Stabilitas obat

Obat-obat yang tidak stabil di dalam saluran pencernaan tidak cocok untuk diformulasikan dalam sediaan lepas lambat karena akan memberikan gambaran ketersediaan hayati yang rendah.

2. Formulasi sediaan lepas lambat

Desain dan pembuatan tablet lepas lambat umumnya menggunakan sistem polimer atau bahan pembawa lain sebagai pembentuk matriks, penyalut, pembentuk ikatan kimia atau pembentuk ikatan fisika untuk mengendalikan pelepasan bahan aktif (Simon, 2001).

Menurut Simon (2001), teknologi yang sering digunakan dalam formulasi tablet lepas lambat adalah :

a. Sistem matriks

Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat. Bahan aktif didispersikan secara homogen di dalam pembawa. Bahan pembawa yang sering digunakan dapat digolongkan menjadi bahan pembawa tidak larut air bersifat lilin/*wax* dan hidrofilik pembuatan gel. Campuran tersebut kemudian dicetak menjadi tablet.

b. Penyalut

Teknologi penyalut sering digunakan pada bahan aktif berbentuk serbuk, pellet

mengandung bahan aktif atau tablet. Lapisan penyalut ini berfungsi mengendalikan ketersediaan bahan aktif dalam bentuk larutan. Metode yang biasa digunakan adalah metode mikroenkapsulasi, yaitu suatu proses dimana bahan padat, cairan bahkan gas dapat dijadikan kapsul dengan ukuran partikel mikroskopik dengan membentuk salutan *wall* (dinding) disekitar bahan yang akan dijadikan kapsul.

c. Pompa osmotik

Penyalut tablet yang mengandung bahan aktif dengan membran semipermeabel. Membran ini hanya dapat dilalui oleh molekul-molekul air tetapi tidak oleh bahan aktif terlarut. Membran tersebut dilubangi dengan bor laser. Melalui lubang inilah larutan bahan aktif didorong keluar dari tablet bersalut oleh tekanan osmosa yang berasal dari bahan aktif osmosis.

3. Matriks

Matriks digolongkan menjadi 3 karakter (Lachman dkk., 1994), yaitu :

a. Matriks tidak larut, inert

Matriks jenis ini telah digunakan sebagai dasar untuk banyak formulasi di pasaran. Tablet yang dibuat dari bahan–bahan ini didesain untuk tidak pecah dalam saluran cerna. Pelepasan obat tergantung kemampuan medium air untuk melarutkan *channeling agent* sehingga membentuk matriks yang porous dan berkelok-kelok. Partikel obat terlarut dalam medium air dan mengisi porous yang dibentuk *channeling agent*, berdifusi keluar dari matriks. Matriks inert diantaranya adalah polietilen, polivinil klorida, kopolimer metil akrilat–metakrilat, etil selulosa (EC).

b. Matriks tidak larut, terkikis

Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi. Bahan-

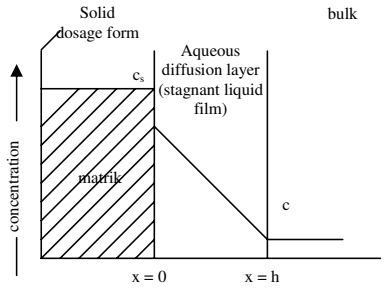
bahan yang termasuk dalam golongan ini adalah asam stearat, stearil alkohol, malam karnauba, dan polietilen glikol.

c. Matriks hidrofilik

Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Matriks hidrofil diantaranya adalah metil selulosa (MC), hidroksietil selulosa (HEC), hidroksipropil metil selulosa (HPMC), natrium karboksi metil selulosa (NaCMC), natrium alginat, xanthan gum dan carbopol. Bila bahan–bahan tersebut kontak dengan air, maka akan berbentuk lapisan matriks terhidrasi. Lapisan ini bagian luarnya akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut.

4. Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu. Selain itu disolusi juga dikatakan sebagai hilangnya kohesi suatu padatan karena aksi dari cairan yang menghasilkan suatu dispersi homogen bentuk ion (dispersi molekuler), sedangkan kecepatan pelarutan atau laju pelarutan adalah kecepatan melarutnya zat kimia atau senyawa obat ke dalam medium tertentu dari suatu padatan (Wagner, 1971 ; Martin dkk., 1993).



Gambar 3. Disolusi Obat dari Suatu Padatan Matriks (Martin dkk., 1993)

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari bentuk sediaan biasanya diklasifikasikan atas 3 kategori (Shargel dkk., 2005), yaitu :

a. Sifat fisikokimia obat

   Sifat-sifat fisikokimia dari obat yang mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi, ukuran partikel serta kekentalan.

b. Formulasi sediaan

   Faktor formulasi yang dapat mempengaruhi laju disolusi diantaranya kecepatan disintegrasi, interaksi obat dengan eksipien, kekerasan dan porositas.

c. Faktor alat uji disolusi dan parameter uji

   Faktor ini sangat dipengaruhi oleh lingkungan selama percobaan yang meliputi kecepatan pengadukan, suhu medium, pH medium dan metode uji yang dipakai.

Secara keseluruhan, kecepatan disolusi dapat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney yang mirip dengan hukum difusi Fick (Shargel dkk., 2005).

Hukum difusi fick secara matematis dinyatakan sebagai berikut :

$$\frac{dW}{dt} = -D\,S\,\frac{dC}{dX} \quad \text{atau} \quad \text{.....(1)}$$

$$J = -D\,\frac{dC}{dX} \quad \text{.....(2)}$$

keterangan :

J = fluks atau jumlah yang larut per satuan waktu melalui satu satuan luas permukaan dengan arah tegak lurus (mg.cm $^{-2}$ det $^{-1}$)

D = tetapan kecepatan difusi (cm -2 det -1)

$\frac{dC}{dX}$ = gradien konsentrasi

Apabila tebal lapisan jenuh = h, maka jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi mencapai pelarut dX = h. Perubahan konsentrasi dC sama dengan

perubahan kadar obat pada lapisan jenuh Cs dan kadar obat yang terlarut dalam pelarut adalah C.

Substitusinya ke dalam persamaan Fick akan memberikan persamaan:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{-DS}{h} (Cs - C) \qquad \text{.....(3)}$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{-DS}{Vh} (Cs - C) \qquad \text{.....(4)}$$

Jika k` = D/h, maka persamaan ini identik dengan persamaan Noyes–whitney (Parrott, 1971) yang secara matematis diungkapkan sebagai berikut :

$$\frac{dW}{dt} = - k` S (Cs - C) \qquad \text{.....(5)}$$

dW/dt = kecepatan disolusi; k` = tetapan kecepatan disolusi; S = luas permukaan total efektif partikel; Cs = konsentrasi obat pada lapisan jenuh; dan C = konsentrasi obat dalam pelarut (Parrott, 1971).

Pada kondisi *sink* jika Cs jauh lebih besar dari C, maka kecepatan pelarutannya menjadi :

$$\frac{dW}{dt} = k` S Cs \qquad \text{.....(6)}$$

Laju pelepasan obat dari matriks seketika (sesaat) pada waktu t didapat adalah sebagai berikut :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left[\frac{D(2A - Cs)Cs}{t} \right]^{1/2} \text{.....(7)}$$

Biasanya A>>Cs, maka persamaan (7) menjadi :

$$Q = (2ADCst)^{1/2} \qquad \text{.....(8)}$$

Persamaan (8) untuk pelepasan suatu obat dari sistem pemberian tipe matriks polimer homogen, menunjukkan jumlah obat yang terlepas adalah sebanding dengan akar kuadrat A (jumlah obat total dalam satuan volume matriks); D, koefisien difusi obat dalam matriks; Cs, kelarutan obat dalam matriks polimer; dan t adalah waktu. (Martin dkk., 1993).

Dengan penyederhanaan, persamaan (8) menjadi :

$$Q = k \cdot t^{1/2} \qquad \text{.....(9)}$$

k adalah tetapan, jika pelepasan obat mengikuti orde nol maka jumlah obat yang dilepaskan terhadap akar waktu memberikan hubungan yang linear.

Higuchi memberikan persamaan pelepasan obat dalam tablet sistem matriks adalah sebagai berikut :

$$Q = DS\left(\frac{P}{\lambda}\right)(A - 0{,}5SP)^{1/2} \bullet t \text{.....(10)}$$

Q adalah jumlah obat yang dilepaskan per satuan luas (cm^2) per satuan waktu t, S adalah kelarutan obat dalam g/cm^3 dalam medium disolusi, A adalah jumlah obat dalam matriks tak larut, P adalah porositas matriks, D adalah koefisien difusi dan ë adalah faktor tortuositas.

Pengungkapan hasil disolusi dapat dilakukan dengan salah satu atau beberapa cara seperti tersebut di bawah ini :

a. Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif yang terlarut dalam medium disolusi. Misalnya t_{20} artinya waktu yang diperlukan agar 20% zat terlarut dalam medium.
b. Jumlah zat aktif yang terlarut dalam medium pada waktu tertentu. Misalnya C_{20} artinya jumlah zat yang terlarut dalam medium pada waktu t = 20 menit.

c. *Dissolution Efficiency* (DE)

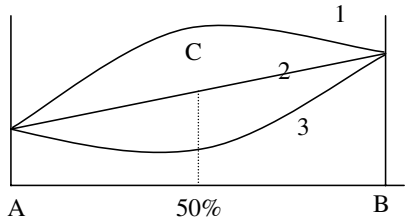
Menurut Khan dan Hayer (1973), yang dimaksud *dissolution efficiency* adalah luas daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu. Penggunaan metode ini mempunyai beberapa keuntungan, antara lain dapat menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan disolusi identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo*. Nilai yang diperoleh tergantung pada bentuk kurva yang merupakan pengutaraan dari kinetika pelarutan suatu zat yang tepat.

5. Optimasi model *simplex lattice design*

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain.

Jika Xi adalah fraksi dari komponen i dalam campuran fraksi maka :

$$0 \bullet Xi \bullet 1 \qquad i = 1,2, \ldots\ldots, q \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(11)$$



Gambar 4. *Simplex Lattice Design* Model Linier

Campuran akan mengandung sedikitnya 1 komponen dan jumlah fraksi semua komponen adalah tetap, ini berarti :

$$X_1 + X_2 + \ldots\ldots\ldots\ldots + Xq = 1 \qquad \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots(12)$$

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinas dari komponen-

komponen dapat dinyatakan oleh interior dan garis batas dari suatu gambar dengan q tiap sudut dan q – 1 dimensi. Semua fraksi dari kombinasi dua campuran dapat dinyatakan sebagai garis lurus.

Jika ada 2 komponen (q = 2), maka akan dinyatakan sebagai satu dimensi yang merupakan gambar garis lurus seperti terlihat pada Gambar 4. Titik A menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, titik B menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, sedangkan garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik C menyatakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B. Kurva 1 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang positif, yaitu masing-masing komponen saling mendukung. Kurva 2 menunjukkan bahwa tidak ada interaksi, yaitu masing-masing komponen tidak saling mempengaruhi, sedangkan kurva 3 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang negatif, yaitu masing-masing komponen saling meniadakan.

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan :

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2 \quad \text{.....(13)}$$

Keterangan :

Y	= respon
X_1 dan X_2	= fraksi dari tiap komponen
β_1 dan β_2	= koefisien regresi dari X_1, X_2, X_3
β_{12}	= koefisien regresi dari interaksi X_1–X_2

Untuk q = 2, maka persamaan (12) berubah menjadi :

$$X_1 + X_2 = 1 \quad \text{..... (14)}$$

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai X_1 ditentukan, maka nilai X_2 dapat dihitung. Setelah semua nilai

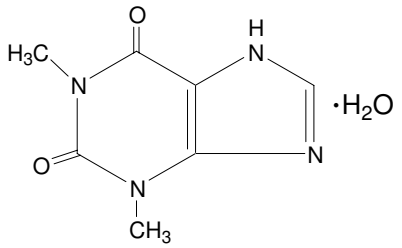
didapatkan, dimasukan ke dalam garis maka akan didapatkan *contour plot* yang diinginkan (Bolton, 1997).

6. Pemerian zat aktif dan matriks

a. Teofilin

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak lebih dari 97% dan tidak lebih dari 102,0% $C_7H_8N_4O_2$, dihitung terhadap zat yang dikeringkan. Berupa serbuk hablur, putih; tidak berbau, rasa pahit; stabil di udara. Sukar larut dalam air, tetapi lebih mudah larut dalam air panas; mudah larut dalam larutan alkali hidroksida dan dalam ammonium hidroksida; agak sukar larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter (Anonim, 1995).

Bentuk sediaan lepas lambat (*modified-release)* teofilin dapat memberikan konsentrasi plasma yang cukup ketika diberikan selama 12 jam. Secara umum, konsentrasi terapetik dalam serum adalah 10–20 ì g/ml. Teofilin dmetabolisme dalam liver menjadi 1,3-dimethyluric acid, 1-methyluric, dan 3-methylxanthin. Waktu paruh ($t_{1/2}$) teofilin untuk orang dewasa sehat adalah 6–12 jam, anak-anak sekitar 1–5 jam, perokok 4–5 jam, bayi 10–45 jam (Parfitt, 1999).



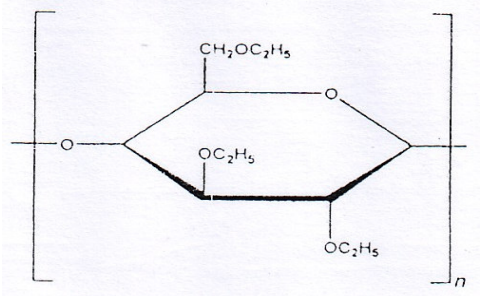
Gambar 5. Struktur Molekul Teofilin (Anonim, 1995)

Teofilin digunakan sebagai bronkodilator dalam pengobatan obstruksi saluran napas yang reversibel seperti asma. Teofilin biasanya diberikan dalam bentuk

anhidrat atau hidrat. Dosis teofilin biasanya dinyatakan sebagai bentuk anhidrat. Untuk sediaan tablet konvensional secara umum diberikan setiap 6–8 jam, tetapi bentuk sediaan *modified-release* umumnya ditujukan untuk mengurangi frekuensi pemberian, khususnya untuk pasien dengan *clearance* yang cepat dan juga untuk mengontrol *nocturnal asthma*. Biasanya dosis bentuk *modified-release* adalah 175 – 500 mg untuk 12 jam (Parfitt, 1999).

b. Etil selulosa

Etil selulosa merupakan polimer rantai panjang dari ô-anhidroglukosa yang tergabung bersama dengan *etil-linkeges*. Nama lain dari etil selulosa adalah aquacoat ECD, aqualon; E462; Ethocel; surelease dan nama kimia cellulose ethyl eter. Rumus molekul $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{12}O_5)_nC_{12}H_{23}O_5$ dan struktur molekul etil selulosa seperti Gambar 6.



Gambar 6. Struktur Molekul Etil Selulosa (Rowe dkk., 2006)

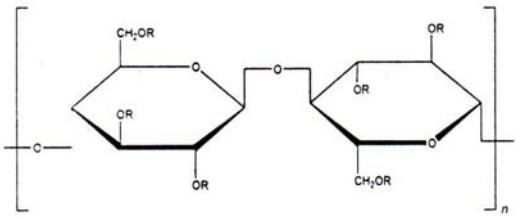
Banyak fungsi dari etil selulosa, yaitu sebagai *coating agent; tablet binder, tablet filler; viscosity-increasing agent.* Sebagai *sustained release*, tablet *coating* digunakan konsentrasi 3,0–20,0 % (Rowe dkk., 2006).

Etil selulosa berbentuk serbuk putih kecoklatan, tidak berbau, tidak berasa dan bersifat mudah mengalir (*free flowing*). Tidak larut dalam air, gliserin dan propilenglikol.

Etil selulosa yang mengandung kurang dari 46,5 % gugus etoksi larut dalam tetrahidrofuran, metil asetat kloroform dan campuran hidrokarbon aromatik dengan alkohol sedangkan etilselulosa yang mengandung 46,5 % atau lebih gugus etoksi larut dalam alkohol, toluena, kloroform, dan etil asetat (Anonim, 1995; Rowe dkk., 2006).

c. Hidroksietil selulosa

Sifat fisika kimia HEC ditentukan oleh kandungan gugus metoksi, hidroksipropil dan berat molekulnya. Sifat pengembangan (*swelling*) dan kelarutan HEC tergantung pada berat molekul, derajat substitusi *cross-linking*, dan *grafting*. Pembentukan lapisan gel adalah hal yang penting untuk pelepasan obat dari sistem HEC. Pada keadaan awal HEC berbentuk seperti kaca (*glassy state*), akibat penetrasi air ke dalam sediaan maka terjadi penurunan tegangan HEC. Pada suatu konsentrasi air tertentu maka polimer mengalami transisi dari *glassy state* menjadi *rubbery state* sehingga terjadi peningkatan mobilitas cincin makromolekul sehingga koefisien difusi obat lebih besar (Bodmeier dan Siepmenn, 1999).



where R is H or $[—CH_2CH_2O—]_m H$

Gambar 7. Struktur Molekul Hidroksietil Selulosa (Rowe dkk., 2006)

E. Hipotesis

1. Masing-masing bahan (EC dan HEC) dan interaksinya diduga berpengaruh terhadap sifat fisik tablet teofilin dan pola pelepasan teofilin.

2. Kombinasi EC dan HEC pada nilai perbandingan tertentu diduga dapat membentuk sediaan lepas lambat teofilin dengan sifat fisik tablet yang optimum dan pola pelepasan teofilin yang mengikuti orde nol.