

**OPTIMASI TABLET FLOATING TEOFILIN MENGGUNAKAN METODE DESAIN FAKTORIAL****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

Naskah diterima tanggal 31 Maret 2016

**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 NaHCO<sub>3</sub>) to the quality of tablets and determine the optimum formula of theophylline floating tablet. A 2<sup>2</sup> randomized factorial design was used in development of theophylline floating tablet with HPMC K4M CR (A) and NaHCO<sub>3</sub> (B) as independent variables. The flowability of mass tablet, floating character, and dissolution profile were chosen as dependent variables. The results showed that NaHCO<sub>3</sub> 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 NaHCO<sub>3</sub> 35.39 mg produced the optimum formula of theophylline floating tablet with desirability value of 0.978.*

**Keywords :** theophylline, floating tablet, HPMC K4M CR, NaHCO<sub>3</sub>

**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 NaHCO<sub>3</sub> terhadap kualitas tablet dan menentukan formula optimum tablet floating teofilin. Metode faktorial desain 2<sup>2</sup> (Design Expert 7.1.5) digunakan dalam pengembangan tablet floating teofilin dengan HPMC K4M CR (A) and NaHCO<sub>3</sub> (B) sebagai variabel bebas. Sifat alir massa tablet, karakter floating, dan profil disolusi digunakan sebagai variabel tergantung. Hasil penelitian menunjukkan bahwa NaHCO<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 35,39 mg merupakan formula optimum tablet *floating* teofilin dengan nilai *desirability* 0,978.

**Kata Kunci :** teofilin, tablet *floating*, HPMC K4M CR, NaHCO<sub>3</sub>

**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. Formulasi teofilin dalam sediaan lepas lambat dengan sistem matrik memang dapat memperpanjang durasi efek obat, namun disisi lain juga menunda onset (Parfitt, 1999).

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. Sistem *floating* akan mempertahankan sediaan untuk

**Alamat korespondensi :**

Email: gus\_ump@yahoo.com, Hp. 085726392037

lebih lama tinggal di lambung sehingga tersedia waktu absorpsi yang cukup bagi teofilin di bagian lambung dan usus bagian atas (Gopalakrishnan dan Chenthilnathan, 2011). Selain itu tablet floating teofilin diharapkan juga dapat meningkatkan onset obat.

Salah satu teknik formulasi tablet *floating* dapat dilakukan dengan sistem *effervescent* dalam matrik hidrofil (Nayak *et al.*, 2010; Uddin *et al.*, 2011). Dalam hal ini digunakan  $\text{NaHCO}_3$  sebagai komponen *effervescent* dan HPMC sebagai bahan matrik hidrofil. Pada saat kontak dengan medium yang bersifat asam maka  $\text{NaHCO}_3$  bereaksi menghasilkan gas  $\text{CO}_2$  (Pandey *et al.*, 2010). Pada saat yang sama HPMC mengembang membentuk massa gel yang kental (Patel dan Patel, 2007; Shishu *et al.*, 2007). Gas  $\text{CO}_2$  yang terperangkap dalam gel hidrofil HPMC menyebabkan kerapatan tablet menurun sehingga tablet dapat mengapung dalam medium (Dave *et al.*, 2004; Prajapati *et al.*, 2011). Perbandingan  $\text{NaHCO}_3$  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  $\text{NaHCO}_3$  dan HPMC yang optimal. Penggunaan model optimasi desain faktorial ini untuk menghindari proses coba-coba dalam penelitian sehingga dapat menghemat biaya dan tenaga. Selain itu akan diketahui pengaruh interaksi bahan matrik terhadap kualitas tablet *floating* (Ladani *et al.*, 2010).

## 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  $\text{NaHCO}_3$  (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  $\text{NaHCO}_3$  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

Tabel 1. Formula tablet *floating* teofilin

Run	Kode	Faktor A:HPMC	Faktor B: $\text{NaHCO}_3$	Teofilin	Jumlah bahan (mg)/ tablet			
					HPMC	$\text{NaHCO}_3$	Laktosa	Mg stearat
1	F1A	1.00	-1.00	100	40	10	48	2
2	F1B	1.00	-1.00	100	40	10	48	2
3	F2A	1.00	1.00	100	40	40	18	2
4	F3A	-1.00	-1.00	100	10	10	78	2
5	F2B	1.00	1.00	100	40	40	18	2
6	F4A	-1.00	1.00	100	10	40	48	2
7	F3B	-1.00	-1.00	100	10	10	78	2
8	F4B	-1.00	1.00	100	10	40	48	2

## 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*. Selain itu juga diamati lamanya sediaan mengapung (durasi *floating*) dan integritas sediaan selama 24 jam (Patel dan Patel, 2007).

## 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  $\lambda_{\text{mak}}$ : 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

Uji disolusi menggunakan alat disolusi model USP tipe 2 dengan pengaduk dayung (USP XXXII, 2008). 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  $\text{NaHCO}_3$  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 =  $\text{NaHCO}_3$  (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.

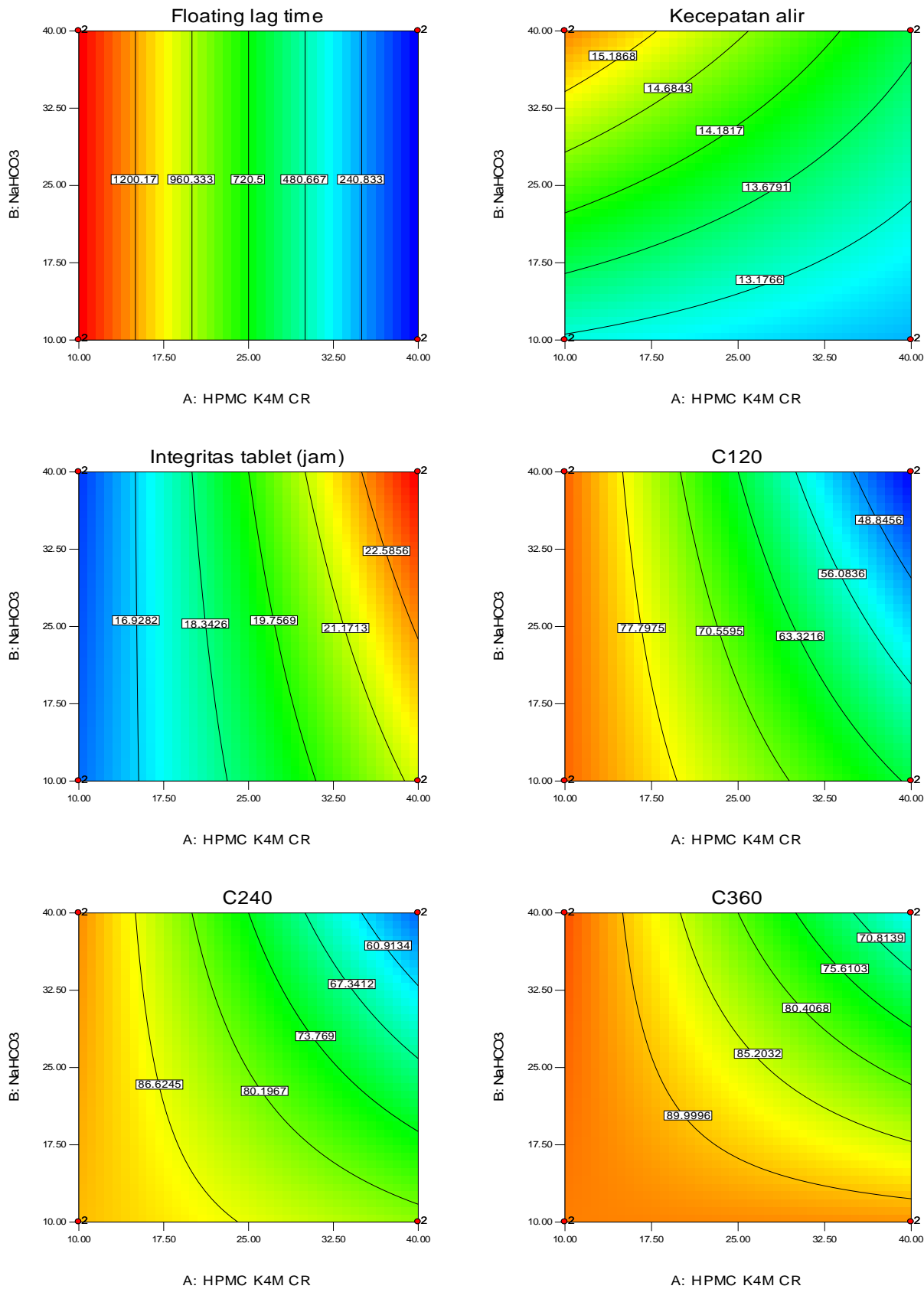
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Sifat alir massa cetak tablet

Hasil evaluasi sifat alir massa tablet *floating* teofilin tersaji pada tabel 2 menunjukkan bahwa secara umum seluruh formula mempunyai sifat alir yang baik dengan kecepatan alir > 10 g/detik (Fudholi, 1983). 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.  $\text{NaHCO}_3$  mempunyai pengaruh yang lebih besar terhadap sifat alir massa tablet dibandingkan HPMC K4M CR. Hal ini terjadi karena  $\text{NaHCO}_3$  mempunyai bobot jenis yang lebih besar sehingga mampu meningkatkan sifat alir bahan.

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



**Gambar 1. Contour plot respon kecepatan alir massa tablet, floating lag time, integritas tablet, C<sub>120</sub>, C<sub>240</sub>, dan C<sub>360</sub> tablet floating teofilin**

**Tabel 2. Sifat fisik tablet *floating* teofilin**

Run	Kode formula	Kecepatan alir (g/detik) (n=3)	Bobot (mg) (n=20)		Kekerasan (kg)(n=6)	Waktu hancur (menit) (n=3)	Kerapuhan (%) (n=3)
			Rata-rata	CV (%)			
1	F1A	11,88 ± 0,50	189,8	2,3	8,27±1,37	> 15	0,045±0,003
2	F1B	13,47 ± 0,23	191,1	1,6	8,47±0,81	> 15	0,056±0,003
3	F2A	13,00 ± 0,25	215,1	3,0	7,46±0,27	> 15	0,036±0,020
4	F3A	13,17 ± 0,26	203,4	2,4	8,98±1,33	> 15	0,148±0,213
5	F2B	14,58 ± 0,58	203,5	1,9	8,50±1,06	> 15	0,233±0,169
6	F4A	15,10 ± 0,37	206,8	3,9	6,65±1,07	> 15	0,048±0,023
7	F3B	13,08 ± 0,22	198,7	2,6	7,15±1,59	> 15	0,468±0,101
8	F4B	16,28 ± 0,46	192,9	3,9	7,06±0,70	> 15	0,200±0,053

**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). Tablet run 1/ F1A, run 2/ F1B, run 3/ F2A, dan run 5/ F2B mempunyai  $F_{lag\ time}$  yang baik yaitu < 180 detik (Patel dan Patel, 2007). Keempat formula tablet ini mengandung HPMC K4M CR level tinggi (40 mg) dengan variasi NaHCO<sub>3</sub> 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 CO<sub>2</sub> yang dihasilkan oleh reaksi *effervescent* antara NaHCO<sub>3</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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.

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

**Tabel 3. Karakter *floating* dan parameter disolusi tablet *floating* teofilin**

Run	Formula Kode	$F_{lag\ time}$ (n=3)		Durasi <i>floating</i> (jam)(n=3)	Integritas tablet(jam)** (n=3)	Parameter disolusi (n=3)		
		detik	menit*			C <sub>120</sub> (%)	C <sub>240</sub> (%)	C <sub>360</sub> (%)
1	F1A	39±9	<1	24	18,8±1,6	73,66	86,23	93,10
2	F1B	44±12	<1	24	24,0±0,0	51,75	77,30	90,81
3	F2A	40±3	<1	24	24,0±0,0	41,28	48,75	53,87
4	F3A	***	>1440	***	16,8±1,1	81,27	89,50	90,62
5	F2B	39±4	<1	24	24,0±0,0	41,94	60,23	78,16
6	F4A	***	>1440	***	15,0±1,2	90,08	100,52	98,59
7	F3B	***	>1440	***	15,2±1,8	88,77	92,32	95,43
8	F4B	***	>1440	***	16,1±1,3	79,99	85,58	91,00

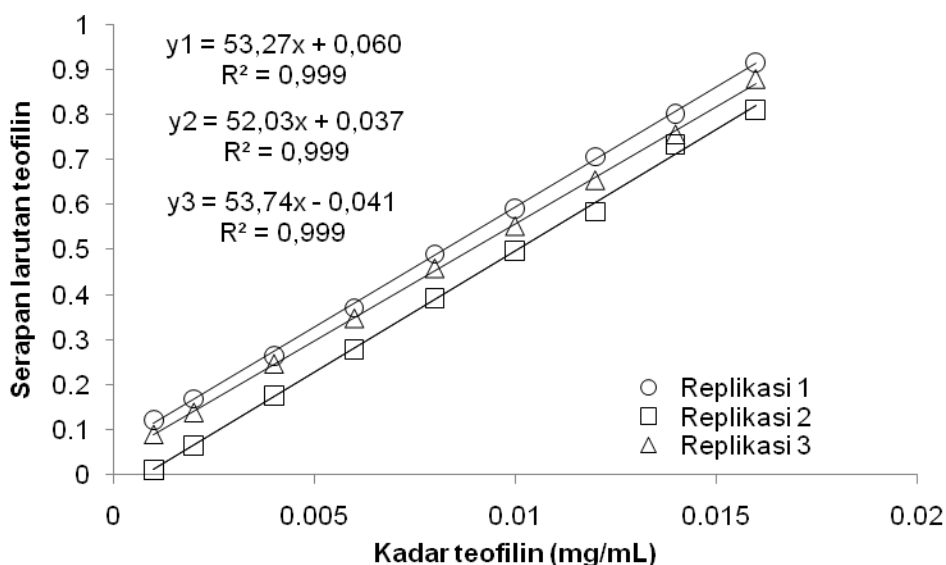
Keterangan: \*) 1 = tablet mengapung dalam waktu < 1 menit, 1440 = tablet tidak mengapung hingga 24 jam pengamatan  
 \*\*) keutuhan sediaan diamati hingga 24 jam  
 \*\*\*) selama pengamatan 24 jam tablet tidak mengapung

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<sub>3</sub> (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.



**Gambar 2. Kurva baku larutan teofilin dalam pelarut cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2 pada λ= 268 nm**

**Parameter disolusi C<sub>120</sub>, C<sub>240</sub>, dan C<sub>360</sub>**

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<sub>120</sub>) = 15-50 %, C<sub>240</sub> = 45-80 % , dan C<sub>360</sub> > 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).

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

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

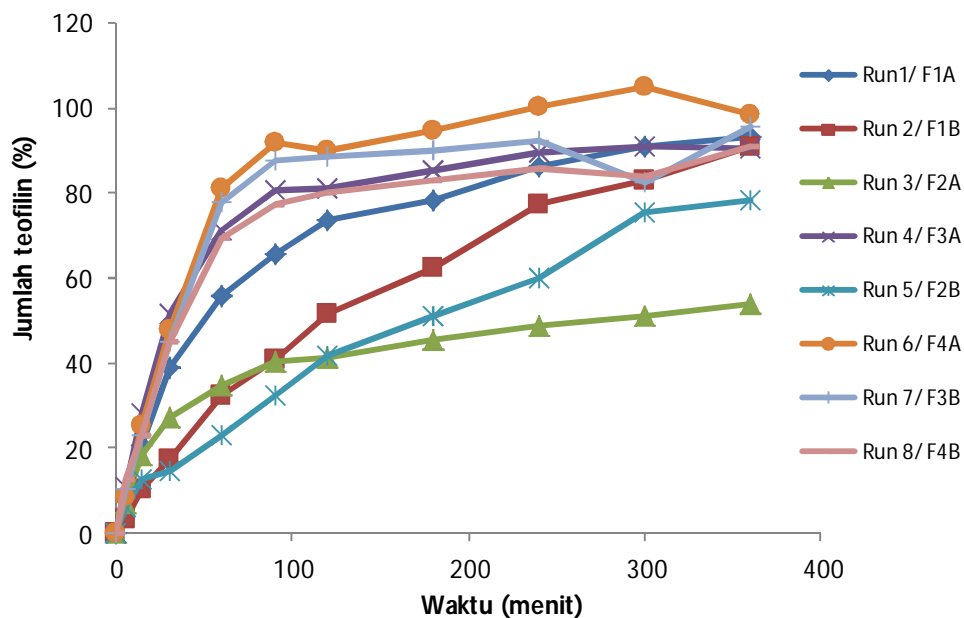
$$C_{360} (\%) = 86,45 - 7,46 (A) - 6,04 (B) - 6,93 (AB) \dots\dots\dots (7)$$

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<sub>120</sub>, C<sub>240</sub>, dan C<sub>360</sub>.

**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, *F<sub>lag time</sub>*, integritas sediaan, C<sub>120</sub>, C<sub>240</sub>, dan C<sub>360</sub>. Solusi 1 dipilih sebagai formula optimum karena mempunyai nilai *desirability* paling tinggi yaitu 0,978 sebagaimana terlihat dalam gambar 4. *Desirability* merupakan sebuah nilai yang menyatakan kedekatan antara parameter respon optimasi dengan target yang ingin dicapai (Siswanto, 2015).

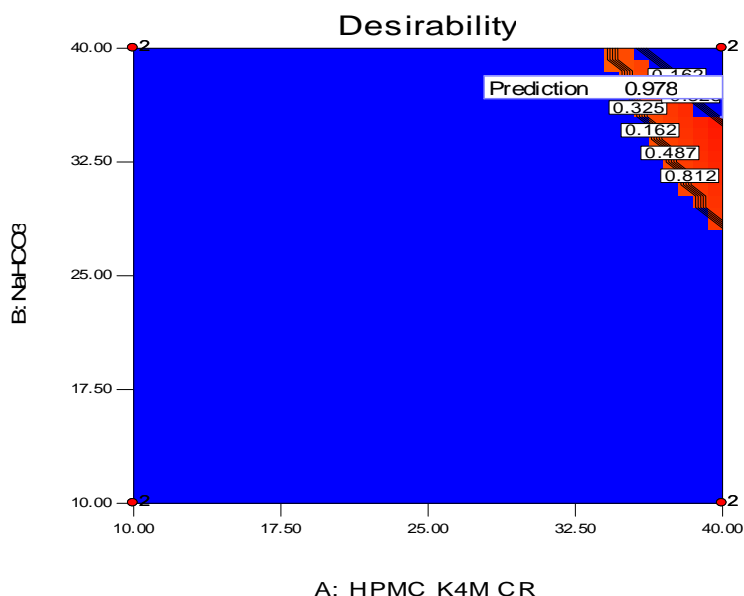


**Gambar 3.** Kurva disolusi 8 run tablet *floating* teofilin dalam medium cairan lambung buatan tanpa pepsin pH 1,2

**Tabel 4. Alternatif formula optimum tablet *floating* teofilin\***

Formula	HPMC K4M CR	NaHCO <sub>3</sub>	<i>Desirability</i>
1	40,00 mg	35,39 mg	0,978 Selected
2	37,73 mg	37,73 mg	0,954

Keterangan: selain HPMC K4M CR dan NaHCO<sub>3</sub> sebagaimana komposisi optimum, tablet mengandung teofilin 100 mg, mg stearat 2 mg, dan laktosa secukupnya sehingga diperoleh bobot 200 mg.



**Gambar 4. Superimposed contour plot respon tablet *floating* teofilin (metode numerik)**

**KESIMPULAN**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa NaHCO<sub>3</sub> merupakan faktor yang berpengaruh kuat meningkatkan sifat alir massa tablet. HPMC K4M CR merupakan faktor yang dominan menurunkan *F<sub>lag time</sub>*, meningkatkan integritas tablet, dan menurunkan jumlah teofilin yang terdisolusi. Tablet dengan komposisi HPMC K4M CR 40,00 mg dan NaHCO<sub>3</sub> 35,39 mg merupakan formula optimum tablet *floating* teofilin dengan nilai *desirability* 0,978.

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Universitas Muhammadiyah Purwokerto atas dukungan dana dalam program Hibah Kompetitif Unggulan Tahun 2015.

**DAFTAR PUSTAKA**

Bolton, S. dan Bon, C., 2004. *Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications*, Edisi IV. Marcel Dekker Inc., New York.

Dave, B.S., Amin, A.F., Patel, M.M., 2004. Gastroretentive Drug Delivery System of Ranitidine Hydrochloride: Formulation

and in Vitro Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 5: 77-82.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979. *Farmakope Indonesia*, Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

FDA, Guidance For Industry Bioanalytical Method Validation. 2001. United States Pharmacopoeial Convention Inc. Rockville.

Fudholi, A., 1983. Metodologi Formulasi Dalam Kompresi Direk. *Medika*, 7: 586-593.

Gopalakrishnan, S., Chenthilnathan, A., 2011. Floating Drug Delivery Systems: A Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 3: 548-554.

Ladani, R.K., Patel, M.J., Rakesh, P.P., Bhatt, T., 2010. Modern Optimization Techniques in Field of Pharmacy. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1: 148-157.



- Meka, V.S., Nali, S.R., Songa, A.S., dan Battu, J.R., 2012. Statistical Optimization of a Novel Excipient (CMEC) Based Gastro Retentive Floating Tablets of Propranolol HCl and It's in Vivo Buoyancy Characterization in Healthy Human Volunteers. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20: 1-12.
- Nayak, A.K., Maji, R., Das, B., 2010. Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3: 2-10.
- Pandey, S., Devmurari, V., Paridhi, S., Mahalaxmi, R., 2010. Development and in Vitro Evaluation of Propranolol Hydrochloride Based Gastro-Retentive Floating Tablet. *Der Pharmacia Lettre*, 2: 75-86.
- Parfitt, K. (Editor), 1999. *Martindale the Complete Drug Reference*, 32<sup>nd</sup> ed. Pharmaceutical Press, London.
- Prajapati, S., Patel, C., Patel, L., 2011. Polymers for Floating Drug Delivery System. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2(1): 1-8.
- Patel, V.F. dan Patel, N.M., 2007. Statistical Evaluation of Influence of Viscosity and Content of Polymer on Dipyridamole Release from Floating Matrix Tablets: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, 8: E140-E144.
- Shishu, Gupta, N., dan Aggarwal, N., 2007. Stomach-Specific Drug Delivery of 5-Fluorouracil Using Floating Alginate Beads. *AAPS PharmSciTech*, 8: E143-E149.
- Siswanto, A., 2015, Formulasi dan Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin Menggunakan Bahan Matrik Methocel K4M CR, Natrium Bikarbonat, dan Ethocel, *Disertasi*, UGM, Jogjakarta.
- Uddin, M., Rathi, P.B., Siddiqui, A.R., Sonawane, A.R., Gadade, D.D., 2011. Recent Development in Floating Delivery Systems for Gastric Retention of Drugs an Overview. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 1: 26-42.