

**OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN
DENGAN KOMBINASI Matrik ETILSELULOSA 22 cP DAN
HIDROKSIPROPIL METILCELULOSA**

SKRIPSI



Oleh:

DITA MARINA LUPITANINGRUM

K100060035

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit asma merupakan salah satu penyakit yang masih banyak dijumpai di masyarakat baik ringan maupun yang kronis (menahun). Sudah banyak sediaan obat asma dibuat baik yang berbentuk sediaan padat (tablet), cair (injeksi), dan aerosol (inhaler). Namun demikian sebagian besar sediaan berupa sediaan konvensional yakni dosis pemakaian yang berkali-kali dalam sehari. Senyawa teofilin merupakan salah satu obat yang diperlukan pada serangan asma yang berlangsung lama dan merupakan salah satu bronkodilator yang paling efektif (Sunaryo, 1995).

Pemberian obat secara berulang sering menyebabkan pola pelepasan obat yang tidak terkontrol sehingga kurva konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu tidak seperti kurva yang dihasilkan pada sediaan lepas lambat (Collet *and* Moreton, 2002). Bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) atau lepas terkontrol (*controlled release*) dirasa lebih cocok dibandingkan bentuk sediaan konvensional.

Karakteristik obat yang cocok diformulasikan untuk menjadi produk *sustained release* salah satunya adalah obat yang mempunyai indeks terapeutik sempit. Teofilin memiliki waktu paruh yang relatif pendek dan indeks terapi yang sempit yaitu 10-20 µg/ml. Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak

yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan lepas lambat dapat menjamin kepuasan pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengonsumsi 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: hidrokisprofil metilselulose (HPMC), xanthan gum (XG), sodium-carboxymetilcellulose (NaCMC), guar gum, dan chitosan; telah banyak digunakan dalam berbagai penelitian. Matrik hidrofilik akan mengembang (*swelling*) dan mengalami erosi, kedua proses ini akan mengontrol kecepatan pelepasan obat (Gohel *and* Paschal, 2002).

Pada formulasi tablet, etilselulosa (EC) menghasilkan tablet dengan kerapuhan rendah dan disolusi yang lambat (Dahl, 2006). Pelepasan obat pada tablet *sustained release* dengan etilselulosa sebagai matrik yang bersifat hidrofob berlangsung melalui pori matrik. Terdapat beberapa macam tingkat viskositas pada etilselulosa yaitu 7, 10, 14, 20, 22, 50, dan 100 cP. Menurut penelitian Ahmad dan Souad (2008), tingkat viskositas etilselulosa tersebut juga dapat memberikan efek terhadap kecepatan pelepasan obat yang berhubungan dengan porositas tablet, pelepasan obat akan meningkat secara *minimum* dengan naiknya tingkat viskositas. Pada penggunaan etilselulosa sebagai matrik tanpa kombinasi, meski sudah menunjukkan pola pelepasan yang cukup bagus, namun penurunan kecepatan pelepasan obatnya masih terlalu kuat dan apabila diberikan dengan jumlah yang lebih sedikit maka tidak semua bagian obat terlapisi oleh etilselulosa, sehingga perlu dikombinasi dengan matrik HPMC yang lebih bersifat hidrofil

untuk meningkatkan penetrasi air sehingga pelepasan obatnya tidak akan terlalu lama. Tingginya tingkat viskositas pada HPMC digunakan untuk memperlambat pelepasan obat dari matrik pada sediaan tablet maupun kapsul (Harwood, 2006). Kombinasi dari kedua matrik ini diharapkan akan lebih mampu mengontrol pelepasan obat, sehingga dapat mempertahankan konsentrasi obat dalam jangka waktu yang lebih lama dan tidak fluktuatif, selain itu penggunaan matrik etilselulosa dan HPMC bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi kedua matrik tersebut terhadap sifat fisik tablet dan pola pelepasannya dengan metode *factorial design*.

Dengan demikian, pada penelitian ini akan diteliti kombinasi matrik etilselulosa 22 cP dan HPMC pada jumlah yang berbeda-beda sehingga diperoleh tablet *sustained release* dengan sifat fisik yang baik dan pelepasan yang mengikuti orde nol.

B. Perumusan Masalah

Berdasar latar belakang tersebut diatas, maka dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi matrik etilselulosa 22 cP dan HPMC terhadap sifat fisik tablet *sustained release* teofilin dan bagaimana pola pelepasannya?
2. Pada kombinasi etilselulosa 22 cP dan HPMC dengan perbandingan berapa diperoleh sediaan tablet *sustained release* teofilin yang mempunyai pelepasan

dan sifat fisik yang optimum serta dapat menghasilkan pola pelepasan teofilin dengan mengikuti kinetika reaksi orde nol?

C. Tujuan Penelitian

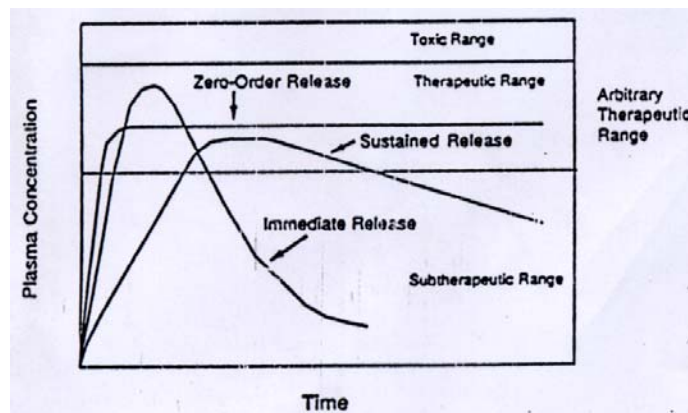
1. Mengetahui pengaruh kombinasi matrik etilselulosa 22 cP dan HPMC terhadap sifat fisik tablet *sustained release* teofilin dan pola pelepasannya.
2. Mendapatkan perbandingan kombinasi etilselulosa 22 cP dan HPMC yang menghasilkan sediaan tablet *sustained release* teofilin yang mempunyai pelepasan dan sifat fisik yang optimum serta menghasilkan pola pelepasan teofilin dengan mengikuti kinetika reaksi orde nol.

D. Tinjauan Pustaka

1. Sediaan Lepas Lambat (*Sustained Release*)

Tujuan dasar terapi pada banyak obat adalah untuk mencapai suatu tingkat mantap dari darah atau jaringan yang secara terapeutis efektif dan tidak toksis untuk suatu periode waktu yang panjang (Lordi, 1986). Beberapa bentuk sediaan padat dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh agar diserap secara cepat seluruhnya. Sebaliknya, produk lain dirancang untuk melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya penganalisisannya lebih lama dan memperpanjang obatnya (Ansel *et al*, 1999). Tipe obat tersebut dikenal dengan tablet atau kapsul *extended release*, *controlled release* (penganalisisan terkendali), *prolonged release* (penganalisisan diperpanjang) atau *sustained release* (penganalisisan diperlambat).

Keterbatasan bentuk sediaan konvensional peroral adalah: melepaskan secara cepat seluruh kandungan dosis setelah diberikan, konsentrasi obat dalam plasma dan di tempat aksi mengalami fluktuasi sehingga tidak mungkin untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik secara konstan di tempat aksi selama waktu pengobatan, fluktuasi konsentrasi obat dapat menimbulkan overdosis atau underdosis jika nilai C_{max} dan C_{min} melewati jendela terapeutik obat, hal ini dapat dilihat pada Gambar 1. Untuk obat dengan $t_{1/2}$ pendek membutuhkan frekuensi pemberian lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam jendela terapeutik, dan frekuensi pemberian obat yang lebih sering dapat menyebabkan pasien lupa sehingga dapat menyebabkan kegagalan terapi (Collet *and* Moreton, 2002).



Gambar 1. Perbedaan Profil Kadar Obat Antara Pelepasan Terkontrol Orde Nol (*Zero-Order Release*), Pelepasan Lambat Orde Satu (*Sustained Release*) dan Pelepasan dari Sediaan Tablet atau Kapsul Konvensional (*Immediate Release*) (Jantzen *and* Robinson, 1996).

Kebanyakan bentuk *sustained release* dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan penganalasan sejumlah obat segera setelah pemakaiannya, secara tepat menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan secara berangsur-angsur dan terus-menerus melepaskan sejumlah obat lainnya untuk

memelihara tingkat pengaruhnya selama periode waktu yang diperpanjang, biasanya 8 sampai 12 jam. Keunggulan tipe bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian unit dosis (Ansel *et al*, 1999).

Tujuan dari teknik pelepasan terkendali untuk membuat bentuk sediaan yang menyenangkan dan dapat menghasilkan pemasukan obat yang stabil. Kelebihan-kelebihannya yaitu:

- a. Berkurangnya fluktuasi obat dalam darah..
- b. Mengurangi frekuensi pemberian obat.
- c. Meningkatkan kepatuhan pasien.
- d. Mampu untuk mengurangi terjadinya efek samping.
- e. Mengurangi biaya perawatan kesehatan (Ansel *et al*, 2005).

Meskipun demikian sediaan lepas lambat memiliki beberapa kelemahan diantaranya adalah:

- a. Biaya produksi lebih mahal dibanding sediaan konvensional.
- b. Adanya *dose dumping* yaitu sejumlah besar obat dari sediaan obat dapat lepas secara cepat.
- c. Sering mempunyai korelasi *in vitro* – *in vivo* yang jelek.
- d. Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna.
- e. Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional.

- f. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar (500 mg) (Ballard, 1978).

Pada umumnya obat-obat yang paling cocok digunakan menjadi produk *sustained release* mempunyai beberapa karakteristik yaitu obat yang memiliki laju absorpsi dan ekskresi sedikit tinggi, obat yang tidak merata diabsorpsi dari saluran cerna, obat yang dosisnya relatif kecil, dan obat yang digunakan untuk mengobati keadaan kronik daripada akut. Obat-obat yang laju absorpsi dan ekskresinya lambat, biasanya sifat kerjanya panjang dan tidak diperlukan perubahan sediaannya menjadi bentuk sediaan aksi diperlama. Obat yang diberikan dalam dosis besar tidak cocok untuk sediaan aksi diperlama, karena unit dosisnya sendiri perlu dijaga supaya kadar obat dalam darah yang bekerja terapeutik tetap konstan dan akan menjadi terlalu besar untuk ditelan pasien. Obat yang diabsorpsi pada laju kecepatan yang berbeda-beda pada saat obat tersebut melalui saluran cerna maka absorpsi obatnya pun akan naik turun, tergantung kedudukan obat dalam saluran cerna dan pada kecepatan gerakannya dalam saluran cerna. Obat-obat untuk keadaan yang akut, umumnya memerlukan pengawasan dosis oleh dokter daripada tergantung pada yang disediakan produk-produk dosis *sustained release* (Ansel *et al*, 2005).

2. Formulasi Sediaan Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat (*modified-release*) menurut Collett *and* Moreton, (2002) dapat diformulasi dalam sistem berikut ini:

- a. Sistem monolitik atau matrik

Dalam sistem ini dapat diklasifikasikan dalam 2 kelompok, yaitu:

- 1) Matrik koloid hidrofilik, partikel obat didispersikan dalam suatu matrik yang larut (*soluble matrix*) dan obat dilepaskan ketika matrik terlarut atau mengembang.
- 2) Matrik lipid atau polimer tidak larut, partikel obat didispersikan dalam suatu matrik yang tidak larut (*insoluble matrix*) dan obat dilepaskan ketika pelarut masuk ke dalam matrik dan melarutkan partikel obat. Pelepasan obat tergantung kemampuan medium air untuk melarutkan *channeling agent* sehingga membentuk matrik yang porous dan berkelok-kelok. Partikel obat terlarut dalam medium air, dan mengisi porous yang dibentuk *channeling agent*, berdifusi keluar dari matriks.

b. Sistem terkontrol membran atau *reservoir*

Dalam sistem ini membran berfungsi sebagai pengontrol kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Agar obat dapat berdifusi keluar maka membran harus bersifat *permeable* terhadap obat misalnya dengan hidrasi air di saluran gastrointestinal, atau obat yang terlarut dalam komponen membran seperti *plasticizer*. Tidak seperti sistem matrik hidrofil, polimer membran tidak bersifat mengembang dan tidak mengalami erosi.

c. Sistem pompa osmotik (*osmotic pump*)

Pelepasan obat dari sistem pompa osmotik dikontrol oleh suatu membran yang mempunyai satu lubang (*hole*). Obat dimasukkan dalam suatu tablet inti yang bersifat larut air dan dapat melarutkan obat ketika kontak dengan air. Tablet inti disalut dengan suatu membran semipermeabel (dapat dilewati air yang masuk

ke dalam tablet inti dan melarutkannya). Ketika tablet inti terlarut maka timbul tekanan hidrostatik dan menekan larutan obat keluar melewati lubang membran.

Salah satu pendekatan yang tidak begitu rumit untuk pembuatan bentuk sediaan penglepasan berkesinambungan meliputi kompresi langsung dari campuran obat, bahan penahan dan bahan penambah untuk membentuk tablet dimana obat dimasukkan dalam suatu inti matrik penahan. Cara lain, campuran obat dan penahan dapat digranulasi sebelum kompresi (Lordi, 1989). Matrik adalah zat pembawa yang didalamnya obat tersuspensi secara merata, zat pembawa ini umumnya akan memperpanjang laju pelepasan obat (Shargel *et al*, 2005).

Polimer hidrofilik sering digunakan sebagai *excipient base* pada tablet dengan sistem matrik. Keefektifan hidrofilik pada tablet dengan sistem matrik berturut-turut berdasarkan pada proses hidrasi dari polimer selulosa, pembentukan gel pada permukaan polimer, erosi tablet dan kemudian pelepasan obat (Ansel *et al*, 2005). Sistem matrik koloid hidrofilik terdiri dari suatu campuran obat dan polimer hidrofilik yang dikempa. Sistem ini mampu mengembang, diikuti oleh erosi bentuk gel dan terdisolusi dalam media air. Pada saat komponen koloid hidrofilik kontak dengan air maka akan membentuk suatu lapisan matrik yang terhidrasi. Lapisan inilah yang mengontrol difusi air selanjutnya ke dalam matrik. Difusi obat melewati lapisan matrik terhidrasi mengontrol kecepatan pelepasan obat. Lapisan matrik terhidrasi bagian luar akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut, kecepatan erosi tergantung dari sifat koloid (Collett *and* Moreton, 2002).

Keuntungan-keuntungan sistem matrik koloid hidofilik antara lain: konsepnya mudah, excipien yang digunakan umumnya murah dan aman, dapat memperpanjang pelepasan obat, mudah tererosi (*erodible*), peralatan dan pembuatannya mudah dengan *direct compression* atau granulasi basah, dan dapat untuk menentukan jenis profil pelepasan obat: orde nol, orde satu dll (Collett and Moreton, 2002).

3. Evaluasi Sifat Fisik Tablet *Sustained Release*

a. Keseragaman bobot tablet

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang 20 tablet, menghitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B pada Tabel 1 (Anonim, 1979) dan harga koefisien variasinya (CV) < 5% (Banker and Anderson, 1989). Penentuan harga koefisien variasi (CV) dapat ditentukan dengan persamaan:

$$CV = \frac{SD}{X} \times 100 \% \dots\dots\dots(1)$$

Tabel 1. Penyimpangan Bobot Rata-Rata Tablet dalam % (Anonim, 1979)

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

b. Kekerasan tablet

Kekerasan adalah parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan, dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan, pemakaian. Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan tablet biasanya 4-8 kg. *Troches* dan tablet *sustained release* dikompresi dengan kekerasan 10-20 kg (Parrott, 1971).

c. Kerapuhan tablet

Parameter lain dari ketahanan tablet dalam melawan pengikisan dan guncangan adalah kerapuhan. Besaran yang dipakai adalah % bobot yang hilang selama pengujian. Alat yang digunakan adalah *abrasive tester*. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi kerapuhan antara lain banyaknya kandungan serbuk (*finer*). Kerapuhan diatas 1% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Banker *et al*, 1986). Perhitungan kerapuhan tablet diungkapkan dengan persamaan berikut ini:

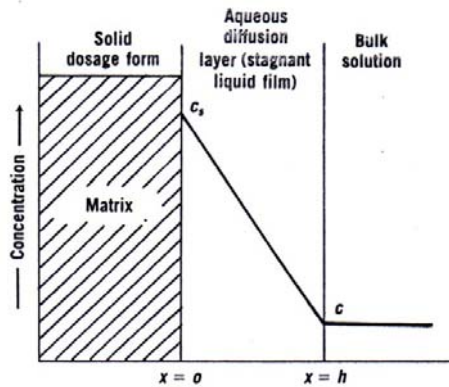
$$\text{Kerapuhan} = \frac{(\text{berat awal} - \text{berat akhir})}{\text{berat awal}} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

4. Disolusi

Dua mekanisme utama yang mengontrol pelepasan obat adalah disolusi bahan aktif dan difusi obat yang terlarut (Collett *and* Moreton, 2002). Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Proses disolusi terjadi dalam dua tahap, pertama terjadi pelepasan molekul obat dari permukaan zat padat penyusunnya ke permukaan cairan yang berbatasan dengan zat padat tersebut, selanjutnya diikuti dengan difusi dari permukaan ke medium. Proses ini dapat dimanipulasi untuk mendesain pelepasan sediaan *controlled release* dengan kecepatan dan profil pelepasan yang diinginkan. Pada umumnya baik pada sistem matrik atau *barrier* membran pada sediaan *controlled release* digunakan untuk memperlambat, menunda dan mengontrol pelepasan obat. Pelepasan pada sistem matrik *controlled release* memberikan profil pelepasan dimana bahan aktif pada sistem tersebut dilepaskan secara terus-menerus pada kecepatan yang lambat sehingga memberikan efek terapeutik dalam jangka waktu yang lama (Wang *and* Sheneis, 2006).

Pada sistem matrik polimer hidrofilik yang bersifat larut air, polimer hidrofilik dicampur dengan obat dan bahan tambahan lain yang kemudian dikempa menjadi tablet, dalam kontak dengan cairan, air akan berpenetrasi kedalam matrik mengubah polimer menjadi elastis, lapisan akan mengembang dan membentuk gel, obat dalam lapisan gel akan larut dan berdifusi keluar matrik.

Pada waktu yang sama, polimer matrik juga akan terlarut (Wang *and* Sheneis, 2006).



Gambar 2. Disolusi Obat dari Suatu Padatan Matriks (Martin *et al*, 1993)

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

Hukum difusi Fick secara matematik dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = - D S \frac{dC}{dX} \quad \text{atau}$$

$$J = - D \frac{dC}{dX} \quad \dots\dots\dots(3)$$

Keterangan : J = fluks atau jumlah obat 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)

dC/dX = gradien konsentrasi

Apabila tebal lapisan jenuh = h, maka jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi mencapai pelarut dX = h. Perubahan konsentrasi dC = perubahan kadar obat pada lapisan jenuh Cs, dan kadar obat yang terlarut dalam pelarut adalah C.

Substitusinya ke dalam persamaan Fick akan memberikan persamaan:

$$dW/dt = \frac{-DS}{h} (C_s - C) \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{-DS}{Vh} (C_s - C) \quad \dots\dots\dots (5)$$

Jika $k' = D/V.h$ (karena masing-masing merupakan tetapan), maka persamaan ini identik dengan persamaan Noyes-Whitney (Parrott, 1971) yang secara matematik diungkapkan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = -k' S (C_s - C) \quad \dots\dots\dots (6)$$

dW/dt = kecepatan disolusi, k' = tetapan kecepatan disolusi, S = luas permukaan total efektif partikel, C_s = konsentrasi obat pada lapisan jenuh, dan C = konsentrasi obat dalam pelarut (Parrott, 1971). Pada kondisi *sink* jika C_s jauh lebih besar dari C , maka kecepatan pelarutannya menjadi:

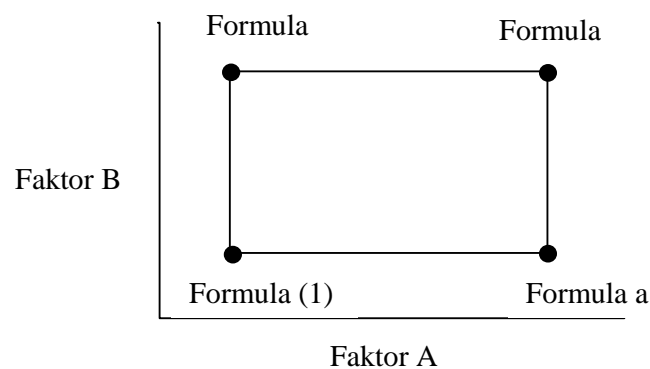
$$\frac{dW}{dt} = -k' S C_s \quad \dots\dots\dots (7)$$

Daya larut dan viskositas matrik polimer merupakan parameter yang dapat dimanipulasi untuk mengubah dan memodifikasi profil dan kecepatan pelepasan pada sistem matrik. Pelepasan obat dari polimer yang kelarutan dengan airnya tinggi seperti PVP maka kecepatan disolusinya akan cepat terjadi, untuk polimer dengan kelarutan rendah seperti HPMC maka pelarutannya akan lebih terkontrol dan kecepatan pelepasannya rendah (Wang *and* Sheneis, 2006).

5. Optimasi Model *Factorial Design*

Factorial design adalah desain eksperimental yang bisa digunakan untuk mengoptimasi baik sesuatu yang bisa bercampur secara fisika, misal: bahan-bahan baik zat aktif maupun eksipien dalam formula, maupun yang secara fisika tidak bisa kontak langsung misal proses pencampuran, tekanan kompresi, lama pengeringan dll. *Factorial design* merupakan desain yang dipilih untuk mengetahui bagaimana efek akibat beberapa faktor dan interaksinya terhadap respon yang dihasilkan (Bolton, 1997).

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. *Factorial design* yang paling sederhana adalah *design* yang didalamnya terdapat dua faktor yang dilakukan pada dua level atas dan rendah. Sering kali untuk mempermudah dalam *eksperimental design* digunakan diagram, pada *design* dengan dua faktor dan dua level menggunakan diagram *square* (Armstrong and James, 1996).



Gambar 3. Factorial Design Model Square (Armstrong and James, 1996)

Factorial design dapat menjadi tehnik baik ketika digunakan untuk analisis yang bervariasi, karena pengukurannya dilakukan secara objektif pada

faktor-faktor yang bervariasi dan dapat pula ditentukan interaksinya (Armstrong and James, 1996).

a. Faktor

Faktor merupakan variabel yang dapat mempengaruhi respon seperti konsentrasi, temperatur, lubrikan, obat, atau diet. Faktor dapat berupa kualitatif ataupun kuantitatif. Faktor kuantitatif ditetapkan dengan angka, seperti contoh faktor konsentrasi dapat ditetapkan dengan nilai 1%, 2%, dan 3%. Contoh untuk faktor kualitatif yang ditetapkan dengan nama antara lain obat, diet, bahan, dan pelarut (Bolton, 1997).

b. Level

Level adalah nilai yang ditetapkan untuk faktor. Contoh level adalah 30⁰ dan 50⁰ untuk faktor temperatur, 0,1 molar dan 0,3 molar untuk faktor konsentrasi dan obat dan placebo untuk faktor pengobatan. Pada *factorial design* perlu ditetapkan level dari faktor meliputi level tinggi dan level rendah (Bolton, 1997).

Pada penelitian ini digunakan dua faktor (EC dan HPMC) dengan dua level (level atas dan level bawah) pada tiap faktor, dengan rumus sbb:

Tabel 2. Penentuan Level dengan Dua Faktor Berdasarkan *Factorial Design*

Kombinasi faktor	EC	HPMC
(1)	-	-
a	+	-
b	-	+
ab	+	+

Keterangan : - faktor pada level bawah, + faktor pada level atas

c. Efek

Efek adalah perubahan respon yang disebabkan oleh variasi level pada faktor. *Main effect* merupakan efek suatu faktor yang diperoleh dari rata-rata level

secara menyeluruh yang dihitung dari rata-rata respon pada level tinggi dikurangi rata-rata respon pada level rendah. Cara mengitung *main effect* untuk desain faktorial yang memiliki dua level dan dua faktor adalah sebagai berikut (Bolton, 1997):

$$\text{Main effect faktor A} = \frac{a - (1) + ab - b}{2} \dots\dots (8)$$

$$\text{Main effect faktor B} = \frac{b - (1) + ab - a}{2} \dots\dots (9)$$

$$\text{Main effect faktor AB} = \frac{(ab - b) - [a - (1)]}{2} \dots\dots (10)$$

d. Interaksi

Interaksi adalah tidak adanya sifat aditifitas dari efek-efek faktor. Interaksi dapat bersifat sinergis atau antagonis. Sinergis artinya hasil interaksi mempunyai efek yang lebih besar dari jumlah efek seluruh faktor. Sebaliknya, antagonis memiliki arti hasil interaksi memiliki efek yang lebih kecil dari jumlah efek seluruh efek faktor (Bolton, 1997).

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan (Armstrong *and* James, 1996):

$$Y = B_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_{12} X_1 X_2 \dots\dots\dots(11)$$

Y = respon

X₁, X₂ = fraksi dari tiap komponen

B₁, B₂ = koefisien regresi dari X₁, X₂

B₁₂ = koefisien regresi dari interaksi X₁-X₂

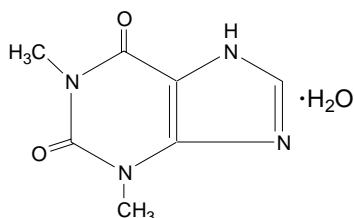
B = rata-rata hasil

Dalam persamaan diatas terdapat B_0 (*intersept*) yang merupakan suatu konstanta dari suatu titik potong (Armstrong *and* James, 1996).

6. Monografi Bahan Aktif dan Bahan Tambahan

a. Teofilin

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat seperti pada Gambar 4. Mengandung tidak kurang dari 97,0% 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).

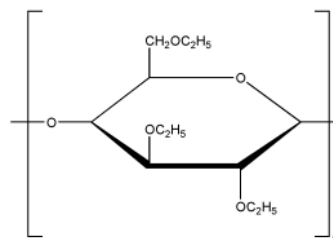


Gambar 4. Struktur Molekul Teofilin (Anonim, 1995)

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 dengan dosis 130-150 mg. Namun, 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). Obat ini memiliki waktu paro dalam plasma darah sekitar 7 jam, secara langsung melemaskan otot polos bronkus dan pembuluh darah pulmoner, jadi bekerja sebagai bronkodilator dan pelemas otot polos. Mekanisme kerjanya kemungkinan disebabkan oleh penghambatan enzim fosfodiesterase, sehingga meningkatkan siklik AMP intrase, mengobati dan mencegah gejala asma secara *in vitro* dan *in vivo* (Tan dan Raharja, 2002; Anonim,2002). Adanya ikatan rangkap terkonjugasi pada teofilin sehingga dapat ditetapkan dengan spektrofotometer UV dengan nilai $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ dalam 0,01 N NaOH 630 pada 275 nm (Auterhoff and Kovar, 2002).

b. Etilselulosa

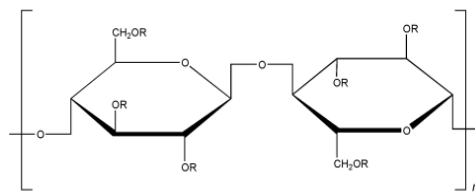


Gambar 5. Struktur Molekul Etilselulosa (Dahl, 2006)

Struktur etilselulosa dapat dilihat pada Gambar 5. Nama lain dari etilselulosa adalah *aquacoat ECD*, *aqualon*, *ethocel*, *surelease*, E462 dan nama kimia *cellulose ethyl ether*. Rumus molekul $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$. Etilselulosa tidak berasa, bersifat mudah mengalir (*free flowing*), dan berwarna putih kecoklatan. Tidak larut dalam air, gliserin dan propilenglikol. Fungsi utama etilselulosa dalam formulasi obat oral adalah sebagai *hydrophobic coating agent* pada tablet dan granul. Lapisan etilselulosa itu digunakan untuk memodifikasi pelepasan obat, untuk menutupi rasa yang tidak enak atau meningkatkan stabilitas

formulasi obat. Formulasi tablet *modified release* dapat menggunakan etilselulosa sebagai matrik. Konsentrasi etilselulosa sebagai matrik pada tablet *sustained release* adalah 3,0-20,0(%) (Dahl, 2006). Formulasi menggunakan etilselulosa dapat menghasilkan tablet yang lebih keras dengan kompresibilitas yang lebih baik dan pelepasan obat yang lambat (Vass, 2008).

c. HPMC



Gambar 6. Struktur Molekul HPMC (Harwood, 2006)

HPMC dengan rumus struktur pada Gambar 6 mempunyai beberapa nama lain antara lain *benecel* MHEC, *methocel*, E464, *hidroxypropil methylcellulose*, *methylcellulose propylene glycol ether*, *methyl hidroxypropyl cellulose* dan *metolose*, sedangkan nama kimianya adalah *cellulose hydroxypropyl methyl ether*. HPMC tidak berbau, tidak berasa, serbuk putih atau putih kekuningan. Dalam produk oral, HPMC digunakan dalam pembuatan tablet sebagai pengikat, *film coating*, dan matrik *extended release*. Tingginya tingkat viskositas dapat digunakan untuk memperlambat pelepasan obat dari matrik pada tingkat konsentrasi 10-80% pada tablet dan kapsul (Harwood, 2006). Pada penelitian ini HPMC yang digunakan adalah metolose 60 SH50, dengan ukuran partikelnya 40-60 μm dan angka 50 yang menunjukkan viskositasnya.

d. Avicel PH-102

Avicel pada penelitian ini digunakan sebagai pengisi. Avicel atau microcrystallin cellulose merupakan selulosa yang terdepolimerasi parsial berwarna putih, tidak berasa, tidak berbau, serbuk kristal yang terdiri atas partikel porous, tidak larut dalam asam encer dan sebagian pelarut organik. Nama lainnya adalah *celek*, cellulose gel, *chelpere*, *emcocel*, *fibrocel* dan *pharmacel* dengan rumus kimia $(C_6H_{10}O_5)_n$ (Galichet, 2006).

e. Magnesium stearat

Fungsi magnesium stearat pada pembuatan tablet maupun kapsul adalah sebagai pelumasan atau pelicin pada konsentrasi 0,25% - 5,0% w/w. Magnesium stearat bersifat hidrofobik dan dimungkinkan dapat menahan pelepasan obat dari sediaan padat. Banyaknya magnesium stearat dan lamanya waktu pencampuran dapat membentuk butiran serbuk yang bersifat hidrofobik (Allen and Lunner, 2006). Magnesium stearat mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 8,5% MgO, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, berupa serbuk halus, putih, licin dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas, praktis tidak larut dalam air, dalam *etanol* (95%) *P*, dan dalam *eter P* (Anonim, 1995).

f. Polivinilpirolidon

Povidone pada pembuatan tablet digunakan sebagai *binder* pada granulasi basah. *Povidone* dapat ditambahkan dalam bentuk kering dan digranulasi dengan menambahkan air, alkohol atau larutan hidroalkoholik. Penambahan *povidone* sebagai *binder* sebanyak 0,5% – 5 % (Kibbe, 2006). Merupakan hasil polimerasi 1-vinilpirolid-2-on. Dalam bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$,

berat molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000 berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis, mudah larut dalam air, etanol (95%) P, kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P (Anonim, 1979).

E. Landasan Teori

Teofilin merupakan obat yang sering digunakan dalam terapi asma. Teofilin mempunyai waktu paruh yang relatif pendek (8,1 jam) dan jendela terapeutik yang sempit (10-20 µg/ml). Formulasi teofilin dalam tablet lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif.

Sifat fisik tablet dan pelepasan obat dari sistem matrik hidrofil dipengaruhi oleh sifat komponen penyusun matrik. HPMC merupakan faktor yang sangat dominan dalam memperlambat kecepatan disolusi teofilin (Siswanto, 2006). Selain HPMC, etilselulosa juga merupakan salah satu matrik yang dapat digunakan dalam tablet *sustained release*. Penelitian Dumiyati (2007) menunjukkan bahwa etilselulosa dapat mengurangi pelepasan obat pada sediaan tablet lepas lambat sehingga pelepasan obat dari matrik etilselulosa mengikuti kinetika orde nol dengan mekanisme kombinasi difusi dan erosi. Sedangkan pada penelitian Suprpto dan Zulkarnain (2002) menunjukkan bahwa kenaikan konsentrasi etilselulosa sampai 10% menyebabkan penurunan kecepatan pelepasan obat, namun penambahan konsentrasi lebih lanjut justru menaikkan kembali pelepasan obat dari matrik. Perlunya etilselulosa dikombinasi dengan

HPMC adalah untuk meningkatkan penetrasi air melewati membran, sebab membran yang hanya dibentuk oleh etilselulosa mempunyai penetrasi air yang kecil sehingga akan terlalu kuat dalam menurunkan kecepatan pelepasan obat, oleh karena itu dikombinasikan dengan HPMC yang bersifat larut air sehingga dapat meningkatkan penetrasi air.

Matrik dalam sediaan lepas lambat berperan sebagai *release controlling agent* yaitu sebagai pengontrol pelepasan bahan aktif pada sediaan (Collet and Moreton, 2002), maka kombinasi etilselulosa dan HPMC diharapkan dapat menghasilkan tablet dengan pelepasan yang lambat sehingga dapat mempertahankan kadar terapeutik obat dalam darah dengan pelepasan kinetika obat mengikuti orde nol dan diperoleh formula tablet *sustained release* teofilin yang baik dilihat dari sifat fisik dan pelepasan obatnya.

F. Hipotesis

1. Semakin banyak jumlah matrik etilselulosa 22 cP dan HPMC dapat menyebabkan penurunan kecepatan pelepasan tablet *sustained release* yang semakin besar dan dapat menghasilkan pola pelepasan yang mengikuti orde nol.
2. Pada kombinasi etilselulosa 22 cP dan HPMC dengan perbandingan tertentu dapat membentuk sediaan tablet *sustained release* teofilin dengan sifat fisik tablet yang optimum sesuai percobaan model *factorial design* dan pola pelepasan obat dengan mengikuti kinetika reaksi orde nol.