

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sebagian besar produk obat konvensional seperti tablet dan kapsul diformulasi untuk melepaskan zat aktif dengan segera sehingga didapat absorpsi sistemik obat yang cepat dan sempurna. Dalam tahun-tahun terakhir ini berbagai modifikasi produk obat telah dikembangkan untuk melepaskan zat aktif pada suatu laju yang terkendali. Berbagai produk obat pelepasan terkendali telah dirancang dengan tujuan terapeutik tertentu yang didasarkan atas sifat fisikokimia, farmakologik dan farmakokinetik obat (Shargel dkk., 2005).

Obat-obat yang penggunaannya secara terus-menerus pada pengobatan penyakit kronis seperti asma, sediaan lepas lambat akan lebih banyak memberikan keuntungan bagi pasien antara lain mengurangi frekuensi pemberian. Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang digunakan untuk mengidentifikasi sistem penyampaian obat yang didesain untuk mencapai efek terapeutik yang diperpanjang, pelepasan obat secara kontinyu dalam waktu yang lebih lama setelah pemberian suatu dosis tunggal (Lordi, 1976).

Penyakit asma merupakan salah satu penyakit yang masih banyak dijumpai di masyarakat baik tingkat ringan maupun yang kronis (menahun). Teofilin merupakan obat yang sering digunakan dalam terapi asma. Teofilin memiliki waktu paruh yang relatif pendek sekitar 5-7 jam dan indeks terapeutik yang sempit yaitu 10-20 µg/ml. Pada penderita asma diperlukan kadar terapi sedikitnya 5-8 µg/ml dan efek toksik

teofilin mulai terlihat pada kadar diatas 15 µg/ml terutama apabila diberikan dalam kombinasi dengan bronkodilator lain (Rustamaji dan Suryawati, 2000). Formulasi teofilin dalam sediaan tablet lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif.

Salah satu pendekatan dalam pembuatan sediaan lepas lambat tablet teofilin adalah menggunakan matriks. Matriks ini berperan sebagai penghalang dan penghambat pelepasan zat aktifnya. Dalam penelitian ini digunakan matriks EC dan HPMC. EC merupakan matriks hidrofob bila kontak dengan cairan medium pelarut akan terbentuk pori-pori sehingga teofilin dapat keluar melalui pori-pori tersebut. HPMC merupakan matriks hidrofilik yang dapat membentuk lapisan hidrogel yang berviskositas tinggi bila kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat (Martodiharjo, 1996). Penggabungan EC dan HPMC diharapkan dapat membentuk sediaan lepas lambat tablet teofilin dengan sifat fisik tablet yang optimum pada perbandingan tertentu dan pola pelepasan teofilin yang mengikuti kinetika orde nol.

Dalam penelitian ini 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 HPMC sehingga didapat formula tablet yang optimum.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

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

C. Tujuan Penelitian

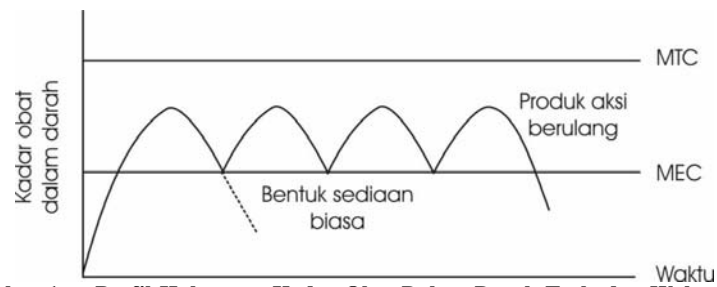
Tujuan dari penelitian ini adalah:

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

D. Tinjauan Pustaka

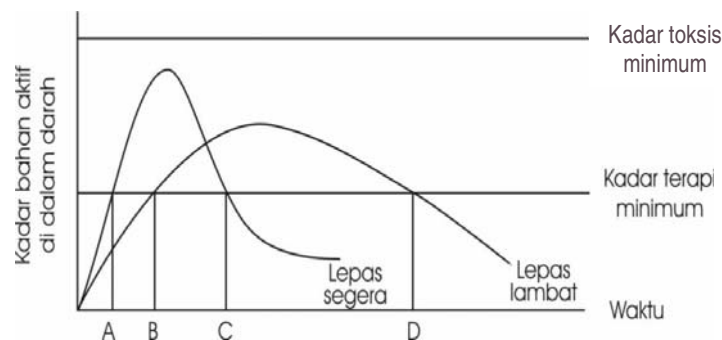
1. Sediaan lepas lambat

Teknologi farmasi berperan dalam formulasi bahan aktif obat menjadi bentuk sediaan farmasi (sediaan obat) yang stabil (secara fisika, kimia, mikrobiologi), memberi bioavailabilitas bahan aktif yang optimum dan memudahkan penanganan. Sebagian besar obat konvensional seperti tablet diformulasikan untuk dapat melepaskan zat aktif obat dengan cepat sehingga menghasilkan profil absorpsi obat yang cepat, tetapi dengan produk obat seperti ini sering kali tidak dapat mempertahankan kadar terapeutik obat dalam darah untuk waktu yang panjang. Untuk mengatasi hal ini biasanya obat banyak diberikan dalam suatu aturan dosis ganda untuk memperpanjang aktivitas terapeutiknya.



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

Sediaan obat lepas lambat melepaskan bahan aktif obat *in vivo* secara diperlambat sehingga bahan aktif obat berada di dalam tubuh dalam waktu yang lebih lama (Simon, 1999). Tujuan utama formulasi bentuk sediaan farmasi 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.



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 adalah (Ansel dkk., 1999) sebagai berikut:

- a. Mengurangi fluktuasi kadar bahan aktif di dalam darah sehingga efek farmakologis lebih stabil.
- b. Efek obat lebih seragam.
- c. Memberikan kenyamanan pada pasien.
- d. Meningkatkan keberhasilan terapi.
- e. Pengobatan berkesinambungan, sehingga dapat dihindari pemakaian pada malam hari.
- f. Mengurangi iritasi saluran pencernaan.
- g. Mampu membuat lebih rendah biaya harian bagi para pasien karena lebih sedikit satuan dosis yang harus digunakan.

Selain keuntungan-keuntungan tersebut sediaan lepas lambat mempunyai beberapa kerugian (Simon, 1999) antara lain:

- a. Kesulitan pengeluaran obat dengan cepat bila terjadi toksisitas gawat atau alergi.
- b. Tidak semua obat dapat diformulasi menjadi bentuk sediaan lepas lambat.
- c. Kemungkinan terjadinya kegagalan sistem lepas lambat sehingga kandungan bahan aktif yang relatif tinggi dilepas sekaligus (*dose dumping*).
- d. Harga obat biasanya lebih mahal karena biaya pengembangan dan produksi yang relatif lebih tinggi.
- e. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis.

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

- a. Absorpsi

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

b. Distribusi

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

c. Metabolisme

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

d. Indeks terapeutik

Obat-obat dengan indeks terapeutik yang sempit memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan.

e. Waktu paruh biologis

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

Faktor fisika kimia yang mempengaruhi desain bentuk sediaan lepas lambat (Jantzen dan Robinson, 1999) 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 $0,1 \mu\text{g/ml}$.

c. Koefisien partisi

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

Tidak semua bahan aktif dapat diformulasi menjadi tablet atau kapsul lepas lambat. Kandungan bahan aktif dari bentuk sediaan lepas lambat biasanya dua kali atau lebih dari sediaan lepas segera. Selain itu, bahan non aktif yang digunakan dalam sediaan lepas lambat biasanya jauh lebih besar jumlahnya daripada yang digunakan untuk bentuk sediaan lepas segera.

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. Penyalutan

Teknologi penyalutan sering digunakan pada bahan aktif berbentuk serbuk, pellet mengandung bahan aktif atau tablet. Lapisan penyalut ini berfungsi mengendalikan ketersediaan bahan aktif dalam bentuk larutan. Penyalutan serbuk

bahan aktif dapat dilakukan dengan metode mikroenkapsulasi, antara lain menggunakan teknik koaservasi atau (pemisahan fase) dengan polimer larut air atau teknik polimerisasi pada antar permukaan antara larutan bahan aktif dalam pelarut organik dan larutan monomer dalam pelarut air.

c. Pompa osmosis

Penyalut tablet yang mengandung bahan aktif dengan membran semipermeabel. Membran ini dapat dilalui hanya 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

Suatu matriks dapat digambarkan sebagai pembawa padat inert yang di dalamnya obat tersuspensi (tercampur) secara merata. Matriks digolongkan menjadi 3 karakter (Lachman dkk., 1994) yaitu:

a. Matriks tidak larut, inert

Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida kopolimer akrilat dan etil selulosa 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 pori-pori dan berkelok-kelok. Partikel obat terlarut dalam medium air dan mengisi pori-pori yang dibentuk *channeling agent*, berdifusi keluar dari matriks.

b. Matriks tidak larut, terkikis

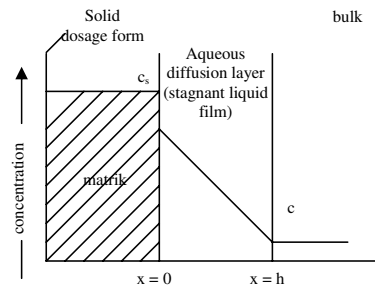
Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi. Bahan-bahan yang termasuk dalam golongan ini adalah asam stearat, stearyl alkohol, malam karnauba dan polietilen glikol.

c. Matriks hidrofilik

Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Matriks hidrofilik diantaranya adalah metil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil metil selulosa, natrium karboksimetil selulosa, natrium alginat, xanthan gum dan karbopol. Bila bahan-bahan tersebut kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks terhidrasi. Lapisan ini bagian luarnya akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut.

4. Disolusi

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971).



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

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). Proses disolusi obat dari suatu matriks ditunjukkan pada Gambar 3.

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:

$$\frac{dW}{dt} = -DS \frac{dC}{dX} \quad \text{atau} \quad \dots\dots\dots(1)$$

$$J = -D \frac{dC}{dX} \quad \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan :

- J = fluks atau jumlah obat yang larut per satuan waktu melalui satu satuan luas permukaan dengan arah tegak lurus ($\text{mg.cm}^{-2} \text{det}^{-1}$).
- D = tetapan kecepatan difusi ($\text{cm}^{-2} \text{det}^{-1}$).
- 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 C_s dan kadar obat yang terlarut dalam pelarut adalah C.

Substitusinya ke dalam persamaan Fick akan memberikan persamaan:

$$dW / dt = \frac{-DS}{h} (C_s - C) \quad \dots\dots\dots(3)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{-DS}{Vh} (C_s - C) \quad \dots\dots\dots(4)$$

Jika $k' = D/h$, maka persamaan ini identik dengan persamaan Noyes-Whitney (Parrott, 1971) yang secara matematis diungkapkan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = -k' S(C_s - C) \quad \dots \dots \dots (5)$$

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:

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

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

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left[\frac{D(2A - C_s) C_s}{t} \right]^{1/2} \quad \dots \dots \dots (7)$$

Biasanya $A \gg C_s$, maka persamaan (7) menjadi:

$$Q = (2ADC_s t)^{1/2} \quad \dots \dots \dots (8)$$

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

Dengan penyederhanaan, persamaan (8) menjadi:

$$Q = k \cdot t^{1/2} \quad \dots \dots \dots (9)$$

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:

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

Q adalah jumlah obat yang dilepaskan per satuan luas (cm²) per satuan waktu t, S adalah kelarutan obat dalam g/cm³ dalam medium disolusi, A adalah jumlah obat dalam matriks tak larut, P adalah porositas matriks, D adalah koefisien difusi dan λ 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 di bawah 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 pengaturan dari kinetika pelarutan suatu zat yang tepat.

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

Formulasi sediaan berkaitan dengan bentuk sediaan, bahan pembantu dan cara pengolahan (*processing*). Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan bahan aktif yang terkandung di dalamnya. Faktor formulasi yang dapat mempengaruhi laju disolusi diantaranya kecepatan disintegrasi, interaksi obat dengan eksipien, kekerasan dan porositas.

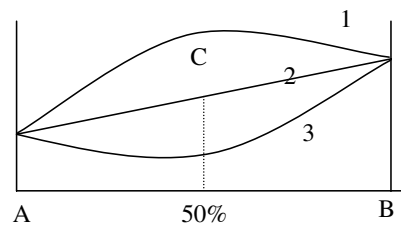
c. Faktor alat uji disolusi dan parameter uji

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

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 X_i adalah fraksi dari komponen i dalam campuran fraksi maka:

$$0 \leq X_i \leq 1 \quad i = 1, 2, \dots, q \quad \dots \dots \dots (11)$$



Gambar 4. Simplex Lattice Design Model Linier

Campuran akan mengandung sedikitnya 1 komponen dan jumlah fraksi semua komponen adalah tetap. Ini berarti:

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q = 1 \quad \dots \dots \dots (12)$$

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinasi 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 dua 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 & 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:

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

Keterangan :

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

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

$$X_1 + X_2 = 1 \quad \dots\dots\dots(14)$$

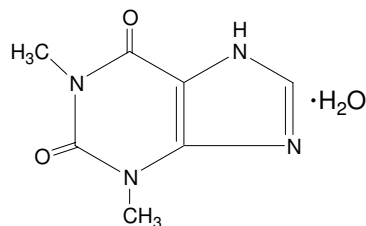
Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai X_1 ditentukan, maka nilai X_2 dapat dihitung. Setelah semua nilai didapatkan dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan *contour plot* yang diinginkan (Bolton, 1997).

6. Pemerian zat aktif dan matriks

a. Teofilin

Teofilin mengandung satu molekul air hidrat atau anhidrat. Mengandung tidak 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).

Bentuk sediaan lepas lambat (*modified-release*) teofilin dapat memberikan konsentrasi plasma yang cukup ketika diberikan selama 12 jam. Secara umum konsentrasi terapeutik dalam serum adalah 10-20 μ g/ml. Teofilin dimetabolisme dalam liver menjadi 1,3 dimethyluric acid, 1-methyluric, dan 3-methylxanthin. Waktu paruh 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).

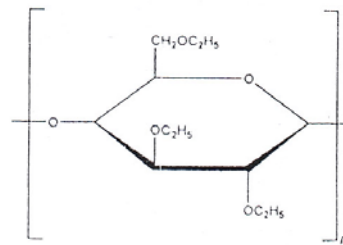


Gambar 5. Struktur Molekul Teofilin (Anonim, 1995)

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 α -anhidroglukosa yang tergabung bersama dengan *etil-linkages*. Nama lain dari etil selulosa adalah aquacoat ECD, aqualon; E462; ethocel; surelease dan nama kimia cellulose ethyl ether. Rumus molekul $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n$ dan struktur molekul etil selulosa seperti pada Gambar 6.



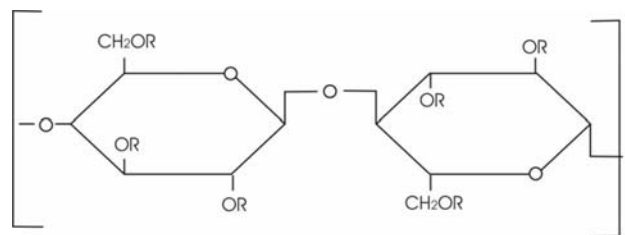
Gambar 6. Struktur Molekul Etil Selulosa (Rowe dkk., 2006)

Banyak fungsi dari etil selulosa yakni 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 metoksi larut dalam tetrahidrofur, metil asetat kloroform dan campuran hidrokarbon aromatik dengan alkohol sedangkan etil selulosa yang mengandung 46,5% atau lebih gugus etoksi larut dalam alkohol, toluene, kloroform dan metil asetat (Anonim, 1995; Rowe dkk., 2006).

c. Hidroksipropil metil selulosa

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



R yaitu H, CH₃, atau CH₃CH(OH)CH₂

Gambar 7. Struktur Molekul HPMC (Rowe dkk., 2006)

E. Hipotesis

1. Masing-masing bahan (EC dan HPMC) dan interaksinya diduga berpengaruh terhadap sifat fisik tablet teofilin dan pola pelepasan teofilinnya.
2. Kombinasi EC dan HPMC pada nilai perbandingan tertentu diduga dapat membentuk sediaan lepas lambat teofilin dengan sifat fisik tablet yang optimum dan pola pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol.