

## Optimasi formula sediaan tablet lepas lambat teofilin dengan bahan matrik HPMC, Na CMC, dan *xanthan gum*

### Optimization of theophylline sustained release tablet formula with HPMC, CMC Na and xanthan gum as matrix component

Agus Siswanto<sup>1)</sup> dan Sri Sulihyowati Soebagy<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto

<sup>2)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

---

#### Abstrak

Teofilin mempunyai waktu paro eliminasi yang relatif pendek (8,1 jam) dan jendela terapetik yang sempit (10 – 20 µg/mL). Formulasi teofilin dalam sediaan tablet lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi teofilin dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Sifat fisik tablet dan pelepasan obat dari sistem matrik hidrofil dipengaruhi oleh sifat komponen penyusun matrik yaitu: HPMC (*gelling agent*), Na-CMC (tidak menunjukkan *initial burst release*), dan *xanthan gum* (*free flowing*).

Penelitian dilakukan dengan model *simplex lattice design* (SLD) dengan 3 komponen yaitu : HPMC (A), Na-CMC (B), dan *xanthan gum* (C) sehingga didapatkan 7 rancangan formula yaitu : F1 (100% A), F2 (100% B), F3 (100% C), F4 (50% A & 50% B), F5 (50% B & 50% C), F6 (50% A & 50% C), dan F7 (33,33% A, 33,33% B, 33,33% C). Kecepatan alir dan kompaktilitas massa tablet serta kecepatan pelepasan teofilin digunakan sebagai parameter optimasi. Berdasarkan model SLD didapatkan persamaan untuk masing – masing parameter tersebut, *contour plot*, dan *superimposed contour plot* sehingga formula optimum dapat ditentukan.

*Xanthan gum* merupakan faktor yang berpengaruh sangat dominan dalam meningkatkan sifat alir dan kompaktilitas massa tablet teofilin. HPMC merupakan faktor yang sangat dominan dalam memperlambat kecepatan disolusi teofilin. Interaksi antara HPMC, Na-CMC, dan *xanthan gum* sangat dominan dalam meningkatkan sifat alir dan kompaktilitas massa tablet. Interaksi Na CMC dan *xanthan gum* merupakan faktor yang dominan dalam menentukan disolusi teofilin yang mendekati orde nol. Berdasarkan *superimposed contour plot* didapatkan formula optimum teoritis dengan proporsi HPMC (2,3%), Na-CMC (18,6%), dan *xanthan gum* (79,1%).

**Kata kunci:** teofilin, HPMC, Na-CMC, *xanthan gum*, tablet lepas lambat

#### Abstract

Theophylline has a relatively short half-life (8,1 jam) with a narrow therapeutic window (10 – 20 µg/mL). Sustained-release formulation can produce more uniform serum concentrations with less fluctuation in peak-trough levels. 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*), CMC-Na (did not show initial burst release), and xanthan gum (*free flowing*).

The research was done with simplex lattice design (SLD) by using 3 component, i.e. HPMC (A), CMC-Na (B), and xanthan gum (C). Seven formula were obtained that are F1 (100% A), F2 (100% B), F3 (100% C), F4 (50% A & 50% B), F5 (50% B & 50% C), F6 (50% A & 50% C), dan F7 (33,33% A, 33,33% B, 33,33% C). The Optimization parameters of theophylline sustained-release were flow rate of the tablet mass, the compactibility of the tablet mass, and the release rate of theophylline. Based on SLD model; equations, contour plots, and superimposed of contour plots were obtained, by which the optimum formula was determined.

Xanthan gum was the most dominant factor in increasing flowability and compactibility of theophylline tablet mass. HPMC was the most dominant factor in decreasing the dissolution rate of theophylline. The most dominant interaction effect to increase flowability and compactibility was the interaction of HPMC, CMC-Na, and xanthan gum. The most dominant interaction effect to increase correlation coefficient of zero order kinetics was the interaction HPMC and CMC-Na. Based on the superimposed contour plots, tablet formula consisting of HPMC (2,3 %), CMC-Na (18,6 %), and xanthan gum (79,1 %) is the optimum tablet formula.

**Key words:** theophylline, HPMC, CMC-Na, xanthan gum, sustained-release

## Pendahuluan

Teofilin memiliki waktu paro yang relatif pendek (8,1 jam) dan jendela terapetik yang sempit yaitu 10 – 20 µg/mL. Teofilin merupakan obat yang sering digunakan dalam terapi asma. Formulasi teofilin dalam bentuk sediaan lepas lambat diharapkan dapat menghasilkan konsentrasi obat dalam darah yang lebih seragam dan kadar puncak yang tidak fluktuatif. Bentuk sediaan lepas lambat dapat menjamin kepuasan pasien terutama jika pasien kesulitan untuk mengkonsumsi obat secara berulang selama serangan asma akut (Bayomi *et al.*, 2001).

Polimer hidrofilik secara luas digunakan dalam formulasi bentuk sediaan lepas lambat (*modified-release*) peroral, diantaranya: HPMC, natrium karboksimetilselulosa (Na CMC) dan *xanthan gum*. Sifat HPMC sebagai *gelling agent* sangat penting dalam mengontrol pelepasan obat. Bahan matrik Na CMC tidak menunjukkan pelepasan *initial burst* sebagaimana HPMC karena bersifat sebagai polimer yang mengembang dan larut (Emami & Tavakoli, 2004). Namun serbuk selulosa mempunyai sifat alir yang jelek karena tidak membentuk gumpalan (*anglomerate*) dan mengalami deformasi plastik (Bolhuis & Chowhan, 1996). *Xanthan gum* sangat potensial digunakan sebagai bahan pembawa obat karena bersifat *free flowing*, *inert* dan *biocompatible*. Kombinasi HPMC, Na CMC, dan *xanthan gum* diharapkan dapat memberikan sifat – sifat sediaan tablet lepas

lambat teofilin yang ideal yaitu memenuhi persyaratan sifat – sifat fisik tablet dan mampu mempertahankan pelepasan obat yang seragam selama waktu tertentu (kinetika pelepasan orde nol).

## Metodologi

### Bahan

Teofilin (Jilin Province Shulan Synthetic Pharmaceutical Factory), HPMC (Methocel K4M CR, Colorcon), Na CMC (Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd), akuades (Asia Lab), *xanthan gum* (Dow Chemical USA), magnesium stearat (PT Asphelia Gracia Pratama), laktosa (DMV international), kalium dihidrogen fosfat (p.a, E.Merk), NaOH (p.a, E.Merk).

### Alat

Mesin tablet *single punch* (Korsch, Jerman), *flowability tester* (Erweka), *hardness tester* (Stokes Monsanto), alat disolusi tipe dayung (Erweka DT 600), spektrofotometer UV (Genesys 10, Thermo), neraca analitik (Sartorius BP 221S & Ohaus), pH meter (Hanna 8514), dan alat – alat gelas.

### Jalan penelitian

#### Rancangan formula

Formula secara umum untuk 1 tablet

(berat = 400 mg):

Teofilin ..... 200 mg

Laktosa ..... 46 mg

Mg stearat..... 4 mg

HPMC, *Xanthan gum* dan Na CMC

masing masing 0 -150 mg (0-1 bagian).

Tabel I. Formula sediaan lepas lambat teofilin dengan matrik HPMC, NaCMC dan *Xanthan gum*

Formula	Bahan (mg)					
	Teofilin	HPMC	NaCMC	<i>Xanthan gum</i>	Laktosa	Mg stearat
F1	200	150	0	0	46	4
F2	200	0	150	0	46	4
F3	200	0	0	150	46	4
F4	200	75	75	0	46	4
F5	200	0	75	75	46	4
F6	200	75	0	75	46	4
F7	200	50	50	50	46	4

Keterangan : tiap formula dibuat tablet dalam 2 *batch*

Penentuan formula dengan model *simplex lattice design* dilakukan dengan menggunakan perbandingan HPMC (komponen A), Na CMC (komponen B), dan *xanthan gum* (komponen C) dalam proporsi tertentu (0 – 1 bagian). Dalam hal ini 1 bagian = 150 mg dan 0 bagian = 0 mg.

**Pembuatan tablet (1 batch = 400 tablet)**

- a) Pembuatan granul  
Teofilin dan bahan matrik (HPMC, Na CMC dan *xanthan gum*), serta laktosa dicampur hingga homogen dalam *cube mixer* selama 10 menit dengan kecepatan putar 90 rpm. Ditambahkan akuades sebanyak 74,0 mL ke dalam campuran bahan sehingga terbentuk massa granul basah. Massa granul basah diayak dengan ayakan 14 mesh, dikeringkan dalam *oven* pada suhu 60°C selama 3 jam. Granul kering diayak dengan ayakan 16 mesh, dicampur dengan magnesium stearat dalam *cube mixer* selama 5 menit dengan kecepatan putar 90 rpm.
- b) Uji sifat alir massa tablet  
Massa tablet 20 g dimasukkan lewat corong alat *flowability tester*. Waktu yang diperlukan untuk mengalir semua granul dicatat sebagai waktu alir.
- c) Uji kompaktilitas massa tablet  
Massa tablet dikempa pada volume dan tekanan yang sama, yaitu pada posisi *punch* bawah skala 15,0 dan kedalaman *punch* atas pada waktu turun ke ruang *die* (diameter 10 mm) pada skala 8,5. Tablet yang dihasilkan diukur kekerasannya.
- d) Pentabletan  
Massa tablet dicetak dengan berat 400 mg dan kekerasan yang dikendalikan 7 – 8 kg.

**Uji disolusi**

- a) Medium dapar fosfat pH 7,2 500,0 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 ± 0,5°C.

- b) Sampel diambil pada menit ke 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap.
- c) Sampel diukur serapannya pada spektrofotometer  $\lambda_{max}$  teofilin (272 nm).

**Hasil Dan Pembahasan**

**Sifat fisik massa tablet**

Tabel II. Sifat fisik massa tablet lepas lambat teofilin dalam berbagai formula

Formula	Waktu Alir* (detik)	Kompaktibilitas (kekerasan tablet, kg)
F1	10,67 ± 0,68	1,91 ± 0,13
F2	12,13 ± 0,56	2,46 ± 0,12
F3	7,75 ± 0,27	13,39 ± 0,38
F4	14,17 ± 0,41	1,63 ± 0,24
F5	10,75 ± 0,52	3,69 ± 0,45
F6	10,35 ± 0,23	4,55 ± 0,49
F7	11,08 ± 0,38	2,69 ± 0,13

Keterangan:\* waktu alir untuk 100 g massa tablet

**Sifat alir**

Berdasarkan data sifat alir massa tablet maka diperoleh persamaan:

$$Y = 10,67 (A) + 12,13 (B) + 7,75 (C) + 11,08 (A)(B) + 6,16 (A)(C) + 1,64 (B)(C) - 32,43 (A)(B)(C)$$

Keterangan :

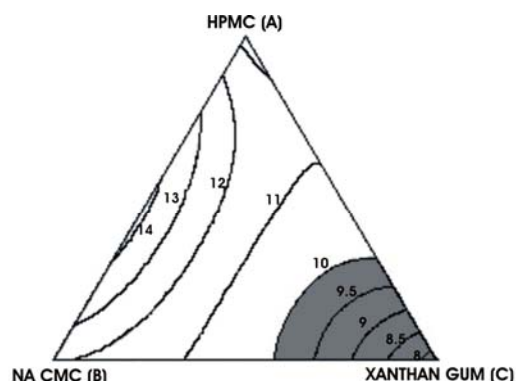
Y = sifat alir massa tablet (detik, untuk 100 g massa tablet)

A = jumlah HPMC yang digunakan (bagian)

B = jumlah Na CMC yang digunakan (bagian)

C = jumlah *xanthan gum* yang digunakan (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka *xanthan gum* (7,75) paling berpengaruh dalam



Gambar 1. *Contour plot* sifat alir (detik) untuk 100 g massa tablet

meningkatkan sifat alir massa tablet. HPMC (10,67) dan Na CMC (12,13) relatif memperjelek sifat alir massa tablet. Hal ini karena *xanthan gum* menghasilkan granul dengan berat jenis (BJ) yang lebih besar dibandingkan dengan BJ granul yang dihasilkan oleh Na CMC dan HPMC. Semakin besar persentase *xanthan gum* maka semakin baik sifat alir massa tablet.

Daerah yang diarsir pada Gambar 1 merupakan daerah kombinasi bahan matrik (HPMC, Na CMC, dan *xanthan gum*) yang memberikan sifat alir massa tablet yang baik yaitu tidak lebih dari 10 detik / 100 g (Fudholi, 1983).

**Kompaktibilitas**

Berdasarkan data kompaktibilitas massa tablet maka diperoleh persamaan:

$$Y = 1,91 A + 2,46 B + 13,39 C - 2,22 AB - 15,84 AC - 13,5 BC + 7,47 ABC$$

Keterangan :

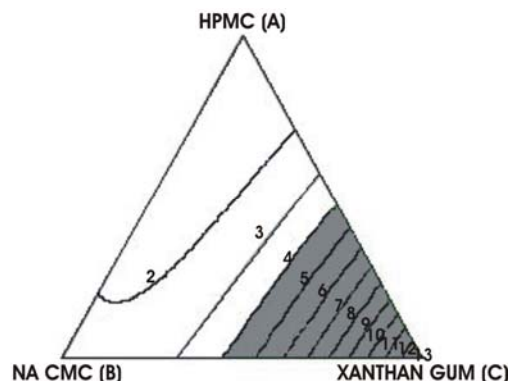
Y = kompaktibilitas (kekerasan tablet, kg)

A = jumlah HPMC yang digunakan (bagian)

B = jumlah Na CMC yang digunakan (bagian)

C = jumlah *xanthan gum* yang digunakan (bagian)

Berdasarkan nilai koefisien regresi maka *xanthan gum* (13,39) berpengaruh sangat dominan untuk meningkatkan sifat kompaktibilitas massa tablet dibandingkan dengan HPMC (1,91) dan Na CMC (2,46). *Xanthan gum* memberikan kompaktibilitas yang baik karena dapat menghasilkan granul dengan ukuran yang



Gambar 2. *Contour plot* kompaktibilitas massa tablet (kekerasan, kg)

relatif besar. Sedangkan HPMC yang mengalami deformasi elastik dengan pemberian tekanan dan menghasilkan granul dengan *finer* lebih banyak akan menurunkan kompaktibilitas massa tablet. Daerah yang diarsir pada Gambar 2 menunjukkan daerah yang memenuhi syarat kekerasan tablet yaitu lebih dari 4 kg (Gordon *et al.*, 1990).

**Kecepatan disolusi teofilin dari matrik**

Berdasarkan data kecepatan disolusi teofilin pada tablet formula 1 – 7 hingga menit ke-180, didapatkan persamaan sebagai berikut:

$$Y = 0,205 A + 0,478 B + 1,062 C - 0,298 AB + 1,122 AC - 2,356 BC - 4,143 ABC$$

Keterangan :

Y = kecepatan disolusi teofilin (mg/menit)

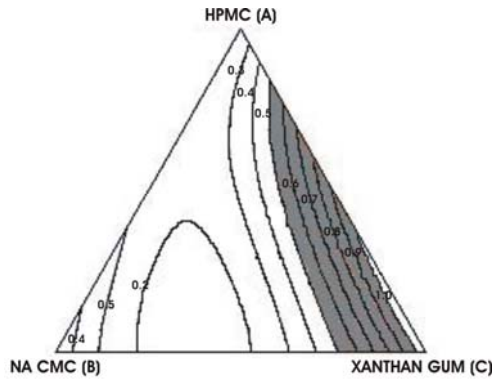
A = jumlah HPMC yang digunakan (bagian)

B = jumlah Na CMC yang digunakan (bagian)

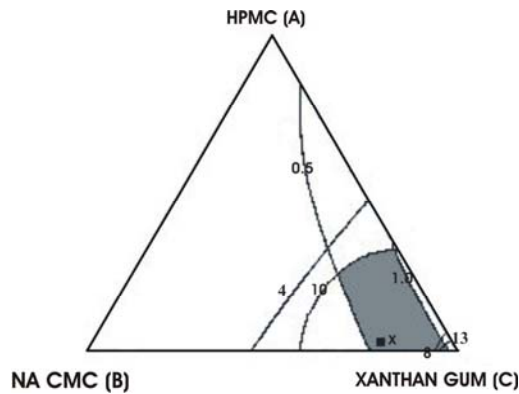
C = jumlah *xanthan gum* yang digunakan (bagian)

Tabel III. Kecepatan disolusi teofilin hingga menit ke-180 dari berbagai formula dalam dapar fosfat pH 7,2

Formula	Kecepatan disolusi (mg/menit)
F1	0,205
F2	0,478
F3	1,062
F4	0,267
F5	0,914
F6	0,181
F7	0,258



Gambar 3. *Contour plot* kecepatan disolusi teofilin (mg/menit) hingga menit ke-180 dalam pelarut dapar fosfat pH 7,2



Gambar 4. *Superimposed contour plot* sifat fisik massa tablet & kecepatan disolusi teofilin

Berdasarkan nilai koefisien regresi dari persamaan tersebut maka *xanthan gum* (1,062) memberikan pengaruh paling besar dalam meningkatkan kecepatan disolusi teofilin dibandingkan dengan Na CMC (0,478) dan HPMC (0,205).

*Xanthan gum* merupakan matrik hidrofil yang mudah terhidrasi karena bersifat larut dalam air (Parfitt, 1999) sehingga setelah kontak dengan medium akan mengembang dan mengalami erosi hebat. Teofilin bersifat kurang larut maka mekanisme pelepasannya dari matrik yang bersifat hidrofilik ditentukan oleh erosi lapisan gel (Bhardwaj *et al.*, 2000). Na CMC bersifat mudah terdispersi dan mengembang dalam air membentuk larutan koloidal (Anonim, 1995) sehingga menjadi faktor

pembatas difusi obat keluar matrik. HPMC merupakan bahan matrik yang mempunyai viskositas tinggi sehingga lapisan gel yang terbentuk relatif sulit dikikis oleh pelarut, matrik sulit mengalami erosi. Difusi teofilin keluar dari matrik berjalan sangat lambat. Daerah yang diarsir pada Gambar 3 merupakan daerah kombinasi bahan matrik (HPMC, Na CMC, dan *xanthan gum*) yang memberikan kecepatan pelepasan teofilin yang dikehendaki yaitu 0,516 - 1,033 mg/menit.

#### Penentuan formula optimum

Berdasarkan *superimposed contour plot* pada Gambar 4 diperoleh daerah optimum (daerah yang diarsir) dengan sifat fisik massa tablet dan parameter disolusi yang memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.

Titik X merupakan salah satu formula dalam daerah optimum. Titik X mengandung proporsi HPMC (0,023 bagian), Na CMC (0,186 bagian), dan *xanthan gum* (0,791 bagian) sehingga diperoleh formula optimum untuk 1 tablet yaitu :

Teofilin .....	200	mg
HPMC .....	3,49	mg
CMC Na .....	27,91	mg
<i>Xanthan gum</i> .....	118,60	mg
Laktosa .....	46	mg
Mg stearat .....	4	mg

#### Kesimpulan

1. *Xanthan gum* merupakan faktor yang berpengaruh sangat dominan dalam meningkatkan sifat alir massa tablet teofilin.
2. *Xanthan gum* merupakan faktor yang sangat dominan dalam meningkatkan kompaktilitas massa tablet teofilin.
3. HPMC merupakan faktor yang sangat dominan dalam memperlambat kecepatan disolusi teofilin dari matrik.
4. Berdasarkan *superimposed contour plot* parameter – parameter yang diuji, proporsi HPMC 0,023 bagian (3,49 mg), Na CMC 0,186 bagian (27,91mg), dan *xanthan gum* 0,791 bagian (118,60 mg) merupakan formula optimum yang menghasilkan sifat alir = 9,083 detik/100g, kompaktilitas (kekerasan tablet) = 8,181 kg, kecepatan disolusi teofilin = 1,160 mg/menit.

## Daftar Pustaka

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Ed. IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 783 – 784, 175.
- Bayomi, M.A., Al-Suwayeh, S.A., and El-Helw, A.M., 2001, Excipient-Excipient Interaction in the Design of Sustained-Release Theophylline Tablets: In Vitro and In Vivo Evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27(6), 499 – 506.
- Bhardwaj, T.R., Kanwar, M., Lal, R., and Gupta, A., 2000, Natural Gums and Modified Gums as Sustained-Release Carriers, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26(10), 1025 – 1038 .
- Bolhuis, G.K., and Chowhan, Z.T., 1996, Material for Direct Compaction, in Alderborn, G., and Nystrom, C., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker Inc., New York, 438 – 439.
- Emami, J., and Tavakoli, N., 2004, Formulation of Sustained-Release Lithium Carbonate Matrix Tablets: Influent of Hydrophilic Material on The Release Rate and In Vitro-In Vivo Evaluation, *J Pharm Pharmaceut Sci*, 7(3) ,338-344.
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi Dalam Kompresi Direk, *Medika*, 7(9), 586 – 593 .
- Gordon, R.E., Rosanke, T.W., Fonner, D.E., Anderson, N.R., and Banker, G.S., 1990, Granulation Technology and Tablet Characterization, in Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B., *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*, 2<sup>nd</sup> Ed., Revised and Expanded vol 2, Marcel Dekker Inc., New York, 327 – 332.
- Parfitt, K., 1999, *Martindale The Complete Drug Reference*, 32<sup>nd</sup> Ed., Pharmaceutical Press, London, 765 – 773, 1471 – 1475.