

OPTIMASI TABLET FLOATING TEOFILIN MENGGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL

By Agus Siswanto

OPTIMIZATION OF THEOPHYLLINE *FLOATING* TABLET USING FACTORIAL DESIGN METHOD

Agus Siswanto, Indri Hapsari, Yusni Ulfiani Zulaikha, Eva Rosmawati

Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto

ABSTRACT

Theophylline is a drug used in the management of asthma. It has relatively short half-life and narrow therapeutic index with 5-20 µg/mL serum concentration. Thus, Floating tablet formulations that can increase the bioavailability of the drug. The aims of this study were to determine the effect of the excipient (HPMC K4M CR and NaHCO₃) to the quality of tablets and determine the optimum formula of theophylline floating tablet. A 2² randomized factorial design was used in development of theophylline floating tablet with HPMC K4M CR (A) and NaHCO₃ (B) as independent variables. The flowability of mass tablet, floating character, and dissolution profile were chosen as dependent variables. The results showed that NaHCO₃ was the most important factor on increasing flowability of mass tablet. HPMC K4M CR was the dominant factor in lowering the $F_{lag\ time}$, improving integrity of the tablet, and decreasing the release of drug. The composition of HPMC K4M CR 40.00 mg and NaHCO₃ 35.39 mg produced the optimum formula of theophylline floating tablet with desirability value of 0.978.

Keywords : *theophylline, floating tablet, HPMC K4M CR, NaHCO₃*

ABSTRAK

Teofilin merupakan salah satu pilihan terapi untuk penyakit asma. Teofilin mempunyai waktu paruh yang relatif pendek dan indeks terapi yang sempit (5-20 µg/mL). Formulasi teofilin dalam tablet *floating* dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan pengaruh eksipien HPMC K4M CR dan NaHCO₃ terhadap kualitas tablet dan menentukan formula optimum tablet *floating* teofilin. Metode faktorial desain 2² (Design Expert 7.1.5) digunakan dalam pengembangan tablet *floating* teofilin dengan HPMC K4M CR (A) dan NaHCO₃ (B) sebagai variabel bebas. Sifat alir massa tablet, karakter *floating*, dan profil disolusi digunakan sebagai variabel tergantung. Hasil penelitian menunjukkan bahwa NaHCO₃ merupakan faktor yang berpengaruh kuat meningkatkan sifat alir massa tablet. HPMC K4M CR merupakan faktor yang dominan menurunkan $F_{lag\ time}$, meningkatkan integritas tablet, dan menurunkan jumlah teofilin yang terdisolusi. Tablet dengan komposisi HPMC K4M CR 40,00 mg dan NaHCO₃ 35,39 mg merupakan formula optimum tablet *floating* teofilin dengan nilai *desirability* 0,978.

Kata Kunci : *teofilin, tablet floating, HPMC K4M CR, NaHCO₃*

PENDAHULUAN

Teofilin merupakan salah satu pilihan terapi untuk penyakit asma. Asma merupakan salah satu penyakit kronis yang memerlukan terapi dalam jangka panjang. Formulasi teofilin dalam bentuk tablet konvensional kurang menguntungkan karena memerlukan frekuensi penggunaan yang lebih sering. Fluktuasi kadar obat dalam darah juga sering terjadi pada penggunaan tablet konvensional secara berulang.

Teofilin diabsorpsi dengan cepat dari sediaan terutama di bagian saluran pencernaan bagian atas. Formulasi teofilin dalam tablet *floating* akan dapat meningkatkan ketersediaan hayati dan memperpanjang aksi obat. Selain itu tablet *floating* teofilin diharapkan juga dapat meningkatkan onset obat.

Dalam hal ini digunakan NaHCO_3 sebagai komponen *effervescent* dan HPMC sebagai bahan matrik hidrofil. Perbandingan NaHCO_3 dan HPMC yang tepat dapat menghasilkan tablet *floating* teofilin yang baik yaitu mengapung dengan cepat dan durasi *floating* yang lama.

Desain faktorial digunakan untuk mendapatkan perbandingan NaHCO_3 dan HPMC yang optimal. Penggunaan model optimasi desain faktorial ini untuk menghindari proses coba-coba dalam penelitian sehingga dapat menghemat biaya dan tenaga.

METODE PENELITIAN

Alat

Mesin tablet *single punch* (Korsch, Jerman), *flowability tester* (Erweka), *hardness tester* (Stokes Monsanto), *LID-6D Dissolution tester* (Vanguard Pharmaceutical Machinery Inc., USA), *disintegration tester* (Erweka), *abrasive tester* (Erweka), spektrofotometer UV-Vis (Simadzu UV-1800) neraca analitik (Sartorius BP 221S), pH meter (Metrohm), dan alat-alat gelas.

Bahan

Teofilin (derajat farmasetis, Shandong Xinhua Pharm China), HPMC K4M CR (derajat farmasetis, Colorcon), natrium bikarbonat (derajat farmasetis, Tosoh Corporation Japan), laktosa (derajat farmasetis, Brataco), magnesium stearat (derajat farmasetis, Brataco), NaCl (derajat analisa, Merck), HCl (derajat analisa, Merck), dan akuades (Brataco).

Prosedur penelitian

1. Pembuatan tablet *floating* teofilin

Rancangan formula tablet ditentukan berdasarkan optimasi *factorial design* dengan bantuan program Design Expert 7.1.5. Dalam hal ini digunakan 2 variabel yaitu HPMC (A) dan NaHCO_3 (B) dan 2 level (-1 dan 1). Komposisi formula ditentukan secara acak oleh program sehingga diperoleh 8 *run* formula tablet sebagaimana pada tabel 1.

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah. Teofilin, HPMC, dan laktosa dicampur dalam *cube mixer* selama 3 menit dengan kecepatan 30 rpm. Kemudian ditambahkan akuades secukupnya. Massa granul basah diayak dengan ayakan 16 mesh. Granul dikeringkan dalam oven pada suhu 60 °C selama 3 jam. Massa granul kering diayak dengan ayakan 18 mesh. Kemudian ditambahkan NaHCO_3 dan mg stearat, dicampur dalam *cube mixer* selama 3 menit dengan kecepatan 30 rpm. Massa tablet dicetak dengan ukuran matriks 9 mm dan bobot sekitar 200 mg

2. Uji sifat alir massa cetak tablet

Massa tablet seberat 20 g dimasukkan lewat sebuah corong alat *flowability tester*. Waktu yang diperlukan untuk mengalir semua granul dicatat sebagai waktu alir.

3. Uji sifat fisik tablet

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan penimbangan terhadap 20 tablet satu persatu dan dibandingkan dengan persyaratan Farmakope Indonesia. Uji kekerasan dilakukan dengan menggunakan *stokes monsanto hardness tester*. Uji kerapuhan dilakukan terhadap 20 tablet menggunakan *abrasive tester* dan ditentukan persentase kehilangan massa tablet. Uji waktu hancur menggunakan *disintegration tester*.

4. Uji karakter *floating tablet*

Tablet dimasukkan dalam beker gelas yang berisi 100 mL cairan lambung buatan (tanpa pepsin) pH 1,2. Waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk muncul ke permukaan medium disolusi dinyatakan sebagai *floating lag time*.

5. Pembuatan kurva baku

Cairan lambung buatan tanpa enzim dibuat dengan cara sebagai berikut: 2 gram natrium klorida dilarutkan dalam 7 ml asam klorida P dan dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 1000 ml. pH larutan yang diperoleh sekitar 1,2.

Larutan induk teofilin 1: 200 mg teofilin ditimbang seksama, ditambah cairan lambung buatan tanpa enzim hingga 100 mL, kemudian distirer selama 15 menit dan disonikasi selama 15 menit. Larutan induk teofilin 2: diambil 1,0 mL larutan induk 1 kemudian ditambah cairan lambung buatan tanpa enzim hingga 100 mL.

Penentuan λ_{mak} : 2,0 mL larutan induk teofilin 2 dimasukkan dalam labu takar 10,0 mL dan ditambahkan pelarut cairan lambung buatan tanpa enzim hingga 10 mL

Pembuatan seri kadar: Larutan induk teofilin 2 diambil 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; dan 8,0 mL, masing-masing diencerkan dengan cairan lambung buatan tanpa enzim pH 1,2 hingga 10 mL. Seri larutan ini diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum. Persamaan regresi linier diperoleh dengan membuat plot antara kadar teofilin dengan serapan yang diperoleh.

6. Uji disolusi

Medium cairan lambung buatan (tanpa pepsin) pH 1,2 sebanyak 900 ml dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur pada kecepatan 100 rpm dengan jarak pengaduk dayung dari dasar adalah 2,5 cm. Tablet ditimbang dan dimasukkan ke dalam labu disolusi. Suhu percobaan dipertahankan berada dalam kisaran $37 \pm 0,2$ °C. Sampel 5,0 ml diambil pada menit ke-5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, dan 360. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Serapan sampel diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 268 nm.

Analisa Data

Pengaruh faktor matrik HPMC K4M CR dan NaHCO_3 terhadap parameter mutu tablet ditentukan berdasarkan koefisien korelasi (X) dalam persamaan (1) (Bolton dan Bon, 2004).

$$Y = X_0 + X_A (A) + X_B (B) + X_{AB} (AB) \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan: Y = parameter mutu tablet, X = koefisien korelasi, A = HPMC K4M CR (mg) B = NaHCO_3 (mg)

Formula optimum tablet *floating* teofilin ditentukan berdasarkan metode numerik (Meka dkk., 2012) dalam program Design-Expert versi 7.1.5 dengan 5 parameter yaitu kecepatan alir massa tablet, *floating lag time*, integritas sediaan, dan jumlah teofilin terdisolusi pada menit ke-120, 240, dan 360.

HASIL DAN PEMBAHASAN Sifat alir massa cetak tablet

Sifat alir massa tablet berperan dalam menentukan kemampuan bahan mengalir ke dalam ruang kempa tablet (*die*). Jika bahan mampu mengalir dengan baik dalam ruang kempa maka tablet yang dihasilkan mempunyai bobot yang seragam.

Hasil analisis data kecepatan alir massa tablet dengan program *Design Expert 7.1.5* menghasilkan persamaan (2) dan *contour plot* pada gambar 1. NaHCO₃ mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap sifat alir massa tablet dibandingkan HPMC K4M CR. Hal ini terjadi karena NaHCO₃ mempunyai bobot jenis yang lebih besar sehingga mampu meningkatkan sifat alir bahan.

$$\text{Kecepatan alir (g/detik)} = 13,82 - 0,59 (A) + 0,92 (B) - 0,36 (AB) \dots\dots\dots (2)$$

Sifat fisik tablet

Hasil uji sifat fisik 8 run tablet *floating* teofilin tersaji pada tabel 2. Secara umum semua formula mempunyai sifat fisik yang baik. Semua tablet *floating* teofilin mempunyai kekerasan yang cukup (6-8 kg), kerapuhan yang rendah (< 1 %), keseragaman bobot yang baik (CV < 6 %) (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Keseragaman bobot 8 run tablet *floating* teofilin memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia yaitu untuk bobot tablet 150-300 mg maka tidak lebih dari 2 tablet yang penyimpangan bobot rata-ratanya > 5 % dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 10 % (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979). Seluruh formula tablet juga memenuhi persyaratan CV < 6 % sebagaimana yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia IV (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995).

Tablet *floating* teofilin 8 run dikempa dengan kekerasan antara 7-9 kg. Dengan kekerasan yang cukup tinggi maka tablet cenderung mempunyai kerapuhan yang rendah (< 0,5 %) sehingga tablet akan tahan terhadap goncangan mekanik dan tidak mudah pecah sebagaimana tersaji pada tabel 2.

Karakter *floating* tablet

Tablet *floating* teofilin didesain untuk tinggal lebih lama di dalam lambung melalui mekanisme mengapung. Oleh karena itu, karakteristik *floating* merupakan indikator penting untuk tablet teofilin. Selain dapat mengapung dengan segera ke permukaan medium (*F_{lag time}*), tablet juga harus mampu mengapung dan utuh selama waktu yang diinginkan.

Hasil evaluasi karakter *floating* 8 run tablet *floating* teofilin tersaji pada tabel 2 meliputi *F_{lag time}*, durasi *floating*, dan integritas sediaan. Persamaan (3) menunjukkan bahwa faktor HPMC K4M CR berpengaruh dominan terhadap *F_{lag time}* dengan nilai koefisien paling rendah (-719,50). Keempat formula tablet ini mengandung HPMC K4M CR level tinggi (40 mg) dengan variasi NaHCO₃ dalam level tinggi (40 mg) dan level rendah (10 mg). HPMC K4M CR sebagai polimer hidrofil dengan sifat *gelling agent* yang baik (Patel dan Patel, 2007) mampu mendorong tablet mengapung melalui pengembangan sediaan. Gas CO₂ yang dihasilkan oleh reaksi *effervescent* antara NaHCO₃ dengan medium disolusi yang diperangkap dalam gel hidrofil HPMC K4M CR sehingga menyebabkan bobot jenis sediaan turun dan tablet dapat mengapung ke permukaan medium. Sementara itu, tablet run 4/ F3A, run 6/F4A, run 7/F3B, dan run 8/F4B yang mengandung HPMC K4M CR dalam level rendah (10 mg) tidak mampu mengapung hingga 24 jam pengamatan. Hal ini terjadi karena gel hidrofil HPMC K4M CR yang terbentuk tidak memadai untuk menurunkan bobot jenis tablet meskipun gas CO₂ tersedia dalam jumlah yang cukup. Dominasi pengaruh HPMC K4M CR terhadap *F_{lag time}* juga terlihat melalui *contour plot* pada gambar 1. Warna biru di area level tinggi HPMC K4M CR menunjukkan *F_{lag time}* yang lebih rendah.

$$F_{lag\ time} \text{ (menit)} = 720,50 - 719,50 (A) + 0,00 (B) + 0,00 (AB) \dots\dots\dots (3)$$

Integritas tablet (jam) = $19,22 + 3,48(A) + 0,54(B) + 0,77(AB)$ (4)

Persamaan (4) menunjukkan bahwa HPMC K4M CR (3,48) merupakan faktor yang dominan mempertahankan keutuhan sediaan dibandingkan NaHCO_3 (0,54). Sifat *gelling agent* HPMC K4M CR mampu mempertahankan tablet tetap utuh dan tidak hancur dalam waktu yang pendek sehingga tetap mengapung di permukaan medium. *Contour plot* pada gambar 1 menunjukkan bahwa mendekati area level tinggi HPMC K4M CR maka integritas tablet juga semakin baik.

Kurva baku teofilin

Data spektrum teofilin pada kadar 8,40 ppm dalam medium cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 menunjukkan bahwa panjang gelombang maksimum sebesar 268 nm dengan serapan 0,383. Kurva baku teofilin menunjukkan linieritas yang baik dalam 3 kali replikasi dengan nilai $r > 0,999$ dalam rentang seri kadar teofilin 0,0010-0,0016 mg/mL (gambar 2). Oleh karena itu, ketiga kurva baku tersebut dapat digunakan untuk perhitungan kadar teofilin dalam uji disolusi.

Parameter disolusi C_{120} , C_{240} , dan C_{360}

Hasil uji disolusi 8 run tablet *floating* teofilin dalam medium cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 tersaji gambar 3. FDA (2008) dalam USP 28 memberikan kriteria jumlah teofilin terdisolusi dari tablet lepas lambat pada menit ke-120 (C_{120}) = 15-50 %, C_{240} = 45-80 % , dan C_{360} > 70 % sehingga ketiga parameter ini digunakan dalam menentukan profil disolusi sediaan. Pemodelan dan analisis data disolusi dengan perangkat lunak *Design Expert 7.1.5* menghasilkan persamaan (5), (6), dan (7).

$$C_{120} \text{ (%) = } 68,59 - 16,44(A) - 5,27(B) - 5,28(AB) \text{ (5)}$$

$$C_{240} \text{ (%) = } 80,05 - 11,93(A) - 6,28(B) - 7,36(AB) \text{ (6)}$$

$$C_{360} \text{ (%) = } 86,45 - 7,46(A) - 6,04(B) - 6,93(AB) \text{ (7)}$$

Berdasarkan persamaan (5), (6), dan (7), HPMC K4M CR merupakan faktor yang paling dominan menahan laju disolusi dengan nilai koefisien yang paling rendah. Pada saat kontak dengan medium disolusi maka HPMC K4M CR akan mengembang (*swelling*) membentuk lapisan gel yang kental (Siswanto, 2015). Lapisan gel ini berfungsi sebagai penghalang (*barrier*) dalam proses disolusi sehingga akan memperlambat pelepasan teofilin dari tablet *floating*. Gambar 1 menunjukkan bahwa semakin tinggi jumlah HPMC K4M CR maka semakin kecil nilai C_{120} , C_{240} , dan C_{360} .

Formula optimum tablet *floating* teofilin Optimasi dengan metode numerik dalam program *Design Expert 7.1.5* memberikan 2 alternatif komposisi bahan matrik sebagaimana tersaji pada tabel 4. Formula optimum tablet *floating* teofilin ditentukan berdasarkan 5 parameter respon yaitu: kecepatan alir massa tablet, *Lag time*, integritas sediaan, C_{120} , C_{240} , dan C_{360} . Solusi 1 dipilih sebagai formula optimum karena mempunyai nilai *desirability* paling tinggi yaitu 0,978 sebagaimana terlihat dalam gambar 4.

1

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa NaHCO_3 merupakan faktor yang berpengaruh kuat meningkatkan sifat alir massa tablet. HPMC K4M CR merupakan faktor yang dominan menurunkan $F_{lag\ time}$, meningkatkan integritas tablet, dan menurunkan jumlah teofilin yang terdisolusi. Tablet dengan komposisi HPMC K4M CR 40,00 mg dan NaHCO_3 35,39 mg merupakan formula optimum tablet *floating* teofilin dengan nilai *desirability* 0,978.

OPTIMASI TABLET FLOATING TEOFILIN MENGGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1 journal.uhamka.ac.id
Internet

267 words — **12%**

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY ON