

OPTIMASI HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA DAN NATRIUM ALGINAT SEBAGAI POLIMER PADA TABLET KOMBINASI *FLOATING MUCOADHESIVE* TEOFILIN

Eka Deddy Irawan, Santy Yulia Subekti, dan Lusia Oktora Ruma Kumala Sari
Fakultas Farmasi Universitas Jember,
Jalan Kalimantan I/2 Jember 68121
Email : irawan_ed@yahoo.com

Abstrak

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mencari komposisi optimal dari hidroksi propil metil selulosa (HPMC) K4M (A) dan natrium alginat (B) dalam pembentukan kemampuan *gastroretentive* tablet teofilin. Tablet dibuat menggunakan granulasi basah. Metode optimasi yang digunakan adalah desain faktorial. Empat formula yang dipersiapkan terdiri dari : F1 (10% A & 10% B), F2 (20% A & 10% B), F3 (10% A & 30% B), dan F4 (20% A & 30% B). Kemampuan *floating*, *mucoadhesive*, dan *swelling* diteliti sebagai respon. HPMC adalah faktor yang paling berpengaruh pada singkatnya *floating lag time* dan besarnya peningkatan ukuran tablet. Natrium alginat adalah faktor yang paling berpengaruh pada peningkatan kekuatan *mucoadhesive* tablet. HPMC dan natrium alginat sama berkontribusi-nya pada *floating duration time* dari tablet. Formula optimal diperoleh dengan komposisi 10-20% HPMC dan 24,013-30% natrium alginat. Kinetika pelepasan teofilin dari formula optimum mengikuti orde nol, nilai DE_{480} sebesar 54,023% dan tablet dapat melepaskan 100% teofilin pada jam ke 16,967

Kata Kunci: *floating*, *mucoadhesive*, HPMC, Na alginat

I. PENDAHULUAN

Teofilin merupakan obat paling efektif untuk meningkatkan kapasitas vital paru-paru, namun beberapa sifat farmakokinetiknya dapat meningkatkan kerentanan terjadinya fluktuasi kadar dalam plasma dan dapat menimbulkan efek samping (Louisa dan Dewoto, 2008). Berdasarkan hal tersebut maka teofilin lebih baik dibentuk sebagai sediaan lepas lambat. Sediaan *Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS)* adalah sediaan lepas lambat dengan cara memperpanjang waktu tinggal di lambung. GRDDS yang telah banyak dikembangkan adalah sistem *floating* dan *mucoadhesive*. Sistem *floating* dan sistem *mucoadhesive* memiliki kekurangan masing-masing, maka timbul suatu pemikiran untuk mengkombinasi kedua sistem. Tablet GRDDS dengan sistem

kombinasi *floating mucoadhesive* akan bertahan secara maksimal di lambung dalam keadaan apapun. Bila tablet dikonsumsi saat lambung terisi penuh maka tablet akan dapat mengapung. Bila tablet dikonsumsi saat lambung berada pada fase pengosongan lambung, tablet akan menempel pada dinding lambung sehingga tidak akan langsung ikut masuk ke *pylorus*.

Kemampuan *floating sekaligus mucoadhesive* pada tablet GRDDS dapat diperoleh dengan penggunaan polimer yang tepat, yaitu polimer yang mudah mengembang serta dapat membentuk perlekatan yang kuat dengan mukosa lambung. HPMC K4M merupakan polimer yang baik dalam membentuk gel (*pH independent*) dan mengembang, namun HPMC tidak mudah terbasahi, serta larut dalam pH asam (Barhate *et al.*, 2011). Beberapa kekurangan HPMC tersebut dapat ditutupi oleh sifat yang dimiliki natrium alginat (na alginat), selain itu na alginat dapat membentuk perlekatan yang kuat dengan mukus. Kedua polimer dioptimasi menggunakan metode desain faktorial.

II. METODE PENELITIAN

A. Bahan

Teofilin (Jilin Shulan Synthetic Pharmaceutical co.,LTD.); HPMC K4M (Shinetsu Chemical co.); Na alginat (Valmar International); NaHCO₃ (Tjiwi Kimia); Mg stearat (DMV-Fanterra Excipients); Laktosa (Friesland foods.co,LTD); Etanol 95%; HCl 0,1 N; KCl, Lambung kelinci dewasa jantan (6-8 bulan), dan Aquadestilata.

B. Alat

Timbangan analitik Ohaus (AdventurerTM), alat pencampur manual (mortir dan stamper), ayakan 60 dan 80, alat pencetak tablet (*Single Punch*, Healthy), alat uji kekerasan tablet (Stokes-Monsato *Hardness Tester*), alat uji kerapuhan tablet (*Friability Tester* tipe TAB,Pharmeq), Mikropipet 1-100µL (Pipetman, Gilson), Mikropipet 100-1000µL (Pipetman, Gilson), alat uji disolusi tipe 2 (jenis dayung, Pharmeq), spektrofotometer (Genesys 10S), pH meter (Ep Hanna), *Ultrasonic Cleaner* (Elmasonic E 30H), papan penyokong dan *push pin*, pengkait, anak timbangan (beban), alat-alat gelas, kertas saring, perangkat lunak (software) *Design Expert* 8.0.2 sebagai program pengolah data.

C. Pembuatan Tablet *Floating Mucoadhesive*

Teofilin, HPMC K4M, Na alginat, Na bikarbonat dan Laktosa dihaluskan masing-masing, kemudian campur selama 25 menit, tambahkan bahan pembasah (etanol 95%) dengan cara disemprotkan, basahi sambil aduk campuran bahan sampai terbentuk massa granul (Jin *et al.*, 2008). Massa granul diayak dengan ayakan 60, granul hasil ayakan kemudian dikeringkan dalam oven dengan suhu 60 °C selama 30 menit. Granul yang telah kering kemudian diayak dengan menggunakan ayakan 80, granul hasil ayakan kemudian dimasukkan ke dalam suatu wadah untuk kemudian dicampur dengan Mg stearat, campur bahan-bahan tersebut sampai homogen 2-5 menit. Campuran granul dikompresi menjadi tablet dengan bobot tiap tablet 700 mg.

Tabel 1.Formula tablet *floating mucoadhesive* teofilin

Bahan	F1	F2	F3	F4
Teofilin	260 mg	260 mg	260 mg	260 mg
HPMC K4M	70 mg	140 mg	70 mg	140 mg
Na alginat	70 mg	70 mg	210 mg	210 mg
NaHCO ₃	77 mg	77 mg	77 mg	77 mg
Laktosa	212,5 mg	142,5mg	72,5 mg	2,5 mg
Mg stearat	10,5 mg	10,5 mg	10,5 mg	10,5 mg
Alkohol 95%	0,48 mL	0,48 mL	0,48 mL	0,48 mL
Bobot tablet	700 mg	700 mg	700 mg	700

D. Evaluasi Kemampuan *Mucoadhesive*

Terdiri dari 3 macam uji: Uji kemampuan *floating*, *mucoadhesive*, dan *swelling*. Terdapat 2 macam uji kemampuan *floating*, yaitu lamanya waktu yang dibutuhkan tablet untuk muncul ke permukaan sehingga dapat mengapung (*floating lag time*) (FDT) dan durasi / lamanya tablet mampu mengapung (*floating duration time*) (FLT) (Sheth, 2011). Tablet dimasukkan ke dalam 200 mL dapar HCl pH 1,2 suhu $37 \pm 0,5$ °C dan dihitung waktu tablet untuk dapat naik sampai ke permukaan dan mengapung (replikasi sebanyak 6 kali). *Floating lag time* yang diinginkan antara 25-600 detik dan *floating duration time* tidak kurang dari 12 jam (Sheth, 2011).

Pada pengujian kekuatan *mucoadhesive* tablet dibutuhkan lambung kelinci segar yang telah dilembabkan dengan cairan dapar HCl pH 1,2 (Rajput *et al.*, 2010). Tablet diletakkan di atas jaringan lambung, diberi beban 5 gram dan dibiarkan kontak sampai 5

menit. Tablet ditarik dari mukus dengan menggunakan beban secara bertahap (1 gram tiap penambahannya) penambahan beban dilakukan dengan interval tiap 5 detik. Masa beban yang mampu menarik tablet dari jaringan dicatat. Replikasi dilakukan sebanyak 6 kali untuk masing-masing formula (Irawan dan Farhana, 2011). Kekuatan *mucoadhesive* yang diinginkan adalah 15-30 gram.

Diinginkan sediaan dapat mengembang 80-150% dari ukuran semula. Dengan demikian ukuran sediaan akan lebih besar daripada diameter *pylorus*.

E. Analisis Data dan Penentuan Formula Optimum

Data respon yang diperoleh dianalisis dan ditentukan daerah optimumnya menggunakan metode desain faktorial dengan bantuan perangkat lunak (software) *Design Expert* 8.0.2 sebagai program pengolah data. Daerah optimum yang dimaksud merupakan daerah yang memenuhi rentang faktor dan kriteria respon dari analisis desain faktorial.

F. Pengujian Tablet *Floating Mucoadhesive* Teofilin Formula Optimum

Formula optimum yang diperoleh dari hasil analisis diuji kemampuan *gastroretentive*-nya serta kemampuan melepas teofilin dari matriknya dan dinyatakan dalam DE (Efisiensi Disolusi). Penentuan ini dilakukan dengan menggunakan peralatan tipe II (konstruksi dayung, 50 rpm), medium dapar HCl pH $1,2 \pm 0,05$ (USPC, 2006), sebanyak 900 mL dan suhu diatur pada $37 \pm 0,5$ °C dilakukan selama 8 jam. Pengambilan sampel dilakukan saat 0 menit, 15 menit, 30 menit, 45 menit, 60 menit, 90 menit, 120 menit, 180 menit, 240 menit, 300 menit, 360 menit, 420 menit dan 480 menit.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dapat dilihat pada Tabel 2, hasil pengujian kemampuan FLT menunjukkan urutan kecepatan mengapung tablet adalah: F4>F2>F3>F1. Semakin banyak jumlah HPMC K4M maka semakin besar kemampuan FLT-nya. HPMC K4M memiliki kemampuan membentuk gel yang baik tanpa dipengaruhi oleh kondisi pH (Barhate *et al.*, 2011), sehingga saat tablet kontak dengan cairan lambung maka HPMC K4M akan segera membentuk gel penghambat. Dalam suasana asam Na alginat tidak dapat membentuk gel dengan cepat (Jin *et al.*, 2008), sehingga Na alginat tidak memberikan pengaruh

yang cukup besar pada FLT tablet, namun Na alginat memiliki kemampuan terbasahi yang lebih baik daripada HPMC K4M sehingga mampu meningkatkan kemampuan terbasahi HPMC K4M (Barhate *et al.*, 2011). Hal ini menjelaskan perbedaan FLT F3 yang jauh lebih cepat daripada F1. HPMC K4M akan lebih cepat terbasahi bila dikombinasikan dengan Na alginat (Barhate *et al.*, 2011). Pada Tabel 3, dapat dilihat hasil analisis *design expert 8.0.2* juga menunjukkan HPMC lebih berkontribusi terhadap kecepatan FLT daripada Na alginat.

Tabel 2. Hasil pengujian kemampuan gastroretentive tablet.

	FLT (detik)*	FDT (Jam)*	Kekuatan <i>Mucoadhesive</i> (gram)*	<i>Swelling Index</i> (%)*
1	607,833 ± 7,627	3,833 ± 0,186	7,391 ± 0,516	24,618 ± 2,625
2	81,667 ± 2,160	> 12 ± 0	10,39 ± 0,516	122,446 ± 4,755
3	303,833 ± 7,414	> 12 ± 0	15,058 ± 0,634	101,202 ± 8.343
4	5,667 ± 0,517	> 12 ± 0	18,2247 ± 1,602	140,350 ± 3,422

*) Data disajikan sebagai rerata ± simpangan baku (n = 6)

Tabel 3. Tabel nilai efek faktor terhadap respon (hasil analisis menggunakan *design expert*)

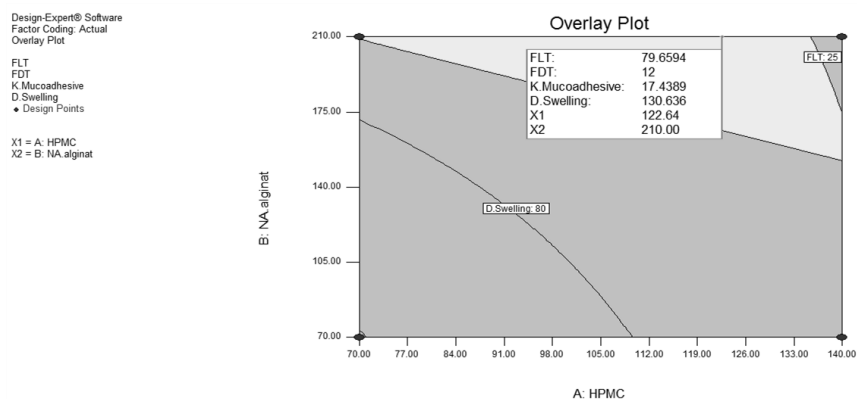
Respon	HPMC K4M	Na alginat	Efek Interaksi
FLT	-412,16	-190,00	114,00
FDT	4,10	4,10	-4,10
Kekuatan <i>Mucoadhesive</i>	3,08	7,75	0,084
Kemampuan <i>Swelling</i>	68,49	47,24	-29,34

Pada uji FDT semua formula dapat bertahan mengapung di atas permukaan dapar selama lebih dari 12 jam, kecuali F1. Hal ini disebabkan oleh konsentrasi HPMC K4M dan Na alginat yang kecil, HPMC K4M dapat larut secara perlahan pada suasana asam, sedangkan Na alginat tidak larut pada larutan asam (Barhate *et al.*, 2011). Dari hasil analisis *design expert 8.0.2* pada Tabel 3, menunjukkan HPMC dan Na alginat sama berkontribusinya pada pembentukan FDT.

Hasil evaluasi kekuatan *mucoadhesive* pada Tabel 2 menunjukkan urutan kemampuan *mucoadhesive* tablet yaitu $F1 < F2 < F3 < F4$. Terdapat beberapa faktor yang sangat menentukan kemampuan *mucoadhesive* dari suatu polimer antara lain gugus fungsi polimer, kemampuan terbasahi, muatan polimer, dan jumlah polimer (Andrews *et al.*, 2009). Na alginat memiliki banyak gugus hidrofilik sehingga lebih mudah terbasahi. Kemampuan *mucoadhesive* HPMC K4M lebih lemah daripada Na alginat. Dari hasil analisis *design expert 8.0.2* pada Tabel 3, menunjukkan Na alginat lebih berkontribusi pada peningkatan kekuatan *mucoadhesive*.

Hasil pengujian yang diperoleh kemudian digunakan untuk menentukan daerah optimum, percobaan ini menghasilkan 24 formula optimum. Komposisi Na alginat yang dapat digunakan untuk memperoleh formula optimum adalah antara 168,19 mg sampai 210 mg sedangkan HPMC K4M antara 70 mg sampai 140 mg.

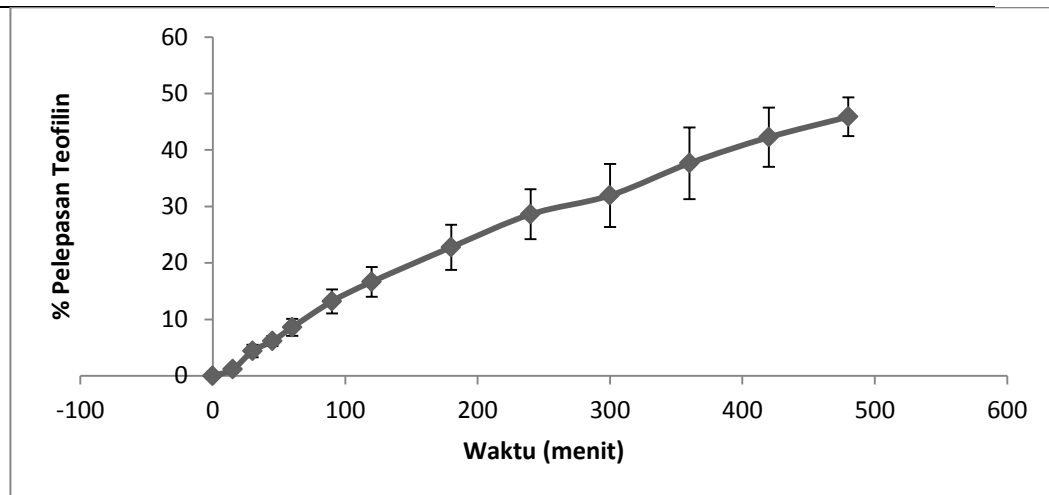
Gambar 1 merupakan *overlay plot* dari komposisi optimum yang terpilih. Hasil pengujian kemampuan *gastroretentive* tablet formula optimum dapat dilihat pada Tabel 4. Terdapat sedikit perbedaan pada hasil respon, namun perbedaan tersebut tidak terlalu besar serta masih memenuhi kriteria respon yang diinginkan.



Gambar 1. *Overlay plot* daerah optimum yang terpilih.

Tabel 4. Hasil prediksi dan uji kemampuan FLT, FDT, kekuatan *mucoadhesive*, dan kemampuan *swelling* tablet formula optimum

Respon	Hasil Prediksi	Hasil Uji
FLT (detik)	79,6289	78,5 ± 4,13
FDT (jam)	>12	>12 ± 0
kekuatan <i>mucoadhesive</i> (gram)	17,4392	17,4018 ± 1,0
kemampuan <i>swelling</i> (%)	130,64	130,2485 ± 4,20



Gambar 2. Profil pelepasan teofilin dari tablet formula optimum.

Hasil pengujian disolusi dapat dilihat pada Gambar 2. Terlihat bahwa tablet formula optimum mampu menahan pelepasan teofilin dari matriks hingga lebih dari waktu pengujian (8 jam), untuk itu perludilakukan perhitungan secara tteoritis yaitu menggunakan perhitungan nilai DE.

Tabel 5. Hasil analisis kinetika pelepasan teofilin dari tablet formula optimum

Nilai r			
r tabel (n=10)	Orde nol	Orde satu	Higuc hi
r = 0,497	r = 0,991	r = 0,847	r = 0,987

Selain nilai DE, profil pelepasan juga digunakan untuk menentukan model kinetika pelepasan teofilin dari tablet. Penentuan model kinetika dilakukan dengan membandingkan nilai koefisien korelasi (r) hasil analisis dengan nilai koefisien (r) tabel.

Nilai r yang lebih besar dari nilai r tabel menunjukkan model kinetika yang diikuti oleh pelepasan formula optimum (Suprpto dan Setiadi, 2010). Dari Tabel 5 dapat dilihat bahwa nilai r yang paling besar adalah nilai r yang diperoleh dari kurva hubungan pelepasan teofilin terhadap waktu (orde nol), hal ini menandakan bahwa pelepasan obat didominasi oleh mekanisme erosi.

IV. KESIMPULAN

Formula optimal diperoleh dengan komposisi 10-20% HPMC dan 24,013-30% natrium alginat. Kinetika pelepasan teofilin dari formula optimum mengikuti orde nol, nilai DE_{480} sebesar 54,023% dan tablet dapat melepaskan 100% teofilin pada jam ke 16,967.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrews, G. P., Lavery, T. P., dan Jones, D. S. 2009. Mucoadhesive Polymeric Platforms for Controlled Drug Delivery. *Europ. J. Pharm. & Biopharm.*, Vol. 71: 505-518.
- Barhate, A. L., Shinde, S. N., Sali, S. M., Ingale, D. K., Choudari, V. P., dan Kuchekar, B. S. 2011. Fabrication of Controlled Release Metoprolol Succinate Matrix Tablet: Influence of Some Hydrophilic Polymers on the Release Rate and In Vitro Evaluation. *Int. J. Phar. World Res.*, Vol.1 (2): 1-15.
- Charvalo, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., dan Gremiao, M. P. D. 2010. Mucoadhesive Drug Delivery System. *Brazilian J. Pharm. Sci.*, Vol. 46 (1): 1-17.
- Ibezim, E. C., Attama, A. A., Obitte, N. C., Onyishi, V. I., dan Brown, S. A. 2008. In vitro Prediction of in vivo Bioavailability and Bioequivalence of Brands of Metronidazole Tablets in Eastern Nigerian Drug Market. *Sci. Res. and Essay*. Vol. 3 (11): 552-558.
- Indrawati, T., Agoes, G., Yulinah, E., dan Cahyati, Y. 2005. Uji Daya Lekat Mukoadhesif secara In Vitro beberapa Eksipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya pada Lambung dan Usus Tikus. *Jurnal Matematika and Sains*. Vol. 10 (2): 45-51.
- Irawan, E. D., dan Farhana. 2011. Optimasi Chitosan dan Natrium Karboksimetilselulosa sebagai Sistem Mucoadhesive pada Tablet Teofilin. *Majalah Farmasi Indonesia*, Vol. 22 (2): 92-97.

- Jin. X., Zhang. Y., Xiao, L., dan Zhao, Z. 2008. Optimization of Extended Zero-order Release Gliclazide Tablets Using D-Optimal Mixture Design. Regular Article Yakugaku Zasshi, Vol. 128 (10): 1475 – 1483.
- Kavanagh, N., dan Corrigan, O. I. 2004. Swelling and Erosion Properties of Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) Matrices—influence of Agitation Rate and Dissolution Medium Composition. Int. J. Pharm., Vol. 279 (2004): 141–152.
- Louisa, M. dan Dewoto, R. 2008. Perangsang Susunan Saraf Pusat. Dalam Syarif, A., *et al.* Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Mandal, S., Ratan, G. N., Mulla, J. S., Thimmasetty, J., dan Kaneriya. A. 2010. Design and In Vitro Evaluatin of Gastro Retentive Sustained Release Tablet of Tizanidine Hydrochloride. Indian J. Novel Drug Del., Vol. 2 (4): 144-152.
- Rajput, G. C., Majmudar, F. D., Patel J.K., Patel K.N., Thakor, R.S., Patel B.P., dan Rajgor, N. B. 2010. Stomach Specific Mucoadhesive Tablets As Controlled Drug Delivery System – A Review Work. Int. J. Pharm. and Bio. Res., Vol. 1 (1): 30-41.
- Sheth N.S. 2011. Formulation and Evaluation of Floating Drug Delivery System. Int. J. Pharm. and Bio. Sci., Vol. 2 (1): 571-580.
- Siegel, R. A. dan Rathbone, M. J. 2012. Overview of Controlled Relelase Mechanisms. Dalam Siepmann, J., *et al.* Fundamental and Applications of Controlled Release Drug Delivery. Eds.8: p19-43.
- Suprpto dan Setiyadi, G. 2010. Formulasi Sediaan Tablet Matrik Sustained Release Teofilin: Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi and Matrik Etilselulosa and HPMC dengan Model Factorial Design. Jurnal Penelitian Sains & Teknologi, Vol. 11 (2): 100-116.
- The United States Pharmacopeial Convention (USPC), 2009. USP32-NF27. [CD-ROM].