

FORMULASI SEDIAAN TABLET LEPAS LAMBAT TEOFILIN DENGAN BAHAN MATRIKS YANG BERKARAKTERISTIK HIDROFILIK : REVIEW

Isma Roslianna Handiana, Wiwiek Indriyati

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
ismaroslianna@gmail.com

ABSTRAK

Asma merupakan penyakit yang sering dijumpai di lingkungan sekitar. Obat yang sering diresepkan untuk asma adalah teofilin. Teofilin merupakan obat asma yang sering digunakan tetapi mempunyai indeks terapi yang sempit. Teofilin dalam bentuk tablet dimodifikasi dengan menambahkan matrik. Matrik yang digunakan berkarakteristik polimer hidrofilik dan dibuat kombinasi antar matrik untuk menutupi sifat buruk antar matrik.

Kata Kunci : Teofilin, Matrik, Polimer Hidrofilik, Indeks Terapi.

ABSTRACT

Asthma is a disease that can be founded on surroundings. Drug that commonly prescribed for asthma is theophylline. Although it is commonly prescribed, theophylline has narrow index of therapy. Theophylline in tablet formed is modiflicated by adding a matrix. The matrix that added in theophylline is a polimer hydrophilic and made by a combination of matrix to cover up poor characteristic between the matrix.

Keywords: *Theophylline, Matrix, Hydrophilic Polymers, Therapeutic Index.*

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit yang paling sering dijumpai di lingkungan sekitar kita. Penyakit asma dapat dijumpai pada anak kecil maupun orang dewasa. Semakin berkembangnya ilmu pengetahuan, bentuk sediaan obat asma semakin bervariasi. Di pasaran, bentuk sediaan obat asma dapat dijumpai dalam bentuk sediaan padat (tablet), cair (injeksi), dan aerosol. Tetapi berbagai bentuk sediaan tersebut merupakan sediaan yang

bersifat konvensional yaitu dosis pemakaian berkali-kali dalam sehari. Hal ini menyebabkan tidak cocoknya sediaan jika digunakan untuk mencegah dan terapi saat asma terjadi jika dibandingkan dengan sediaan lepas lambat.

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan dengan pelepasan obat yang relatif lambat sehingga kadar obat dalam darah relatif konstan dan indeks terapinya relatif lama. Sediaan lepas lambat dibuat untuk senyawa yang mempunyai indeks terapi

sempit dan dirancang untuk memberikan manfaat terapi yang besar. Salah satu senyawa yang mempunyai indeks terapi sempit adalah teofilin. Teofilin merupakan obat asma yang mempunyai indeks terapi sempit yaitu 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}^2$.

Pengembangan sediaan lepas lambat bertujuan untuk mengoptimalkan penyampaian obat sehingga dapat meminimalisir fluktuasi kadar plasma dan mempertahankan kadar plasma dalam batas kadar terapi¹⁰. Hal ini akan menyebabkan tablet akan terdisolusi secara perlahan didalam tubuh sehingga terapi yang di berikan lebih baik

Teofilin merupakan obat yang biasa digunakan untuk mengobati asma. Indeks terapi teofilin yang kecil menyebabkan obat tersebut diformulasikan dalam sediaan lepas lambat. Formulasi sediaan lepas lambat diharapkan memberi keseragaman konsentrasi obat dalam darah pada jangka panjang dan tidak menimbulkan efek samping⁵.

Pada formulasi sediaan lepas lambat, banyak digunakan polimer matrik. Tujuan dari penambahan polimer matrik

adalah mengendalikan pelepasan obat. Polimer matriks yang digunakan adalah polimer dengan karakteristik hidrofilik. Polimer ini dapat larut dalam air membentuk lapisan gel. Dalam *review* ini akan dibahas beberapa penelitian formulasi tablet lepas lambat menggunakan matrik yang mempunyai polimer berkarakteristik hidrofilik.

METODE

Dalam *review* ini peneliti menggunakan sumber data primer yang dikumpulkan langsung oleh peneliti. Pencarian data primer dilakukan menggunakan Google dan Pubmed sebagai sumber informasi dan data peneliti. Daftar pustaka yang relevan digunakan oleh peneliti sebagai sumber informasi lainnya dan sebagai penunjang dari informasi yang tercantum dalam *review*. Pustaka yang diambil merupakan pustaka yang melakukan penelitian dalam 10 tahun terakhir. Dari 20 jurnal yang di peroleh, penulis, 10 jurnal dijadikan sumber informasi dan data pada proses *review*.

HASIL

Senyawa teofilin merupakan senyawa yang mempunyai indeks terapi kecil sehingga dalam formulasinya diberikan matrik polimer hidrofilik. Komposisi yang digunakan adalah teofilin

– laktosa – Mg stearat. Pada komposisi tersebut diberikan matrik yang dapat memperlambat laju disolusi tablet. Matrik yang digunakan adalah kombinasi HPMC – *Xanthan Gum*³ dan kombinasi HPMC – *Xanthan Gum* – Na CMC⁴.

Tabel 1. Disolusi Teofilin menggunakan Matrik Kombinasi HPMC : *Xanthan Gum* dengan Berbagai Variasi Perbandingan Selama 6 Jam³.

Formulasi	Persentase Disolusi Selama 6 Jam
1	56,21 %
2	40,68 %
3	39,93 %
Tablet pasaran (Retaphyl®)	94,72 %

Keterangan :

Formulasi 1 : kombinasi HPMC : *Xanthan Gum* (1 : 4)

Formulasi 2 : kombinasi HPMC : *Xanthan Gum* (1 : 1)

Formulasi 3 : kombinasi HPMC : *Xanthan Gum* (4 : 1)

Tabel 2. Disolusi Teofilin menggunakan Matrix Kombinasi HPMC - *Xanthan Gum* - Na CMC dengan Berbagai Variasi massa⁴.

Formulasi	Kecepatan disolusi (mg/menit)
1	0,205
2	0,478
3	1,062
4	0,267
5	0,914
6	0,181
7	0,258

Keterangan :

Formulasi 1 : HPMC 150 mg – Na CMC 0 mg – *Xanthan Gum* 0 mg

Formulasi 2 : HPMC 0 mg – Na CMC 150 mg – *Xanthan Gum* 0 mg

Formulasi 3 : HPMC 0 mg – Na CMC 0 mg – *Xanthan Gum* 150 mg

Formulasi 4 : HPMC 750 mg – Na CMC 75 mg – *Xanthan Gum* 0 mg

Formulasi 5 : HPMC 0 mg – Na CMC 75 mg – *Xanthan Gum* 75 mg

Formulasi 6 : HPMC 75 mg – Na CMC 0 mg – *Xanthan Gum* 75 mg

Formulasi 7 : HPMC 50 mg – Na CMC 50 mg – *Xanthan Gum* 50 mg

Dilakukan variasi massa pada matrik dengan tujuan melihat konsentrasi disolusi yang paling efektif digunakan pada pengembangan tablet lepas lambat.

Matrik dikombinasikan dengan tujuan untuk menutupi sifat-sifat dari matrik lain yang dapat mempengaruhi sifat fisika dari sediaan tablet lepas lambat.

PEMBAHASAN

Teofilin merupakan obat terapi yang sering digunakan untuk penderita asma. Obat ini banyak diresepkan oleh dokter untuk terapi dan penanganan saat terjadi asma. Kelebihan teofilin dibanding obat asma yang lain adalah efek samping yang ditimbulkan sudah di ketahui oleh para ahli kesehatan, sehingga efek samping dapat diantisipasi sesegera mungkin⁶. Teofilin mempunyai indeks terapi sempit yaitu 5 – 20 µg/mL⁵, sehingga dibutuhkan suatu matrik yang dapat memperlambat proses disolusi dari obat tersebut saat di konsumsi. Penambahan matrik bertujuan untuk memperlama waktu terapi obat atau indeks terapi saat didalam tubuh. Matrik yang digunakan adalah jenis polimer hidrofilik. Matrik dengan polimer hidrofilik sering digunakan untuk sediaan peroral yang di formulasikan untuk tablet lepas lambat⁶.

Dari hasil penelitian, dapat diketahui bahwa telah dibuat formulasi dengan berbagai macam kombinasi matrik dalam satu formulasi. Kombinasi tersebut di tujukan agar saling menutupi pengaruh

matrik pada sifat fisika tablet sehingga tablet tetap memiliki sifat fisika yang baik. Kombinasi matrik yang digunakan oleh peneliti adalah HPMC - *Xanthan gum*² dan kombinasi HPMC – *Xanthan Gum* – Na CMC⁹.

Pada kombinasi HPMC – *Xanthan Gum*, HPMC digunakan karena HPMC merupakan polimer hidrofilik nonionik yang dapat berinteraksi dengan air dan membentuk lapisan gel. Lapisan gel yang terbentuk bertujuan untuk memperlambat pelepasan senyawa teofilin sehingga terapi yang di berikan akan lebih panjang. Tetapi HPMC memiliki kekurangan yaitu sifat alir yang buruk karena sukar membentuk aglomerat, sehingga HPMC sering dikombinasikan dengan zat lain². HPMC merupakan faktor dominan untuk memperluas indeks terapi pada teofilin. Kombinasi HPMC - *Xanthan Gum* dimaksudkan untuk memperbaiki sifat alir HPMC. *Xanthan gum* mempunyai sifat mudah terhidrasi karena larut dalam air, sehingga saat kontak dengan air maka *Xanthan Gum* akan mengembang dan mengalami erosi⁴. Tetapi *Xanthan Gum*

memiliki kelebihan yaitu memperbaiki sifat alir granul tablet.

Kombinasi lain yang dapat dilakukan adalah kombinasi matrik HPMC – *Xanthan Gum* – Na CMC⁹. Salah satu jurnal menyatakan bahwa Na CMC mempunyai kemampuan untuk mengembang dan melekat pada mukus sehingga daya mukoadesif dapat meningkat⁶. Na CMC juga bersifat mudah terdispersi dan mengembang dalam air sehingga membentuk larutan koloid. Na CMC menjadi faktor pembatas difusi obat keluar matrik. Kombinasi matrik HPMC – *Xanthan Gum* dan matrik HPMC – *Xanthan Gum* – Na CMC efektif mempengaruhi disolusi pada obat teofilin. Karena penambahan matrik tersebut, disolui pada tablet teofilin menjadi lambat sehingga terapi yang diberikan lebih efektif dan indeks terapi lebih luas. Dari data yang diperoleh bahwa kombinasi HPMC – *Xanthan Gum* dapat melepas teofilin sebesar 36,93% sampai 56,21% dalam waktu 6 jam². Formulasi yang efektif digunakan adalah formulasi 3 dengan kombinasi HPMC – *Xanthan Gum*

4 : 1. Jika dibandingkan dengan sediaan teofilin di pasaran yang melepas teofilin 94,72%, maka perpanjangan indeks terapi sekitar 38,51% hingga 57,79%. Kombinasi HPMC – *Xanthan Gum* – Na CMC juga menghasilkan disolusi yang baik. Kombinasi HPMC – *Xanthan Gum* dan HPMC – *Xanthan Gum* – Na CMC cukup efektif untuk tablet teofilin pada penderita asma. Sehingga kombinasi ini dapat menjadi alternatif untuk memperlambat laju disolusi obat teofilin dalam tubuh.

SIMPULAN

Penggunaan matrik polimer hidrofilik menjadi salah satu alternatif dalam pembuatan sediaan tablet lepas lambat. Penggunaan matriks pada formulasi obat yang mempunyai indeks terapi sempit akan memberikan keuntungan yaitu memperpanjang indeks terapi. Kombinasi yang formulasikan akan menutupi kekurangan satu sama lain dari masing-masing matrik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang telah membantu dalam proses pembuatan *review* dalam bentuk moril

maupun material. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada Wiwiek Indrayati selaku dosen pembimbing dan Rizky Abdulah selaku dosen metodologi penelitian, teman-teman 2013 yang telah membantu

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (authorship), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fitriani Lili., Ulfi Rahmi., Elfi Sahlan Ben. 2014. Formulasi Mikrokapsul Ranitidin HCl Menggunakan Rancangan Faktorial dengan Penyalut Etil Selulosa. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 1 (1): 101-110.
2. Iskandarsyah, Sutrio, Dian Hayati. 2010. Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa-Xanthan Gum Sebagai Matriks Pada Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol VII. No 3. 58-70.
3. Khamanga Sandile M., Parfitt Natalie., Nyamuzhiwa Tsitsi., Walker Roderick B., Haidula Hendrina. 2009. The Evaluation of Eudragit Microcapsules Manufactured by Solvent Evaporation Using USP Apparatus 1. *Dissolution Technologies*. (5): 15-22
4. Lende, P.K., M.S. Junagade & Arundati, DD. 2012. Formulation Optimization and In-Vitro Evaluation of Floating Tablet of Stavudin. *Am. J. PharmTechRes*. 2(5):723-739.
5. Pradana, Rangga., Chaidir, Effionora Anwar. 2010. Formulasi Tablet Salut Teofilin Menggunakan Eksipien Koproces Pregelatinisasi Pati Singkong Metilselulosa Sebagai Bahan Penyalut. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol VII. No 1. 49-62
6. Pujiastuti, Anasthasia. 2016. Pengaruh Natrium CMC, HPMC K100M, dan Etil Selulosa terhadap Karakteristik Tablet Nifedipin dengan Sistem Penghantaran Mukoadhesif. *Indonesian Journal On Medical Science*. Vol 3. No 1. 5-14
7. Rashati, Dewi., Siti Mursidatur Rohmah. 2016. Uji Fisik Formulasi Tablet *Floating* Teofilin Dengan Matrik HPMC. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. Vol 1. No 1. 13-19.
8. Sa'adah, Hayatus., Achmad Fudholi. 2011. Optimasi Formulasi Tablet Teofilin Menggunakan *Co-Processed Excipient* Campuran Laktosa dan Avicel. *Majalah Farmasi Indonesia*. 4 (22): 306-341.
9. Siswanto, Agus dan Sri Sulihyowati Soebagyo. 2006. Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC, dan *Xanthan gum*. *Majalah Farmasi Indonesia*. 17 (3): 143-148.
10. Suprpto dan Gunawan Setiyadi. 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.