

UJI FISIK FORMULASI TABLET *FLOATING* TEOFILIN DENGAN Matrik HPMC

Dewi rashati*, Siti mursidatur rohmah
Akademi Farmasi Jember
Jl. Pangandaran no 42 Jember 68125
*Email: dewi.rashati@yahoo.com

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the physical properties of theophylline floating tablet formulation with HPMC as matrix. Floating tablets of theophylline is manufactured by direct compression. Composition per tablet formulation consisting of theophylline 270 mg, HPMC, avicel, magnesium stearate, and sodium bicarbonate. The results of data showed average of tablet weight uniformity 501mg, tablet hardness 6,99 kg, tablet friability 0,593%, disintegration time of tablets 738 seconds, floating lag time (FLT) 584,3 seconds and floating duration time (FDT) more than 8 hours. Floating tablet formulation of theophylline resulted in a good physical test.

Keyword: *floating, theophylline, HPMC, tablet*

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) memperkirakan dari 100-150 juta setiap tahun penduduk dunia 180.000 diantaranya merupakan penderita asma. Di Indonesia, asma masuk dalam sepuluh besar penyebab kesakitan dan kematian, dengan jumlah penderita pada tahun 2002 sebanyak 12,5 juta (Anryani, 2012). Obat yang sering digunakan untuk asma adalah golongan agonis beta-2, antikolinergik, xantin dan kortikosteroid sistemik (Meiyanti, 2000). Obat bronkodilator yang banyak digunakan oleh pasien dari golongan xantin adalah teofilin karena efektif, aman dan harganya murah. Tablet yang beredar berupa sediaan konvensional dimana dosis pemakai yang berkali-kali dalam sehari. Teofilin memiliki waktu paruh yang relatif pendek dan indeks terapetik yang sempit yaitu 5 – 20 µg/mL. Pada pemberian teofilin dengan dosis tinggi dapat menyebabkan terjadinya hipotensi, takikardi dan aritmia, stimulasi sistem saraf pusat sehingga diatasi dengan sediaan lepas lambat. Penggunaan sediaan lepas lambat akan memberikan manfaat terapi yang besar terutama untuk bahan aktif dengan jendela terapi yang relatif sempit seperti teofilin (Saraswati, 2009).

Banyak metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat, salah satunya adalah *Floating Drug Delivery System* (FDDS)(Rustamaji, 2000). Sistem *floating* memiliki densitas *bulk* yang lebih rendah

daripada cairan lambung. Sistem *floating* tetap mengapung di dalam lambung tanpa mempengaruhi motilitas dan keadaan dari lambung, sehingga obat dapat dilepaskan pada kecepatan yang diinginkan dari suatu sistem (Hanum, 2011).

HPMC digunakan dalam pembuatan obat pelepasan terkendali untuk menghambat pelepasan zat aktif melalui mekanisme memperlama waktu tinggal obat dalam lambung. Tablet dengan matrik HPMC sebagai sediaan lepas lambat mengapung atau *floating* diharapkan mampu menjadi sediaan tablet yang lebih baik dibandingkan tablet konvensional dengan memenuhi uji fisik tablet dan uji mengapung yang dapat mempengaruhi pelepasan tablet *floating* tersebut.

METODOLOGI PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian Deskriptif eksperimental. Penelitian ini hanya dilakukan pada saat *post test* dengan membandingkan hasil pengamatan sifat fisik sampel yang telah dibuat dari formulasi tablet *floating* menggunakan matrik HPMC.

Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan adalah mesin cetak *rotary single punch*, pencampur bergulir, alat uji kekerasan (*stokes-monsanto hardness tester*), timbangan analitik, *flowability tester*, alat uji waktu hancur (*disintegration tester*), alat uji

kerapuhan (*friability tester*), *stopwatch* (*casio*) dan *beker glass* (*iwaki pyrex*).

Bahan yang digunakan adalah teofilin, Mg-Stearat (Bratacho), Avicel (Bratacho), HPMC, Natrium bikarbonat (Bratacho), Aquadest.

Metode Pembuatan Tablet

Teofilin, HPMC dan avicel dan natrium bikarbonat dicampur pada pencampur bergulir selama 10 menit. Tambahkan Mg-stearat pada pencampur bergulir dan campur selama 2 menit. Campuran serbuk diuji sifat alir kemudian dikempa menggunakan metode kempa langsung. Tablet yang dihasilkan diuji sifat fisik tablet dan kemampuan mengapung/*floating*.

Uji sifat alir serbuk

Timbang 100 gram serbuk dimasukkan kedalam alat pengujian yang berupa corong yang ditutup pada lubang keluarnya. Disaat penutup dibuka, alat pencatat waktu (*stopwatch*) dihidupkan, sampai semua serbuk keluar dari corong. Begitu semua serbuk habis keluar, *stopwatch* dimatikan. Waktu yang diperlukan untuk keluarnya serbuk dicatat sebagai waktu alirnya. Sudut diam dihitung berdasarkan perbandingan antara tinggi kerucut dengan diameter lingkaran yang dibentuk.

Uji Keseragaman bobot

Sebanyak 20 tablet ditimbang satu persatu pada timbangan analitik. Dihitung bobot rata-rata tiap tablet.

Uji Kekerasan tablet

Dilakukan uji kekerasan tablet satu persatu sampai 10 tablet dengan *hardness tester*. Angka yang ditunjukkan pada skala ini

menunjukkan kekerasan tablet yang diukur dengan satuan kg.

Uji Kerapuhan tablet

Bersihkan 20 tablet dari debu yang melekat pada tablet, kemudian ditimbang (a gram). Lalu dimasukkan ke dalam alat *friability tester*. Alat diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm (100 putaran). Setelah itu tablet dikeluarkan dari alat, dibersihkan dari debu, kemudian timbang (b gram).

Uji Waktu hancur tablet

Sebanyak 6 tablet dimasukkan ke dalam *desintegration tester*. Kemudian diletakkan di dalam beker berisi 1 liter air pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Keranjang pada alat *disintegration tester* akan bergerak turun-naik. Catat waktu yang diperlukan sebagai waktu hancur.

Uji kemampuan mengapung tablet

Pengujian kemampuan mengapung tablet teofilin dilakukan dengan memasukkan tablet ke dalam gelas beker 100 mL yang berisi larutan dapar HCl 0,1 N. Dilakukan pengamatan pada waktu awal mengapung (*floating lag time*) dan durasi mengapung tablet (*floating duration time*).

Analisis Data

Data hasil penelitian keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur dan kemampuan mengapung diolah dengan pendekatan secara teoritis serta membandingkan data yang diperoleh dengan penelitian terdahulu.

Tabel 1. Formulasi tablet teofilin

No	Bahan	Khasiat	Formulasi	
			Berat %	Berat (mg)
1.	Teofilin	Bahan aktif	54	270
2.	HPMC	Matrik	18	90
3.	Mg-stearat	Bahan pelincir/ lubrikan	2	10
4.	Natrium bicarbonat	Gas <i>generating agent</i>	12	60
5.	Avicel	Bahan pengisi	14	70
	Jumlah		100 %	500 mg

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil uji kecepatan alir serbuk, didapatkan hasil rata-rata sebesar 8,92 g/s. Kecepatan alir merupakan waktu yang dibutuhkan sejumlah granul/serbuk untuk mengalir dalam suatu alat. Mudah tidaknya aliran serbuk dapat dipengaruhi oleh bentuk serbuk, bobot jenis, keadaan permukaan dan kelembapannya. Kecepatan alir serbuk sangat penting karena berpengaruh pada keseragaman pengisian ruang kompresi dan keseragaman bobot tablet (Voigh, 1995).

Pengujian kecepatan alir serbuk dalam penelitian ini dapat dikategorikan sebagai serbuk yang mudah mengalir (kecepatan alir 4-10 g/s) (Aulton, 1988). Dari hasil pengamatan sudut diam diperoleh 29,53° dengan kategori serbuk mudah mengalir. Uji sudut diam menggambarkan sifat alir serbuk pada waktu mengalami proses pembuatan tablet. Semakin datar kerucut yang dihasilkan, maka sudut kemiringan semakin kecil dan semakin baik sifat aliran serbuk (Voigh, 1995).

Tabel 2. Hasil uji kecepatan alir serbuk dan sudut diam

Replikasi	Kecepatanalir (g/s)	Kriteria kecepatan alir	Sudut diam (°)	Kriteria sudut diam
1	7,69	Baik	29,68	Baik
2	10	Baik	29,24	Baik
3	9,09	Baik	29,68	Baik
Rata-rata	8,92		29,53	
SD	1,163 %		0,254 %	

Hasil uji rata-rata keseragaman bobot tablet sebanyak 3 replikasi yaitu 501 mg. Dari hasil penelitian, uji keseragaman bobot sudah memenuhi pustaka FI edisi III yaitu tidak ada 2 tablet diluar rentang kolom A dan tidak ada 1 tablet pun diluar rentang kolom B. Hasil uji terhadap kekerasan tablet diperoleh hasil bahwa rata-rata kekerasan tablet dari 3

replikasi adalah 6,99 kg. Dari hasil uji terhadap kekerasan tablet diperoleh hasil bahwa tablet sudah memenuhi persyaratan kekerasan tablet 4-8 kg (Ansel, 1989). Matrik HPMC juga berfungsi sebagai pengikat. Semakin tinggi penggunaan HPMC maka semakin tinggi kekerasan pada tablet.

Tabel 3. Hasil evaluasi sifat fisik tablet

Evaluasi Sifat Fisik	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata-Rata
Keseragaman Bobot	500 mg	502 mg	501 mg	501 mg
Kekerasan	7,01 kg	6,96 kg	7,00 kg	6,99 kg ± 0,026
Kerapuhan	0,500%	0,590%	0,690%	0,593 ± 0,095
Waktu Hancur	730 detik	750 detik	736 detik	738 detik ± 0,102
FLT	575 detik	586 detik	592 detik	584,333 ± 8,621
FDT	> 8 jam	> 8 jam	> 8 jam	> 8 jam

Uji kerapuhan menggambarkan kekuatan tablet yang berhubungan dengan kekuatan ikatan partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet. Hasil rata-rata uji kerapuhan tablet didapatkan 0,593%. Dari hasil uji kerapuhan tablet sudah memenuhi syarat monografi 0,5-1% (Lachman dan Lieberman, 1994). Matrik HPMC berperan sebagai pengikat, sehingga dapat memperkecil persentase kerapuhan pada tablet. Menurut penelitian Pratiwi, perbandingan polimer HPMC K4M - *xanthan gum* 3,75:1 dapat menghasilkan kerapuhan 0,47%. Semakin kecil konsentrasi HPMC maka dapat menurunkan kerapuhan pada tablet.

Uji waktu hancur ditentukan untuk mengetahui hancurnya obat dalam tubuh. Hasil pengujian terhadap uji waktu hancur tablet diperoleh rata-rata waktu hancur tablet 12 menit 18 detik. Hasil tersebut sudah memenuhi syarat monografi yaitu untuk waktu hancur tablet konvensional kurang dari 15 menit (FI III, 1979). Menurut penelitian Suprpto dengan matrik Etilselulosa dan HPMC dengan kombinasi matrik HPMC 100 mg dan EC 100 mg memiliki waktu hancur 141 menit. Pada umumnya, tablet lepas lambat tidak boleh cepat hancur akan tetapi harus mengembang. HPMC sangat berpengaruh terhadap waktu hancur karena selama proses pencernaan, cairan gastrointestinal berpenetrasi ke dalam tablet yang menyebabkan terjadinya hidrasi dan peregangan rantai sehingga matrik HPMC dapat mengembang dan membentuk lapisan gel. Lapisan gel tersebut akan mengontrol proses difusi air ke dalam sistem dan proses difusi obat keluar dari sistem. Pada waktu yang lama, lapisan tersebut akan pecah dan larut sehingga air dapat berpenetrasi lebih dalam ke dalam matrik, berubah menjadi lapisan gel yang baru. Proses ini berlangsung terus-menerus hingga seluruh matrik larut. Matrik bentuk gel ini secara efektif dapat menjerat bahan aktif dan memperlambat pelepasannya melalui proses difusi melalui lapisan gel atau erosi matrik gel itu sendiri. Mekanisme HPMC tersebut dapat menyebabkan waktu hancur tablet lebih lama.

Hasil pengujian FLT diperoleh rata-rata 584,3 detik yang telah memenuhi syarat monografi yaitu 25-600 detik. Hasil pengujian terhadap FDT diperoleh rata-rata > 8 jam. Tablet ini diharapkan dapat mengapung dalam lambung

lebih dari 8 jam dan melepaskan obat secara perlahan selama waktu tinggalnya dalam lambung. Peningkatan konsentrasi natrium bicarbonat dapat meningkatkan keluarnya gas karbondioksida (CO₂) sehingga dapat mempercepat pelepasan obat. Peningkatan konsentrasi HPMC dapat membentuk gel yang kuat sehingga dapat memperlambat pelepasan obat. Oleh karena itu, penambahan HPMC sebagai matrik dapat meningkatkan FDT dan penambahan Natrium bicarbonat dapat menurunkan FDT. Dari hasil tersebut maka formulasi tablet teofilin dengan matrik HPMC sebagai sediaan lepas lambat mengapung atau *floating* diharapkan mampu menjadi sediaan tablet yang lebih baik dibandingkan tablet konvensional.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diperoleh kesimpulan bahwa sifat fisik keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur, dan kemampuan mengapung tablet *floating* teofilin dengan matrik HPMC telah memenuhi persyaratan.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian dengan formulasi *floating* teofilin dengan variasi konsentrasi dari matrik HPMC yang berbeda untuk mengetahui batas maksimum matrik HPMC.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Akademi Farmasi Jember dan berbagai pihak yang telah banyak membantu hingga selesainya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anriyani D., Jemadi., Rasmilah. (2012). *Characteristic Of Patients Asthma Bronchial Hospitalizations In Langsa General Hospitals 2009-2012*
- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* Ed. IV. UI Press: Jakarta.
- Aulton, M. E., (1988) *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, Churchill Livingstone Inc, New York,

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1979). *Farmakope Indonesia edisi III*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Hanum, T.I. (2011). *Floating Drug Delivery Systems*. Sumatra Utara.
- Lachman dan Lieberman, H.A. (1994). *Teori dan Praktek Farmasi Industri Ed III, jilid 2*. UI Press: Depok.
- Meiyanti., Julius L.M. (2000). Perkembangan dan pengobatan asma bronkial. *Jurnal Kedokteran Trisakti.*, Vol. 4, No. 3, Jakarta.
- Pratiwi M., Hadisoewignyo L., (2010). *Optimasi formula tablet lepas lambat kaptopril menggunakan metode desain faktorial*: Surabaya
- Rustamaji, S. S. (2000). *Kepentingan Penelitian Ketersediaan Hayati Terhadap Sediaan Lepas Lambat Teofilin*. Bagian Farmakologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Saraswati. (2009). *Formulasi Sediaan Lepas Lambat Teofilin Dengan Matriks Hidroksi Propil Metil Selulosa Dan Avicel PH 102 Dengan Metode Granulasi Basah*, Surakarta.
- Suprpto., Gunawan S., (2007). *Formulasi Sediaan Tablet Matrik Sustained Release Teofilin : Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi Dan Matrik Etilselulosa Dan HPMC Dengan Model Factorial Design*, Surakarta.
- Voight, R. (1995). *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.

Sengaja dikosongkan