

**OPTIMASI FORMULA SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN DENGAN  
BAHAN MATRIKS HPMC K4M DAN XANTHAN GUM DENGAN METODE  
SIMPLEX LATTICE DESIGN (SLD)**

**<sup>1</sup>Fajar Kurnia Sari, <sup>2</sup>Mimiek Murukhmihadi, <sup>1</sup>Dewi Ekowati**

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Surakarta

<sup>2</sup> Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

**INTISARI**

Teofilin mempunyai waktu paro eliminasi yang relative pendek (8,1) jam dan mempunyai indeks terapeutik yang sempit yaitu 10-20 µg/mL. Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam kadar puncak tidak fluktuatif. Sifat fisik tablet dan pelepasan obat dari sistem matrik hidrofil dipengaruhi oleh komponen penyusun matriks yaitu: HPMC (*gelling agent*) dan *Xanthan gum* (*free flowing*). Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode/model *simplex lattice design* (SLD) dengan dua komponen yaitu HPMC K4M dan *Xanthan gum*, sehingga didapatkan 3 rancangan formula yaitu : F1 (100% A : 50% B), F2 (50% A : 50% B), F3 (50% A : 100% B). Kekerasan tablet, waktu alir, dan disolusi efisiensi (DE) digunakan sebagai parameter optimasi. Berdasarkan model SLD didapatkan persamaan untuk masing-masing parameter tersebut adalah *normal plot of residual* sehingga formula optimum dapat ditentukan. Hasil penelitian bahwa teofilin yang dikombinasikan bahan matriks HPMC K4M dan Xanthan Gum dapat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet, serta pelepasannya. Proporsi yang menghasilkan sifat fisik tablet dan pelepasan yang maksimum adalah formula yang mengandung 15% HPMC K4M dan 30% Xanthan gum dari bagian obat.

**Kata kunci** : Teofilin, HPMC K4M, Xanthan Gum, Tablet lepas lambat

**ABSTRAK**

Theophylline has a relatively short half-life (8,1 jam) with a narrow therapeutic window is 10-20 µg/mL. sustained release formulation can produce more uniform serum concentrations with less fluctuation in peak trough level. The physical properties of tablet mass and the release profile of drug from hydrophilic matrices are influenced by properties of matrix components, i.e HPMC (*gelling agent*), *Xanthan gum* (*free flowing*). The research was done with simplex lattice design (SLD) by using 2 component, i.e HPMC K4M (A), *Xanthan gum* (B). three formula were obtained that are F1 (100% A : 50 % B), F2 (50% A : 50% B) F3 (50% A : 100% B). the optimization parameters of theophylline sustained-release were flow rate of the tablet mass, the dissolution efficiency of the tablet mass, and the release rate of theophylline. Based on SLD model ; equation, normal plot of residual. By which the optimum formula was determined. The results of the study that combined theophylline matrix material HPMC K4M and *Xanthan Gum* can affect the physical properties of the tablet, as well as deliverance other men. The proportion who produce the physical properties of tablets and maximum release is a formula containing 15% HPMC K4M and *Xanthan gum* 30% of the drug.

**Keyword** : Theophylline, HPMC K4M, *Xanthan gum*, Sustained-release

## PENDAHULUAN

Penyakit asma merupakan salah satu penyakit yang masih banyak dijumpai dimasyarakat baik tingkat ringan maupun tingkat kronis (menahun). Banyak sediaan obat asma dibuat baik yang berbentuk sediaan padat (tablet), cair (injeksi), dan aerosol. Sebagian besar sediaan berupa sediaan konvensional yakni dosis pemakaian yang berkali-kali dalam sehari. Bentuk sediaan lepas lambat (*sustained release*) atau lepas terkontrol (*controlled-release*) lebih cocok dibandingkan bentuk sediaan konvensional (Sunaryo 1995)

Sediaan lepas lambat dirancang supaya pemakaian satu unit dosis tunggal menyajikan pelepasan 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 8-12 jam. Umumnya obat yang dijadikan sebagai sediaan lepas lambat ialah obat yang memiliki laju absorpsi dan ekskresi yang sedikit tinggi, obat yang dosisnya relatif kecil, obat yang tidak merata diabsorpsi dari saluran cerna dan obat yang digunakan untuk mengobati keadaan kronik dari pada akut (Ansel 1998).

Teofilin mempunyai waktu paruh pendek dan indeks terapeutik yang sempit yaitu 10-20 µg/mL. Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam, kadar puncak yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan lepas lambat dapat menjamin pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan asma akut dan obat harus dikonsumsi dalam jangka panjang, sehingga perlu diformulasikan dengan bentuk tablet lepas lambat (Bayomi *et al* 2001).

*Hidroksi-profil metilseulose* (HPMC) merupakan bahan matriks atau bahan pembawa obat pada sediaan lepas lambat (*sustained release*) dan lepas terkontrol (*controlled-release*) untuk obat asma jenis teofilin. *Hidroksi-profil metilseulose* (HMPC) mempunyai sifat sebagai *gelling agent* yaitu sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat. , memberikan kombinasi dengan bahan matriks *Xanthan gum* sangat berpotensi digunakan sebagai pembawa obat karena bersifat *free flowing*, *inert*, dan *biocompatible* (Agus siswanto 2006).

Penelitian ini dilakukan studi optimasi dengan metode *Simplex Lattice Design* untuk mengetahui pengaruh matriks *HPMC K4M* dan *Xanthan Gum* terhadap sifat fisik tablet lepas lambat serta didapat formula tablet lepas lambat teofilin yang optimum. Metode *Simplex Lattice Design* dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan yang

digunakan dalam suatu formula, sehingga diharapkan akan dapat dihasilkan suatu formula yang paling baik (dari campuran tersebut) sesuai kriteria yang ditentukan.

## METODE PENELITIAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah teofilin (*pharmaceutical grade*), HPMC K4M (*pharmaceutical grade*), Mg stearate (*pharmaceutical grade*), Xanthan Gum (*pharmaceutical grade*), laktosa (*pharmaceutical grade*), Aquadest (*pharmaceutical grade*).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat alat gelas, mortir, oven pengering, stamper, ayakan mesh 12 dan 14, neraca analitik, *stopwatch*, *friability tester*, *hardness*

*tester*, *spektrofotometer UV*, mesin tablet *singel punch*, *disolution tester*

### Jalannya penelitian

**Tabel 1. Rancangan formula**

Formula	Teofilin (mg)	HPMC K4M (mg)	Xantan Gum (mg)	Laktosa (mg)	Mg stearate (mg)
1	200	150	75	96	4
2	200	112,5	112,5	96	4
3	200	75	150	96	4

### Uji Sifat Fisik granul

#### Uji kecepatan alir

Uji kecepatan alir dilakukan dengan menimbang sejumlah granul dimasukan kedalam alat penguji yang berupa corong yang ditutup pada lubang keluaranya. Penutup dibuka, lalu stopwatch dihidupkan, sampai semua serbuk keluar dari corong lalu dimatikan.

#### Kadar air

Uji kadar air dilakukan dengan menimbang sejumlah granul kemudian dimasukan kedalam alat penguji.

### Uji Sifat Fisik Tablet

#### Keseragaman bobot

Timbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang menyimpang dari kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya dari kolom B (anonym 1997)

### Kekerasan tablet

Tablet diletakkan pada posisi tegak dilandaskan. Kemudian diatur jarak antara landasan dan buat pegas di atasnya sehingga tablet pada posisi terhempit. Skala diatur kekerasannya pada posisi nol, pengungkit ditekan hingga tablet pecah. Skala yang terbaca menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg.

### Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan medium dapar fosfat dengan pH 7,2 sebanyak 900,0 mL pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Pengaduk diputar dengan kecepatan putaran 100 rpm, kemudian diambil 5,0 mL sampel secara berurutan pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360. Masing-masing sampel dibaca serapannya pada spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum teofilin 270 nm.

### Keseragaman kandungan

10 tablet di hancurkan kemudian ditimbang 500mg sesuai bobot tablet, setelah itu di tambah dengan 50ml dapar fosfat, di ambil 0,2 ml ad 100ml dan dibaca serapannya dalam spektro UV vis.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 2. Hasil uji sifat fisik granul dan tablet teofilin

Pemeriksaan	Formula I	Formula II	Formula III
Waktu alir (detik)	$8,1 \pm 0,8$	$8,0 \pm 0,621$	$6,23 \pm 0,25$
Kadar air (%)	$4,6 \pm 1,04$	$2 \pm 1$	$0,5 \pm 0$
Keseragaman bobot (%)	$0,496 \pm 4,26$	$0,472 \pm 4,14$	$0,498 \pm 3,06$
Kekerasan (Kg)	$9,8 \pm 0,28$	$8,5 \pm 0$	$8,3 \pm 0,57$
Keseragaman kandungan (%)	$100,54 \pm 1,11$	$102,48 \pm 1,33$	$100,00 \pm 1,12$

Berdasarkan hasil penelitian ada perbedaan karakteristik yang didapatkan dari sifat alir dari granul. Hasil pengujian sifat alir granul menunjukkan terjadinya penurunan sifat alir antara formula I dan formula III. Semakin banyak xanthan gum pada suatu formula maka semakin cepat waktu alir suatu granul tersebut.

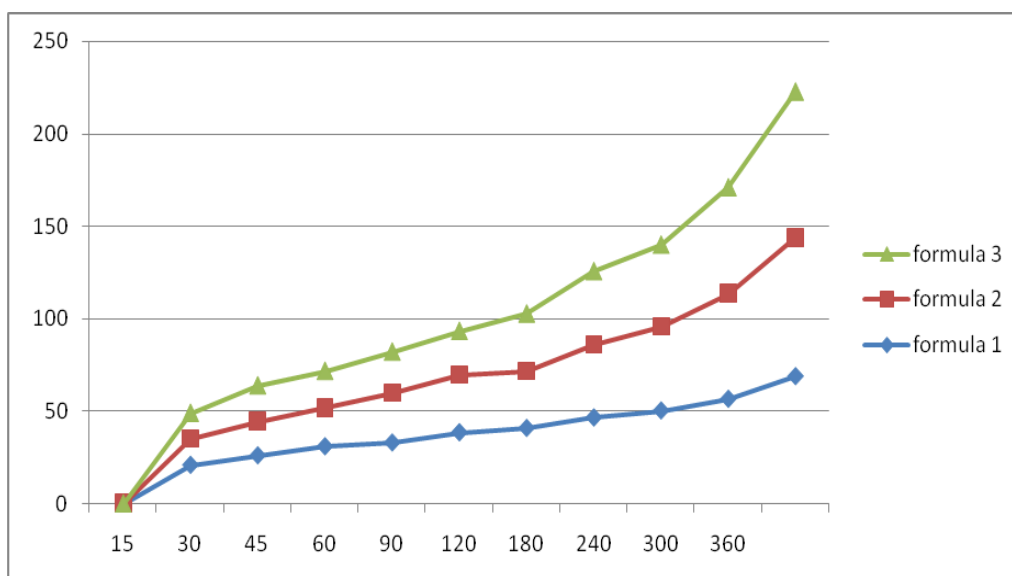
Kadar air yang dihasilkan adalah formula yang mempunyai konsentrasi HPMC K4M yang lebih banyak, karena sifat HPMC yang higroskopis maka kadar air yang dihasilkan lebih tinggi dibanding dengan formula lainnya.

Hasil keseragaman bobot menunjukkan bahwa semua formula mempunyai bobot yang menyimpang dari persyaratan. Sehingga tablet tersebut dapat dilakukan uji selanjutnya.

Uji kekerasan dilakukan untuk mengetahui kekuatan tablet terhadap guncangan selama proses pembuatan, pengemasan dan pengiriman. Data yang dihasilkan menunjukkan bahwa formula I sampai III mempunyai kekerasan tablet yang relative sama.

Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan pada ketiga formula telah memenuhi standar persyaratan, bahwa tablet teofilin mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102%  $C_7H_8N_4O_2$  terhitung terhadap zat yang di keringkan.

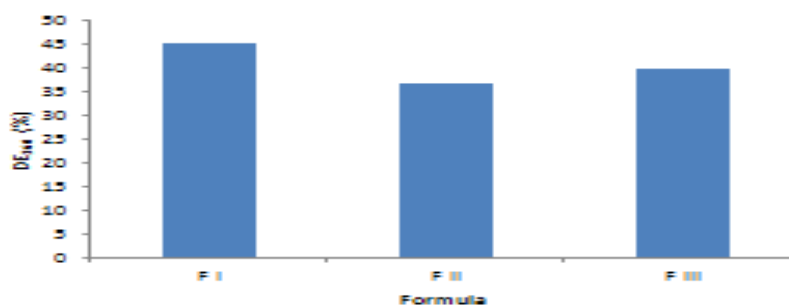
### Hasil uji disolusi



Gambar 1. Profil disolusi tablet lepas lambat teofilin

Tabel 3. Hasil disolusi efisiensi

Replikasi	Formula I	Formula II	Formula III
1	46,9751433	35,85327356	39,03221
2	47,8395144	35,85327	40,53105
3	40,65705468	38,77136	38,574606
Rata-rata	45,1572374	36,82596739	39,37929



gambar 2. Grafik uji disolusi efisiensi

Berdasarkan data diatas menunjukkan bahwa formula I memiliki  $DE_{360}$  yang paling besar diantara semua formula. Semakin rendah konsentrasi xanthan gum semakin kecil DE yang dihasilkan. Hal ini disebabkan oleh sifat fisik xanthan gum yang mudah mengembang sehingga tablet dengan mudah menyerap air dan melarutkan teofilin, dan kemudian dengan segera proses pelepasan dapat terjadi. Hal ini beda dengan formula I yang lebih banyak konsentrasi HPMC K4M, yang membentuk gel dengan viskositas tinggi sehingga menyulitkan teofilin untuk segera berdifusi.

### Penentuan formula optimum

#### Waktu alir

Berdasarkan sifat fisik granul didapatkan persamaan sebagai berikut  $Y = 8,29 (A) + 6,42 (B)$

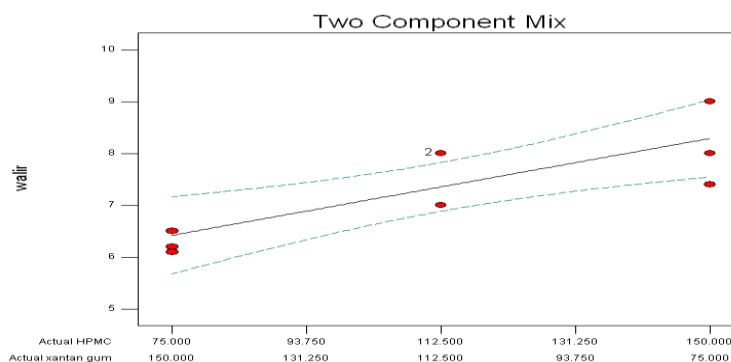
Keterangan =

Y = respon waktu alir

A = respon HPMC K4M

B = respon xanthan gum

Design-Expert® Software  
Component Coding: Actual  
walir



Gambar 3. Model grafik waktu alir

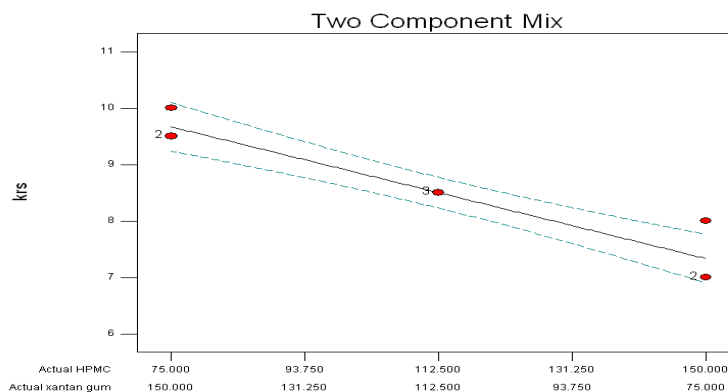
#### Kekerasan

Kekerasan menggambarkan kompaktilitas granul. Persamaan simplex lattice design yang didapatkan adalah  $Y = 7,33 (A) + 9,67 (B)$ .

Design-Expert® Software  
Component Coding: Actual  
krs

— CI Bands  
● Design Points

X1 = A: HPMC  
X2 = B: xantan gum



Gambar 4. Model grafik kekerasan

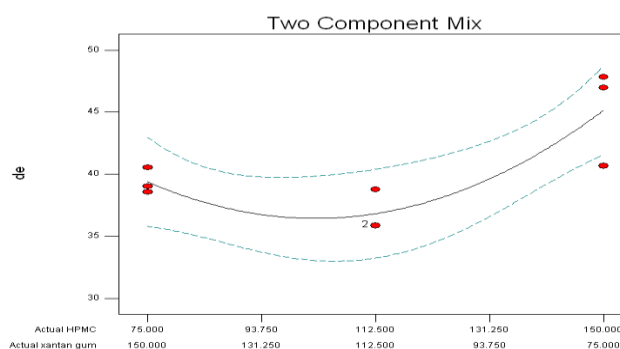
### Disolusi efisiensi

Persamaan yang dihasilkan untuk disolusi efisiensi adalah  $Y = 45,16 (A) + 39,38 (B) - 21,77 (A)(B)$

Design-Expert® Software  
Component Coding: Actual  
de

— CI Bands  
● Design Points

X1 = A: HPMC  
X2 = B: xantan gum



Gambar 5. Model grafik disolusi efisiensi

Berdasarkan persamaan simplex lattice design yang didapatkan diperoleh formula optimum dengan sifat fisik tablet dan parameter disolusi yang sesuai dengan standar yang sesuai dengan persyaratan. Sehingga didapatkan formula optimum yang mengandung proporsi HPMC K4M 15% bagian dan 30% Xanthan gum dalam bagian obat.

Sehingga diperoleh formula optimum sebagai berikut :

Teofilin .....200mg  
 HPMC K4M .....75mg  
 Xantan gum .....150mg  
 Laktosa .....96mg  
 Mg.stearat.....4mg

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Proporsi xanthan gum yang lebih banyak pada perbandingan matriks antara xanthan gum dan HPMC K4M berpengaruh terhadap peningkatan waktu alir, kompaktilitas massa tablet, kekerasan yang tinggi. Sedangkan proporsi HPMC K4M yang lebih banyak dapat membantu memperlambat waktu disolusi.
2. Kombinasi matriks HPMC K4M dan Xantan Gum pada formula ke 3 menunjukkan formula yang optimum antara formula yg lain dengan HPMC 15% bagian dan Xantan Gum 30% bagian pada obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 6-8,338,354, 510.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm 283, 488, 783.
- Banker G S dan N R Anderson. 1994. *Tablet Dalam Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Jilid II. Universitas Indonesia Press. Jakarta. hlm 643-647
- Ansel HC.1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Universitas Indonesia. Jakarta. hlm 291, 294-296.
- Hadisoewignyo L dan Fudholi A. 2007. Studi Pelepasan *in Vitro* Ibuprofen dari Matriks Xanthan Gum yang dikombinasikan dengan suatu crosslinking agent. *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(3), 133-140.
- Hadinugroho W dan Fudholi A.2001. Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen Secara *Simplex Lattice Design* dengan Campuran Carrageenan, Kalsium sulfat, dan PVP-K30. *Majalah Farmasi Indonesia*. 22 (4), 300-305
- Lachman I, H A Lieberman, dan J L Kanig. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi II. Penerjemah: Suyatni S. Jakarta: UI Press. hlm 934,935.
- Martin A, Swarbrick J, and Cammarata A. 1993. *Farmasi Fisik: Dasar- Dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasetika*, Ed ke-4. Diterjemahkan oleh Yoshita. Jakarta : UI Press. hlm 330-337



- Parrot, E. L. 1971. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Ed. Burgess Publishing Company, Minneapolis.
- Shargel L, Andrew BC dan Yu. 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Surabaya: Airlangga University Press. Hlm 469-472.
- Siregar CJP dan Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta: EGC. Hal 54,193,194,223,224, 235,236,424,448-454, 457.
- Siswanto A dan Soebagyo S. 2006. Optimasi Formula Sediaan Lepas Lambat Teofilin Dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC, dan Xanthan gum. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(3), 143-148.
- Sumargo F dan Hadisoewignyo L. 2011. Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Ibuprofen: *Jurnal Farmasi Indonesia Vol. 5, No. 4 : 195-204*
- Sunaryo.1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi I. Bagian Farmasi UI. hlm 232
- Khan, K A.1975. The Concept of Dissolution Efficiency. *J. Pharm. Pharmacol. Vol 27*, 48-50.
- Rowe RC, Sheskey P J, Quinen ME. 2009. *Handbook of pharmaceutical Exipients*, 5th Edition, Pharmaceutical Press, London. hlm 782-785.
- Siswanto A dan Soebagyo S S . 2006. Optimasi formula sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan bahan matrik HPMC, Na CMC, dan xanthan gum: *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(3), 143 – 148.
- Suprpto dan Setiyadi G. 2010. Formulasi Sediaan Tablet Matrik Sustained Release Teofilin : Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi Dan Matrik Etilselulosa Dan HPMC Dengan Model Factorial Design: *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi, Vol. 11, No.2, 100-116*.
- Parrot, E L.1971. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Ed.64-66,78-83, Burgess Publishing Company, Minneapolis.
- Tjay HT dan Kirana R .2007. *Obat-Obat Penting*. Jakarta : PT Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia. hlm 651.
- Voigt R. 1984. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Terjemahan: Soendari Noerono. Cet.1. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. hlm 199-206.
- Yudi, W dan Nailis S. 2008. Pengembangan Pati singkong – avicel PH 101 Menjadi Bahan Pengisi Co Press Tablet Cetak Langsung. *Majalah Farmasi Indonesia* , 19(4),165-171