

Optimasi Formula Tablet Teofilin Menggunakan *Co-Processed Excipients* Campuran Laktosa dan Avicel

Optimization of Theophylline Tablet Formula Using *Co-Processed Excipients* of Lactose and Avicel

Hayatus Sa`adah, Achmad Fudholi

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Eksipien tablet pada metode kempa langsung harus mempunyai sifat alir dan kompaktilitas yang baik. Peningkatan fungsi eksipien dapat dilakukan dengan *co-processing*, yaitu mengkombinasikan dua atau lebih eksipien dengan proses tertentu. Material *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel dibuat dengan teknik *spray drying* untuk digunakan sebagai *filler-binder* dalam formulasi tablet teofilin. Material *co-processed excipients* yang dihasilkan dievaluasi sifat fisiknya yaitu: distribusi ukuran partikel dan diameter rata-rata, berat jenis, sifat alir, kompaktilitas dan daya serap air. Optimasi terhadap sifat alir, kompaktilitas dan daya serap air dilakukan dengan *simplex lattice design*. Hasil penelitian menunjukkan proporsi campuran laktosa dan avicel yang memenuhi persyaratan sifat fisik serbuk yang optimum ditetapkan dengan perbandingan 1:1 dengan respon waktu alir $8,79 \pm 0,02$ detik, kompaktilitas $5,61 \pm 0,08$ kg dan daya serap $61,30 \pm 0,40$ mg/mnt. *Superimposed contour plot* untuk optimasi formula tablet teofilin menggunakan *co-processed excipients* sebagai *filler-binder* dengan desain faktorial ditetapkan dengan proporsi optimum magnesium stearat dan eksplotab (1:3,74) dengan respon kekerasan $5,54 \pm 0,042$ kg, kerapuhan $0,303 \pm 0,015$ %, waktu hancur $1,83 \pm 0,115$ menit dan DE_{20} $85,66 \pm 0,35$ %.

Kata kunci : tablet teofilin; *co-processed excipients*; laktosa; avicel

Abstract

Tablet excipients in direct compression should have good flowability and compactibility. Improvement of excipients properties may be obtained by co-processing. Co-processing is defined as combining two or more excipients by an appropriate process. Co-processed excipients of lactose and avicel, which were fabricated by spray drying technique, would be used as filler-binder in theophylline tablet formulation. The co-processed excipients were evaluated for their physical properties, i.e; particle size distribution, average diameter, density, flowability, compactibility and water absorption. Simplex lattice design was used for optimizing flowability, compactibility and water absorption of co-processed excipients. The results showed that proportion of lactose and avicel with optimum physical properties was determined by the ratio 1:1 with a response of flowability was 8.79 ± 0.02 seconds, compactibility was 5.61 ± 0.08 kg and water absorption was 61.30 ± 0.40 mg/min. Superimposed contour plot of theophylline tablet formulation using co-processed excipients as filler-binder by factorial design was determined by the optimum proportion of magnesium stearate and eksplotab (1:3.74) with the response of hardness was 5.54 ± 0.042 kg, friability was $0.303 \pm 0.015\%$, disintegration time was 1.83 ± 0.115 minutes and DE_{20} was $85.66 \pm 0.35\%$.

Key words: theophylline tablets; *co-processed excipients*; lactose; avicel

Pendahuluan

Metode kempa langsung menjadi metode pilihan dalam pembuatan sediaan tablet karena prosesnya yang lebih efisien dibandingkan metode lain. Survey pada tahun 1992 tentang pemilihan metode pembuatan tablet oleh industri farmasi menunjukkan bahwa 41,5% memilih metode kempa langsung, 41,5% memilih metode granulasi basah dan kempa langsung dan hanya 17,2% yang tidak memilih metode kempa langsung (Nachaegari & Bansal, 2004). Selain faktor efisiensi, metode kempa langsung juga mempunyai keuntungan dalam mengeliminasi efek panas dan lembab.

Kelemahan metode kempa langsung adalah bahan penyusun tablet yang mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang jelek tidak dapat dibuat tablet dengan metode ini. Sifat alir menentukan apakah suatu serbuk mempunyai kemampuan mengalir ke dalam ruang cetak (*die*) sehingga dapat menjamin keseragaman pengisian, dan kompresibilitas akan menentukan apakah suatu serbuk dapat dikempa dan membentuk massa yang kompak. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan kombinasi eksipien yang disiapkan dengan *co-processing* sehingga campuran tersebut diharapkan akan mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang lebih baik dibandingkan komponen tunggalnya.

Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak digunakan dalam formulasi tablet. Laktosa menunjukkan stabilitas yang baik dalam kombinasinya dengan hampir seluruh bahan obat dan dari sisi ekonomi laktosa relatif murah namun laktosa tidak digunakan dalam kempa langsung tanpa dimodifikasi terlebih dahulu. Avicel merupakan eksipien yang sering digunakan dalam pembuatan tablet. Sifat kompresibilitasnya yang baik mampu menghasilkan tablet yang keras dengan sedikit tekanan. Sifat alirnya yang kurang baik dan harganya yang relatif mahal membuat avicel jarang digunakan sebagai bahan pengisi tunggal (Limwong *et al.*, 2004).

Teofilin adalah suatu metilsantin yang awalnya ditemukan pada teh dan mulai diisolasi pada akhir abad ke-19. Sampai saat ini teofilin atau bentuk larutan garam etilen diaminy (aminofilin) masih menjadi terapi standar untuk asma. Keunggulan utama pemakaian teofilin

adalah efek samping toksiknya sudah dikenali, sehingga bisa segera diantisipasi. Dosis pemeliharaan untuk teofilin *non-sustained release* adalah 200-300 mg 3-4 kali sehari atau 200-400 mg 2 kali sehari untuk sediaan *sustained released* (Barnes, 2006). Tablet teofilin memerlukan bahan obat yang cukup besar dalam sediaannya yaitu $\geq 50\%$, sehingga dalam penelitian ini teofilin dijadikan sebagai model obat dalam optimasi formula menggunakan *co-processed excipients* sebagai *filler-binder* dengan kandungan bahan aktif yang besar dalam sediaan tablet.

Berdasarkan hal tersebut penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh *co-processing* terhadap sifat fisik campuran laktosa dan avicel yang dilakukan dengan metode *spray-drying*. Selain itu, penelitian ini juga dilakukan untuk mengetahui proporsi laktosa dan avicel yang dapat menghasilkan *co-processed excipients* yang memenuhi persyaratan sifat fisik serbuk yang optimum. Selanjutnya *co-processed excipients* yang dihasilkan tersebut digunakan sebagai *filler-binder* untuk optimasi pembuatan tablet teofilin yang dalam sediaan tablet diperlukan jumlah bahan aktif yang relatif besar. Optimasi pembuatan tablet teofilin dilakukan dengan metode kempa langsung menggunakan magnesium stearat sebagai bahan pelicin dan eksplotab sebagai bahan penghancur.

Metodologi

Rancangan penelitian menggunakan aplikasi *Simplex Lattice Design* dan *Factorial Design 2* komponen (*Design Expert ver 7.11*).

Jalannya Penelitian Pembuatan *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel.

Suspensi *co-processed excipients* 10 % b/v dibuat dengan mensuspensikan 100 g campuran laktosa dan avicel dalam 1000 mL air dengan rancangan proporsi komponen untuk tiap-tiap formula tersaji dalam tabel 1.

Material *Co-processed excipients* dibuat dengan menggunakan alat *spray dryer* yang dioperasikan pada suhu *inlet* 120°C dan *outlet* 60°C dengan tekanan pompa 3 bar. Suspensi dihisap ke dalam alat melalui selang dengan bantuan pompa dan diatomisasi menjadi *droplet* halus melalui *nozzle* berukuran 1 mm. Suspensi dihisap dengan kecepatan 4 mL/menit. Material *co-processed excipients* yang terbentuk diayak dengan ayakan no. 12. (Jacob, *et al.*, 2007)

Pengujian terhadap sifat fisik material co-processed excipients Ukuran Partikel

Lima puluh gram material *co-processed excipients* ditimbang dan dimasukkan ke dalam ayakan yang disusun bertingkat mulai dari ayakan no. 12, 14, 16, 18, 20, 30, 45, 70, 100 dan penampung. Pengayakan dilakukan dengan *sieving machine* dengan kecepatan 20 rpm selama 15 menit. Serbuk yang melewati ayakan no. 100 ditetapkan sebagai jumlah *fines*. Bobot serbuk yang tertinggal pada setiap nomor ayakan ditimbang dan dihitung diameter rata-ratanya.

Berat jenis

Gelas ukur 100 mL ditimbang, granul dimasukkan ke dalam gelas ukur hingga volumenya mencapai 100 mL lewat tepi gelas ukur. Gelas ukur yang sudah diisi granul tersebut kemudian ditimbang. Berat jenis granul dihitung dengan perbandingan antara selisih gelas ukur yang kosong dengan gelas ukur yang telah diisi granul terhadap volume gelas ukur.

Waktu alir

Serbuk seberat 100 g dituang perlahan-lahan ke dalam corong alat uji waktu alir. Buka tutup corong secara perlahan-lahan biarkan serbuk mengalir keluar. Dicatat waktu yang diperlukan (detik) sampai semua granul melewati corong (Parrot, 1971).

Uji Kompaktibilitas Serbuk.

Punch bawah mesin tablet diatur pada skala 10 mm, sedangkan *punch* atas pada skala 7 mm. Material *co-processed excipients* dimasukkan ke dalam ruang cetakan dan diratakan, kemudian mesin tablet digerakkan secara manual. Tablet yang dihasilkan diukur kekerasannya dengan menggunakan *hardness tester*.

Daya Serap Air.

Alat uji daya serap dihubungkan dengan timbangan elektrik yang bagian atasnya diberi ampul. Posisinya diatur sedemikian rupa sehingga posisi ampul dalam timbangan tidak bersentuhan dengan kalpiler yang disambung ke tempat material *co-processed excipients*. Ampul diisi dengan air hingga permukaannya rata dengan permukaan air yang ada dalam tabung. Kertas saring diletakkan pada tabung, dan di atas kertas saring diletakkan holder untuk serbuk yang akan diuji. Berkurangnya air yang terdapat pada ampul setelah 15 menit dicatat

Pentabletan

Desain optimasi formula tablet teofilin dengan desain faktorial dilakukan dengan menentukan variabel bebas yaitu Magnesium stearat (X_1) dan Eksplotab (X_2) dan menggunakan proporsi optimum material *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel sebagai *filler-binder*.

Massa tablet dicetak dengan berat 400 mg dengan formula seperti pada tabel 2.

Keseragaman bobot tablet

Dua puluh tablet ditimbang satu persatu, dihitung bobot rata-rata tablet, standar deviasi dan koefisien variasinya.

Kekerasan tablet

Sebuah tablet diletakkan vertikal diantara ujung dari penekan putar dari *hardness tester* sehingga tablet tertekan dan pecah. Kekerasan tablet dibaca pada skala disaat tablet pecah dengan satuan kg.

Kerapuhan tablet

Dua puluh tablet dibersihkan dari partikel halus yang kemungkinan menempel, lalu ditimbang (W_0), kemudian dimasukkan ke dalam *abrasive tester* dan diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet diambil dan dibersihkan lagi, kemudian ditimbang (W), dihitung % kehilangan berat tablet.

Waktu hancur tablet,

Enam tablet dimasukkan ke dalam masing-masing tabung pada disintegrator, kemudian alat tersebut dimasukkan ke dalam beaker glass yang berisi air pada suhu 36-38 °C, tabung diturunkan sebanyak 30 kali setiap menit, tablet dinyatakan hancur apabila tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, waktu yang diperlukan untuk tablet hancur dicatat.

Uji Disolusi

Uji disolusi menggunakan Medium dapar fosfat pH 7,2 dengan volume 500,0 mL dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur pada kecepatan 100 rpm dengan jarak pengaduk dayung dari dasar 2,5 cm. Tablet ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu disolusi. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sampel diambil pada menit ke 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 dan 20. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Sampel diukur serapannya pada spektrofotometer pada panjang gelombang 273 nm.

Hasil dan Pembahasan

Sifat fisik co-processed excipients campuran laktosa dan avicel

Uji sifat fisik terhadap material *co-processed excipients* yang dilakukan meliputi diameter dan distribusi ukuran partikel, berat jenis, sifat alir, daya serap dan kompaktibilitas (tabel III).

Tabel I. Proporsi komponen berdasarkan model *Simplex Lattice Design*

Formula	Perbandingan SLD (notasi)		Proporsi sebenarnya	
	Laktosa	Avicel	Laktosa (%)	Avicel (%)
I	1	0	90	10
II	0,5	0,5	50	50
III	0	1	10	90

Tabel II. Formula tablet teofilin

Bahan	Komposisi (mg)			
	(-1)	a	b	ab
Teofilin	200	200	200	200
Mg-stearat	1	4	1	4
SSG	8	8	32	32
Aerosil	0,4	0,4	0,4	0,4
<i>Co-processed excipients</i>	<i>ad 400</i>	<i>ad 400</i>	<i>ad 400</i>	<i>ad 400</i>

Tabel III. Sifat fisik *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel

Parameter	Formula		
	I	II	III
Diameter partikel (μg)	692,9 \pm 15,3	570,0 \pm 13,6	296,2 \pm 43,8
Berat jenis (g/mL)	0,450 \pm 0,0006	0,297 \pm 0,002	0,286 \pm 0,002
Waktu alir (detik/100 g)	5,65 \pm 0,1	8,68 \pm 0,1	26,73 \pm 0,7
Sudut diam ($^{\circ}$)	33,8	34,7 \pm 1	41,2 \pm 1
Daya serap (mg/mnt)	41,8 \pm 1,1	61,9 \pm 1,0	81,7 \pm 2,6
Kompaktibilitas (kg)	12,29 \pm 1,03	5,69 \pm 0,15	4,8 \pm 0,21

Diameter rata-rata partikel *co-processed excipients* antara 296,2 – 692,9 μm . Molekul laktosa yang terlarut dalam air akan berinteraksi dengan molekul avicel yang tidak larut. Semakin kecil konsentrasi laktosa maka akan semakin sedikit juga molekul laktosa yang akan berinteraksi dengan molekul avicel dan demikian sebaliknya jika konsentrasi laktosa semakin besar maka akan lebih banyak interaksi antara laktosa dan avicel sehingga ukuran partikel juga akan semakin besar.

Berat jenis material *co-processed excipients* yang dihasilkan mempunyai nilai yang lebih rendah bila dibandingkan berat jenis laktosa (0,730 g/mL) dan avicel (0,320 g/mL). Pembentukan granul berpori hasil *spray drying*

akan menyebabkan partikel serbuk *co-processed excipients* mempunyai berat jenis yang rendah.

Penentuan formula optimum terhadap sifat fisik material *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel meliputi waktu alir, kompaktibilitas dan daya serap.

Pendekatan *simplex lattice design* terhadap waktu alir, daya serap dan kompaktibilitas material *co-processed excipients* menghasilkan persamaan seperti yang tertera pada tabel IV.

Pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa yang paling berpengaruh meningkatkan sifat alir dan daya serap adalah avicel. Penelitian yang dilakukan Jacob *et al.* (2007) tentang pengembangan *co-processed excipients* dari manitol dan avicel menunjukkan

Tabel IV. Persamaan *simplex lattice design* material *co-processed excipients*

Respon	Persamaan <i>Simplex Lattice Design</i>	t _{hitung}	t _{tabel}
Sifat alir	$Y = 5,65 (A) + 26,73 (B) - 29,82 (A)(B)$	3,024	4,303
Kompaktibilitas	$Y = 12,29 (A) + 4,80 (B) - 11,43 (A)(B)$	-1,89	4,303
Daya serap	$Y = 41,8 (A) + 81,7 (B) + 0,6 (A)(B)$	-2,165	4,303

Tabel V. Formula Optimum Material *Co-processed Excipients*

Bahan	Notasi	Proporsi (%)
Laktosa	0,5	50
Avicel	0,5	50

Tabel VI. Sifat fisik dan disolusi tablet teoflin

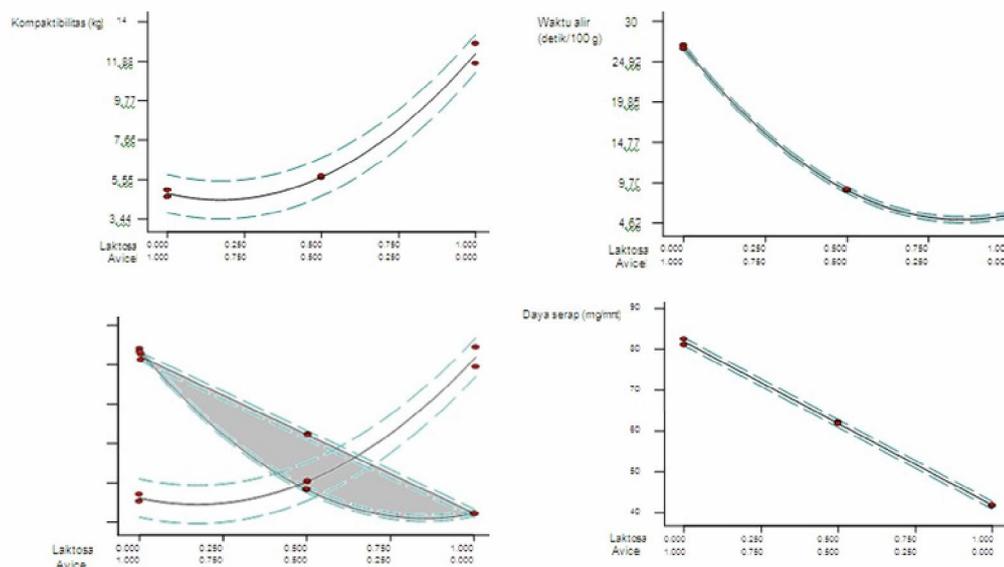
Parameter	Formula			
	(-1)	a	b	ab
Bobot rata-rata (mg)	397,23±0,39	398,10±0,28	398,98±0,32	401,28±0,39
CV (%)	0,54±0,04	0,60±0,23	0,59±0,07	0,62±0,01
Kekerasan (kg)	5,46±0,19	5,61±0,02	5,71±0,09	5,96±0,25
Kerapuhan (%)	0,48±0,01	0,33±0,01	0,26±0,03	0,21
Waktu hancur (menit)	1,20±0,02	1,39±0,01	1,72	2,80±0,07
Kadar (mg)	198,301±1,695	190,331±0,265	194,395±0,874	197,947 ±5,628
DE ₂₀ (%)	91,81±0,45	89,97±0,42	84,47±0,34	74,32±0,29

bahwa semakin besar konsentrasi avicel yang digunakan menyebabkan penurunan sifat alir karena avicel dapat menyerap lembab di sekitarnya sehingga gaya tarik antar partikel menjadi lebih besar dan sifat alirnya menjadi lebih jelek. Avicel mempunyai pengaruh paling besar dalam menaikkan daya serap yang ditunjukkan dengan nilai koefisien b yang lebih besar dari a. Hal tersebut berkaitan dengan sifat avicel yang juga dapat menunjukkan sifat sebagai bahan penghancur. Avicel merupakan partikel yang bersifat porus, yang tersusun dari struktur lubang-lubang kapiler.

Struktur yang porus ini menyebabkan air dapat berpenetrasi ke dalam pori-pori kapiler dan akan memudahkan hancurnya tablet. Laktosa mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap kompaktibilitas. Pada penggunaan laktosa sebagai eksipien tablet, adanya peningkatan konsentrasi laktosa akan menyebabkan peningkatan kekerasan tablet.

Semakin banyaknya proporsi laktosa maka partikel-partikel avicel akan lebih terselubungi oleh partikel laktosa dan luas kontak antar partikel juga semakin besar, akibatnya kemampuan antar partikel untuk saling mengunci menjadi semakin besar dan serbuk menjadi lebih kompaktibel. Interaksi antara laktosa dan avicel berpengaruh dalam meningkatkan sifat alir dan menurunkan kompaktibilitas.

Berdasarkan percobaan yang dilakukan diperoleh persamaan matematis secara *simplex lattice design* yaitu Y_1 (persamaan untuk waktu alir), Y_2 (persamaan untuk kekerasan) dan Y_3 (persamaan untuk kecepatan penyerapan) dan akan didapat grafik *superimposed* yang diperoleh dengan menggabungkan grafik profil masing-masing sifat fisik material *co-processed excipients* yang dioptimasi seperti yang dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Grafik dan profil *super imposed* sifat alir, kompaktibilitas dan daya serap material *co-processed excipients* campuran laktosa dan avicel

Tabel VII. Persamaan *factorial design* tablet teofilin

Respon	Persamaan Simplex Lattice Design	t _{hitung}	t _{tabel}
Kekerasan	$Y = 5,68 + 0,1 (A) + 0,15 (B) + 0,025 (A)(B)$	-6,795	4,303
Kerapuhan	$Y = 0,32 - 0,053 (A) - 0,086 (B) + 0,025 (A)(B)$	0,964	4,303
Waktu hancur	$Y = 1,779 + 0,319 (A) + 0,481 (B) + 0,221 (A)(B)$	0,616	4,303
DE ₂₀	$Y = 85,143 - 2,998 (A) - 5,748 (B) - 2,073 (A)(B)$	0,429	4,303

Tabel VIII. Formula optimum tablet teofilin

Bahan	Notasi	Proporsi (%)
Magnesium Stearat	0,97	0,99
Eksplotab	-0,43	3,71

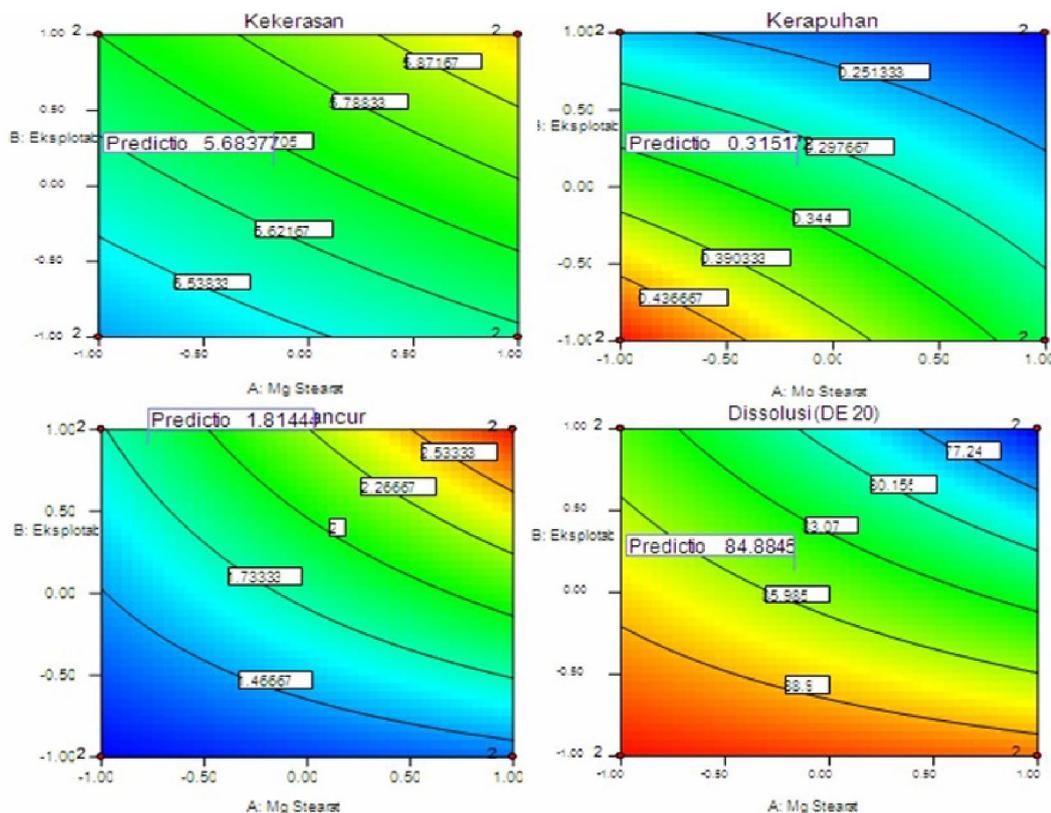
Pada daerah optimum tersebut dipilih satu titik dengan proporsi laktosa dan avicel yang memenuhi parameter yang diinginkan untuk pembuatan tablet teofilin secara cetak langsung. Masing-masing notasi dari tiap komponen ditransformasikan ke dalam % sehingga diperoleh formula optimum untuk *co-processed excipients* yang akan digunakan untuk pembuatan tablet teofilin dan diperoleh komposisi seperti pada tabel V.

Hasil analisis statistik me-nunjukkan bahwa respon waktu alir, kompaktibilitas dan

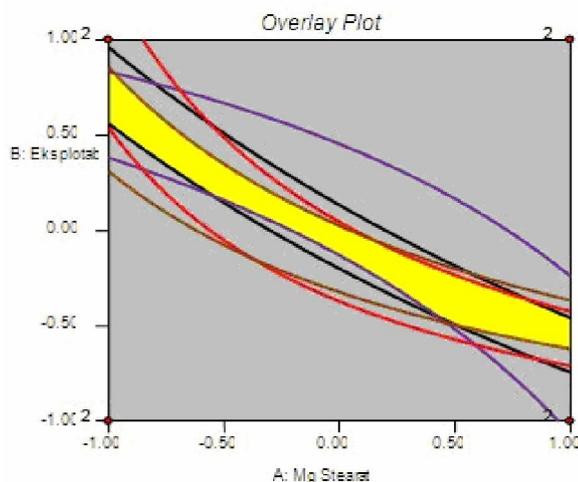
daya serap hasil percobaan tidak berbeda secara signifikan dengan nilai teoritis yang artinya secara statistik verifikasi hasil percobaan ketiga respon dinyatakan valid.

Uji sifat fisik dan disolusi tablet teofilin

Setelah dilakukan pencampuran bahan-bahan yang akan ditablet, dilakukan uji sifat fisik dan disolusi terhadap tablet yang dihasilkan meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, penetapan kadar dan DE₂₀ (Tabel VI).



Gambar 2. *Contour plot* kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan DE₂₀ tablet teofilin



Gambar 3. *Superimposed contour plot*

Optimasi formula tablet teofilin dengan metode faktorial desain dilakukan dengan memilih 4 respon sebagai parameter optimasi yaitu kekerasan (y_1), kerapuhan (y_2), waktu hancur (y_3) dan disolusi (DE₂₀) (y_4). Pendekatan *factorial design* terhadap kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan DE₂₀ menghasilkan persamaan seperti yang tertera pada tabel VII.

Eksplotab mempunyai pengaruh yang sedikit lebih besar daripada magnesium stearat dalam menaikkan kekerasan tablet. Hal ini terjadi karena, eksplotab cenderung bersifat

Majalah Farmasi Indonesia (22)4, 2011

higroskopis yang dapat menarik lembab di sekitarnya dan memperbesar ikatan antar partikel.

Berdasarkan koefisien pada persamaan menunjukkan bahwa kedua komponen baik magnesium stearat maupun eksplotab dapat menurunkan kerapuhan tablet dimana eksplotab mempunyai pengaruh yang lebih besar daripada magnesium stearat dalam menurunkan kerapuhan tablet. Hal ini mungkin disebabkan karena pengaruh kekerasan tablet dimana tablet yang mempunyai kekerasan lebih tinggi mempunyai tingkat kerapuhan yang lebih rendah. Interaksi antara magnesium stearat dan eksplotab berpengaruh menaikkan kerapuhan tablet.

Kedua komponen baik magnesium stearat maupun eksplotab dapat menaikkan waktu hancur tablet dimana eksplotab mempunyai pengaruh yang lebih besar daripada magnesium stearat dalam memperlama waktu hancur tablet. Hal ini disebabkan karena pada penambahan kadar eksplotab yang lebih besar akan terbentuk suatu lapisan gel yang tebal akibat dari proses pengembangan, sehingga akan menghambat penetrasi cairan ke dalam matriks dan akibatnya waktu hancurnya akan semakin lama. Interaksi antara magnesium stearat dan eksplotab juga berpengaruh menaikkan waktu hancur tablet, walaupun pengaruhnya lebih kecil dibandingkan magnesium stearat dan eksplotab.

Pada respon disolusi kedua komponen baik magnesium stearat maupun eksplotab berpengaruh menurunkan DE_{20} tablet dimana eksplotab mempunyai pengaruh yang lebih besar daripada magnesium stearat dalam menurunkan DE_{20} tablet. Hal ini disebabkan karena pada penambahan kadar eksplotab yang lebih besar juga akan terbentuk suatu lapisan gel yang tebal akibat dari proses pengembangan, sehingga akan menghambat penetrasi cairan ke dalam matriks dan akibatnya waktu hancurnya akan semakin lama dan mengakibatkan hambatan pada pelarutan obat ke dalam medium dan pelepasan obat menjadi lebih lambat. Interaksi antara magnesium stearat dan eksplotab berpengaruh dalam menurunkan DE_{20} .

Berdasarkan percobaan yang dilakukan diperoleh persamaan matematis secara *factorial design* yaitu Y_1 (persamaan untuk kekerasan), Y_2 (persamaan untuk kerapuhan), Y_3 (persamaan untuk waktu hancur) dan Y_4 (persamaan untuk DE_{20}). Dari masing-masing persamaan akan didapat grafik *superimposed* (gambar 3) yang diperoleh dengan menggabungkan profil *contour plot* masing-masing sifat fisik tablet teofilin yang dioptimasi seperti yang dilihat pada gambar 2.

Daerah berwarna kuning menggambarkan daerah optimum tablet teofilin dengan respon yang diinginkan. Pada daerah optimum tersebut dipilih satu titik dengan magnesium stearat dan eksplotab yang memenuhi parameter yang diinginkan untuk pembuatan tablet teofilin. Masing-masing notasi dari tiap komponen ditransformasikan ke dalam % sehingga diperoleh formula optimum untuk pembuatan tablet teofilin dan diperoleh komposisi seperti pada tabel VIII.

Hasil analisis statistik tersebut menunjukkan bahwa respon kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi (DE_{20}) hasil percobaan tidak berbeda secara signifikan dengan nilai teoritis yang artinya secara statistik verifikasi hasil percobaan ketiga respon dinyatakan valid.

Kesimpulan

Material *co-processed excipients* yang dihasilkan dari *co-processing* terhadap campuran laktosa dan avicel dengan metode *spray drying* menghasilkan material dengan sifat alir dan kompaktilitas yang baik dengan proporsi optimum laktosa dan avicel ditetapkan pada perbandingan 1:1 dengan respon waktu alir $8,79 \pm 0,02$ detik, kompaktilitas $5,61 \pm 0,08$ kg dan daya serap $61,30 \pm 0,40$ mg/mnt.

Proporsi optimum kombinasi magnesium stearat dan eksplotab untuk menghasilkan tablet teofilin yang memenuhi persyaratan fisik tablet menggunakan *co-processed excipients* sebagai *filler-binder* ditetapkan pada perbandingan 0,99:3,71% dengan respon kekerasan $5,54 \pm 0,042$ kg, kerapuhan $0,303 \pm 0,015$ %, waktu hancur $1,83 \pm 0,115$ menit dan DE_{20} $85,66 \pm 0,35$ %.

Daftar Pustaka

- Avachat, A. and Ahire V.J., 2007, Characterization and Evaluation of Spray Dried Co-Processed Excipients and Their Application in Solid Dosage Form, *Indian J.Pharm.Sci.*, 69(1):85-90, <http://www.ijpsonline.com>,
- Bolton, S., 1997, *Pharmaceutical Statistic : Practical and Clinical Application*, 2nd ed, Marcell Dekker Inc., New York, 591-610, 1025-1038.
- Gohel, M.C, and Jogani, P.D., 2005, A Review of Co-processed Directly Compressible Excipient, *J Pharm Pharmaceut Sci.*, 8 (1), 76-93
- Jacob, S., Shirwaikar A.A., Joseph, A., dan Skirnivasan K.K., 2007, Novel Co-processes Excipients of Mannitol and Microcrystalline Cellulose for Preparing Fast Dissolving Tablets of Glipizide, *Indian J.Pharm.Sci.*, 2007, 69(5)
- Limwong, V., Sutanthavibul, N. and Kulvanich, P., 2004, Spherical Composite Particles of Rice Starch and Microcrystalline Cellulose: A New Co-Processed Excipient for Direct Compression, *AAPS PharmSciTech*, 5 (2), 1-10
- Nachaegari, S.K dan Bansal, A.K., 2004, Co-processed Excipients for Solid Dosage Form, <http://www.pharmstech.com>,

*) Korespondensi : Hayatus Sa`adah
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada
Email : mfi@ugm.ac.id