

FORMULASI TABLET SALUT TEOFILIN MENGUNAKAN EKSIPIEN KOPROSES PREGELATINISASI PATI SINGKONG – METILSELULOSA SEBAGAI BAHAN PENYALUT

Rangga Pradana, Chaidir, Effionora Anwar
Universitas Indonesia FMIPA, Departemen Farmasi

ABSTRACT

Pregelatinized cassava starch (PCS) is a physically modified starch. The purposes of the study were to improve functionality of PCS with making coprocess composed of PCS and methylcellulose (MC) by proportionally variation, which are 2:1, 3:1, and 4:1, as well as to applied co-processed excipient that could retard the drug release as coating material of theophylline tablet. Coprocessed excipient were characterized in terms of morphology, particle size distribution, compressibility index, flow rate and angle of repose, thermal analysis, hygroscopicity, gel strength, swelling test, and moiety analysis. Theophylline tablet that coated by PCS, MC, and co-processed PCS-MC ratio (4:1) characterized and in vitro drug release were made in chloride medium of pH 1,2 and phosphate medium of pH 7,2. The characterization result of co-processed PCS-MC showed the improvement of functionality from PCS and synergism PCS with MC. Meanwhile, the result of in vitro drug release showed theophylline tablet that coated by MC 1%, co-processed PCS-MC (4:1) 4% and 2% could retard the drug release in both medium.

Keywords : *co-processes, pregelatinized cassava starch, methylcellulose, theophylline, coated tablet.*

ABSTRAK

Pregelatinisasi pati singkong (PPS) merupakan pati yang mengalami modifikasi fisika. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan fungsionalitas dari PPS dengan membuat koproses yang terbuat dari PPS dan metilselulosa (MC) dengan variasi perbandingan 2:1, 3:1, dan 4:1, serta mengaplikasikan eksipien koproses tersebut sebagai bahan penyalut tablet teofilin yang dapat menahan pelepasan obat. Eksipien koproses yang dihasilkan dikarakterisasi meliputi morfologi, distribusi ukuran partikel, indeks kompresibilitas, laju alir dan sudut istirahat, analisis termal, higroskopisitas, viskositas, kekuatan gel, daya mengembang, dan analisis gugus fungsi. Tablet teofilin yang disalut dengan PPS, MC, dan koproses PPS-MC (4:1) dikarakterisasi serta dibuat

Corresponding author : E-mail : effi.nora@gmail.com

profil pelepasan obat dalam medium klorida pH 1,2 dan fosfat pH 7,2. Hasil karakterisasi koproses PPS-MC menunjukkan peningkatan fungsionalitas PPS dan sinergisme PPS dengan MC. Sementara itu, uji pelepasan obat secara in vitro menunjukkan tablet teofilin yang disalut dengan MC 1%, koproses PPS-MC (4:1) 4% dan 2% dapat memperlambat pelepasan obat pada kedua medium.

Kata Kunci : *koproses, metilselulosa, pregelatinisasi pati singkong, teofilin, tablet salut.*

PENDAHULUAN

Teofilin merupakan obat yang memiliki indeks terapi yang sempit, dimana konsentrasi dalam plasma yang melebihi 10 µg/ml akan menyebabkan efek samping (Sweetman, 2007). Oleh karena itu, teofilin sebaiknya dibuat dalam bentuk sediaan lepas terkendali. Dari sediaan lepas terkendali tersebut diharapkan dapat memberikan konsentrasi zat aktif dalam plasma yang adekuat dalam jangka waktu yang panjang tanpa menyebabkan efek samping (Rovei, Chanoine & Benedetti, 1982).

Penyalutan merupakan salah satu metode efektif yang digunakan pada bentuk sediaan lepas terkendali. Banyak variasi eksipien berupa polimer hidrofilik yang digunakan untuk mengontrol pelepasan obat. Polimer seperti metilselulosa (MC) dan hidroksi propil metilselulosa (HPMC) merupakan contoh polimer yang dapat digunakan untuk penyalutan (Sulaiman, Gusmayadi & Soebagy, 1999). Masih banyak lagi polimer yang dapat digunakan untuk tujuan penyalutan, namun hanya beberapa saja yang telah diketahui berfungsi sebagai polimer penyalut yang berfungsi mengontrol laju pelepasan

obat. Oleh sebab itulah itulah, perkembangan polimer atau eksipien baru masih diperlukan. Namun, salah satu kendala dari upaya untuk memproduksi eksipien baru adalah masalah biaya. Oleh karena itu, para ahli farmasetika lebih memilih mengeksplorasi eksipien yang telah ada, ketimbang mencari dan memproduksi eksipien baru yang harganya lebih mahal. Contoh sederhana adalah pati singkong. Untuk memperbaiki laju alir, kompresibilitas, daya ikat, viskositas, dan kemampuan mengembangnya maka dilakukan modifikasi fisika yang dinamakan pregelatinisasi. Namun, fungsionalitas yang diperoleh hanya dapat dikembangkan hingga batas tertentu dari rentang modifikasi yang dilakukan. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu metode yang bisa membantu proses eksplorasi dan pengembangan eksipien yang telah ada. Metode pengembangan eksipien tersebut adalah koproses. Suatu konsep baru yang melibatkan interaksi antara dua atau lebih eksipien pada tingkat subpartikel. Tujuan koproses adalah meningkatkan fungsionalitas secara sinergis dan menutupi sifat yang tidak diinginkan dari masing-masing eksipien. Koproses menawarkan

beberapa keuntungan, yaitu efisiensi kerja, eksipien baru dengan karakteristik yang diinginkan, dan mengembangkan formula yang sulit diproduksi. Pada koproses tidak terjadi perubahan kimiawi selama proses berlangsung dan perubahan yang terjadi hanya perubahan sifat fisik dari partikel eksipien (Bansai & Nachaegari, 2004). Eksipien yang akan mengalami koproses pada studi ini adalah pregelatinisasi pati singkong (PPS) dan metilselulosa (MC).

Dalam penelitian ini, pregelatinisasi pati singkong yang digunakan merupakan hasil dari pati singkong yang terpregelatinisasi secara sempurna. Pregelatinisasi pati sempurna memiliki keterbatasan dalam kemampuan pembentukan gel penghalang pada permukaan tablet sehingga tidak terlalu cocok digunakan dalam sediaan lepas terkontrol (Anwar, Yanuar & Khotimah, 2006). Oleh karena itu pada studi ini, akan dibentuk koproses bersama dengan metilselulosa, yang merupakan suatu derivat selulosa yang dapat digunakan sebagai bahan penyalut. Dari proses ini diharapkan fungsionalitas dari kedua eksipien tersebut meningkat dan dapat digunakan sebagai bahan penyalut yang dapat mengendalikan pelepasan obat.

Metilselulosa memiliki struktur inti yang mirip dengan pati, namun berbeda dalam hal karakteristik fisik. Dari hasil koproses diharapkan dapat menghasilkan eksipien baru dengan fungsionalitas yang lebih baik dari

kedua eksipien tersebut, yaitu koproses PPS-MC. Koproses PPS-MC ini dibuat dengan cara mengkombinasikan PPS dan MC dengan rasio 2:1, 3:1, dan 4:1.

Dalam penelitian ini digunakan teofilin sebagai model obat dalam tablet inti yang akan disalut dengan koproses PPS-MC/ Tujuan penelitian ini untuk membuktikan manfaat eksipien koproses pregelatinisasi pati singkong-metilselulosa sebagai bahan penyalut tablet lepas terkontrol teofilin..

METODE

Alat dan bahan

PPS MC (Dept .Farmasi FMIPA UI), dapar asam klorida, 0,1 N pH 1,2, dapar fosfat pH 7,2, PEG 4000, sunset yellow, laktosa hidrat, amylum, aquadest. Mesin pencetak tablet (Erweka AR400, Jerman), *bulk-tapped density tester* (pharmeq 245-2E, Indonesia), *texture analyzer* (Rheoner 3305, Jerman), Mikroskop Optik (Nikon Eclipse E200), *homogenizer* (EH2012 CKL Machinery, Malaysia), *fourrier transformation infra red* Tipe 8400S (Shimadzu, Jepang), *Thermal Analysis* DSC 6 (Perkin Elmer, USA), oven, desikator, termometer, dan alat-alat gelas.

Formulasi dan Evaluasi Tablet Inti Pembuatan Tablet Inti

Tablet inti dibuat dengan formula sebagai berikut, yaitu:

Tabel 1. Formula tablet inti

| Komposisi | Jumlah |
|-------------------|--------|
| Teofilin | 200 mg |
| Laktosa hidrat | 280 mg |
| Pasta amilum 10 % | 20 mg |
| Total | 500 mg |

Tablet inti dibuat menggunakan metode granulasi basah,

Evaluasi Massa Tablet

Rasio Hausner dan Indeks kompresibilitas serta Laju Alir dan sudut Istirahat diukur dengan cara yang ditetapkan dalam USP 30th (2007).

Kurva Kalibrasi Teofilin

Pembuatan kurva kalibrasi teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 dan larutan dapar klorida pH 1,2 (FI Ed III 1979 dan edisi IV 1995) masing-masing dilakukan dengan cara membuat larutan teofilin dengan rentang konsentrasi 4; 6; 8; 10; 12; 14 ppm. Larutan tersebut diukur pada panjang gelombang maksimum teofilin yang diperoleh dari kurva serapan pada masing-masing larutan.

Formulasi dan Evaluasi Tablet Salut

Formulasi Tablet Salut

Bahan penyalut dibuat dengan komposisi sebagai berikut: (lihat Tabel 2)

Sebelum dilakukan penyalutan semua formula dilukur viskositasnya dengan viscometer Broekfield. Selanjutnya panci untuk penyalutan dibersihkan dari karat, debu dan kotoran lain. Setelah bersih, panci dibiarkan sampai kering lalu dipasang pada mesin berputar (*dynamo*) Korsch. Alat penyemprot larutan penyalut (*spray gun*) dibilas dengan air. Selang angin dipasang yang menghubungkan *spray gun* dengan kompresor.

Sebelumnya dilakukan orientasi pola semprotan dengan menggunakan air sampai didapat pola semprotan yang halus. *Hair dryer* dipersiapkan untuk menghasilkan udara panas 50 - 70°C yang berguna untuk mempercepat proses pengeringan. Sejumlah tablet inti dimasukkan ke dalam panci, mesin pemutar panci dijalankan dengan kecepatan 25 putaran per menit.

Tabel 2. Formula Bahan Penyalut dengan Tablet Inti Teofilin

| Bahan | Formula (g) | | | | | |
|----------------------|-------------|------|------|------|------|------|
| | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 |
| PPS | 4 | - | - | - | - | - |
| Metilselulosa | - | 1 | - | - | - | - |
| Koproses PPS-MC 4:1 | - | - | 4 | 4 | 4 | 2 |
| PEG 4000 | 2 | 0,5 | 2 | 2 | 2 | 1 |
| <i>Sunset Yellow</i> | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Air suling as | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Evaluasi Tablet Salut

Evaluasi fisik

Evaluasi yang dilakukan diantaranya evaluasi penampilan, kekerasan, keregasan, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, dan kenaikan bobot. Serta untuk mengetahui morfologi permukaan tablet salut yang telah dibuat dan ketebalan salut, dilakukan pemeriksaan dengan alat *Scanning Electron Microscopy*. Efektivitas penyalutan dapat dilihat dengan alat ini melalui monitor dengan hasil pembesaran tertentu. Sementara profil Pelepasan Teofilin dilakukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 2 dengan kecepatan 50 rpm selama 8 jam. Serapan diukur dengan menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (α_{maks}) teofilin. Kemudian jumlah obat dalam cairan dan persentase obat yang terlepas dihitung serta dibuat profil pelepasannya (*USP 30th, 2007*)

Hasil dan Pembahasan

Pembuatan Tablet Inti

Tablet inti teofilin dibuat dengan metode granulasi basah. Metode ini dipilih untuk menghasilkan tablet yang keras dan tidak rapuh. Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet inti antara lain laktosa hidrat sebagai pengisi dan pasta amilum 10% sebagai pengikat. Laktosa hidrat biasa digunakan pada metode granulasi basah dan dipilih sebagai pengisi karena bercampur baik dan tidak bereaksi dengan model obat yang digunakan, serta

dapat meningkatkan efisiensi pengikat sehingga tablet yang dihasilkan tidak rapuh.

Evaluasi Tablet Inti

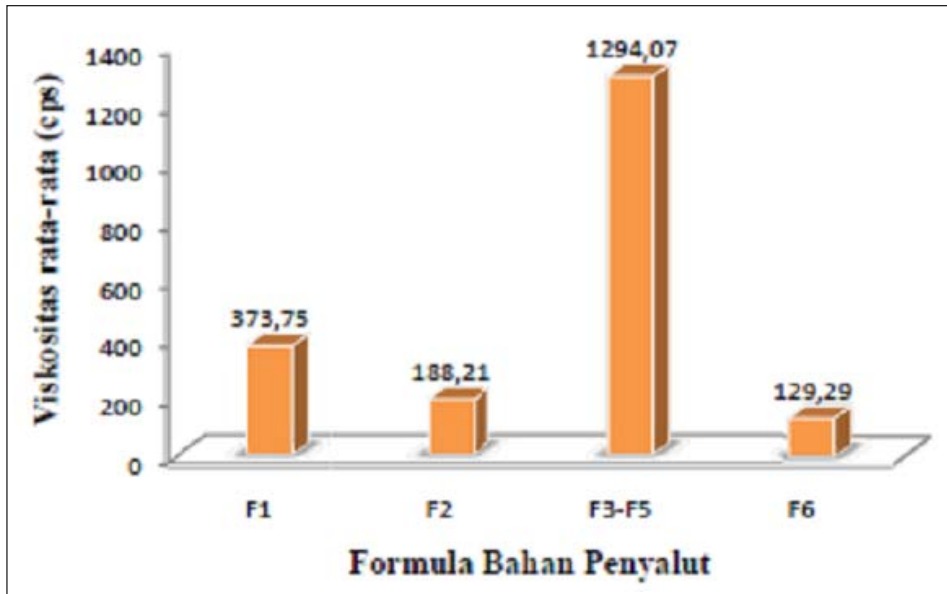
Tablet inti yang dihasilkan berbentuk bulat bikonveks, berwarna putih agak mengkilat, memiliki permukaan yang licin, dan tepi tablet yang kurang rata (**Gambar 1**). Kekerasan rata-rata tablet inti teofilin adalah $9,088 \pm 0,75$ Kp. Tablet inti teofilin memiliki keregasan sebesar 0,40%. Tablet inti memiliki diameter yang seragam, yakni 10,98 mm. Tebal rata-rata tablet $6,198 \pm 0,012$ mm. Bobot tablet berkisar antara 498-503 mg dengan rata-rata $500,25 \pm 1,20$ mg. Kandungan obat yang dimiliki tablet teofilin sebesar $106,4 \pm 0,23$ %.



Gambar 1. Tablet inti teofilin

Formulasi dan Evaluasi Tablet Salut

Bahan penyalut yang digunakan terdiri dari empat formula. Formula 1 menggunakan PPS 4% dan *plasticizer*



Gambar 3. Diagram perbandingan viskositas rata-rata formula bahan penyalut

50%. Formula 2 menggunakan MC 1% dan *plasticizer* 50%. Formula 3, 4, dan 5 (variasi frekuensi penyalutan) menggunakan eksipien koproses PPS-MC (4:1), yaitu 4% dan *plasticizer* 50%. Formula 6 menggunakan eksipien koproses PPS-MC 4:1, yaitu 2% dan *plasticizer* 50%. Persentase *plasticizer* yang digunakan dihitung dari jumlah polimer total pada formula. Viskositas rata-rata Formula 1, 2, 3-5, dan 6 adalah 373,5 cps, 188,21 cps, 1294,07 cps, dan 129,09 cps.

Eksipien terpilih yang digunakan sebagai bahan penyalut adalah koproses PPS-MC (4:1). Hal ini dimaksudkan untuk lebih memanfaatkan hasil modifikasi pati singkong yaitu PPS, dimana pada eksipien koproses PPS-MC (4:1), rasio penggunaan PPS cukup tinggi dan

eksipien koproses PPS-MC (4:1) masih memiliki kekuatan gel. Lebih lanjut, berdasarkan uji pendahuluan, diketahui bahwa eksipien koproses PPS-MC 4:1 dengan konsentrasi 5% tidak dapat digunakan sebagai penyalut. Hal ini dikarenakan viskositasnya yang tinggi sehingga sulit untuk disemprotkan. Oleh karena itu, konsentrasi eksipien koproses PPS-MC 4:1 yang digunakan adalah 2% dan 4%. Demikian juga dengan MC yang memiliki viskositas yang sangat tinggi, maka digunakan konsentrasi 1% dalam Formula 2. Selain itu, jumlah *plasticizer* yang digunakan juga ditentukan dari uji pendahuluan.

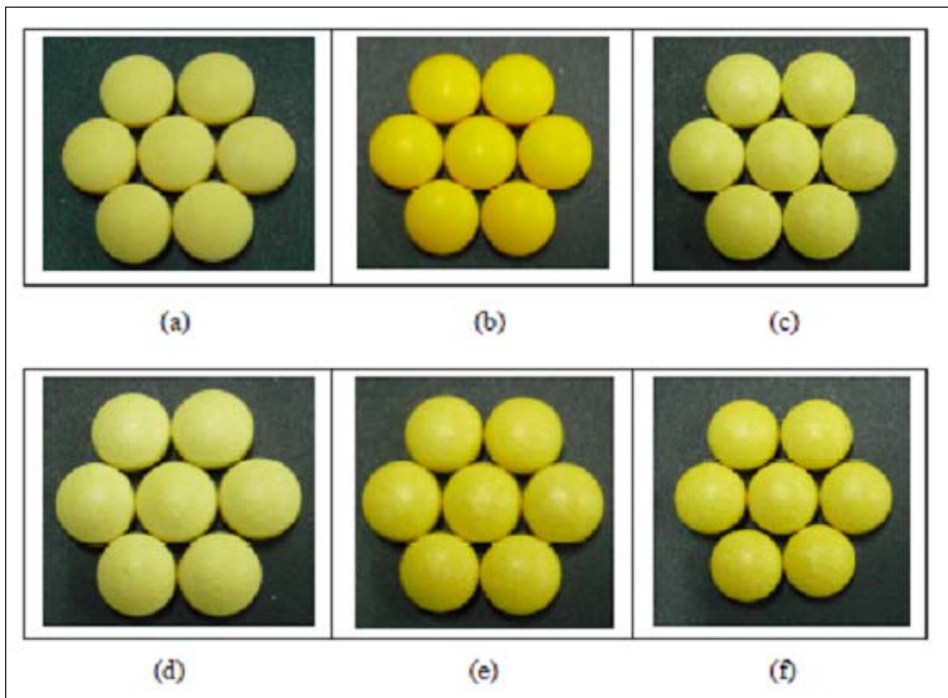
Penggunaan PEG 4000 sebesar 30% dari total polimer penyalut ternyata tidak menghasilkan salutan yang baik. Lapis tipis yang dihasilkan

sangat kasar dan tidak menempel pada tablet. Oleh karena itu, konsentrasi *plasticizer* ditingkatkan menjadi 50% dari total polimer penyalut yang digunakan. Pada saat proses penyalutan berlangsung, perlu diperhatikan beberapa kondisi teknis penyemprotan pada tablet.

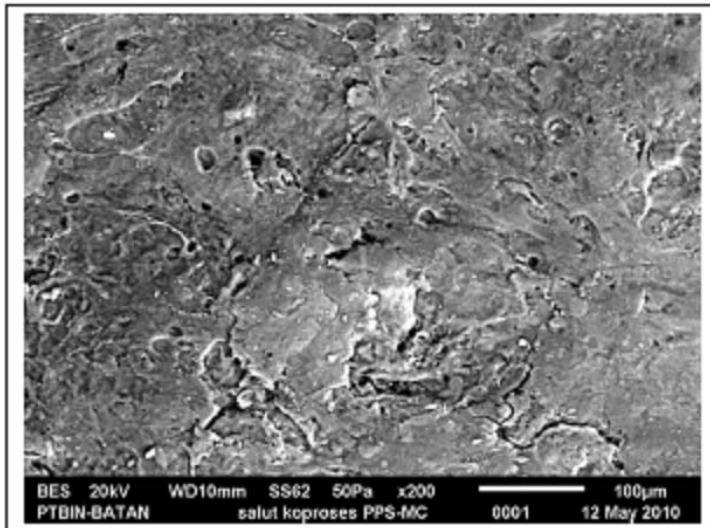
Evaluasi Tablet Salut

Formula 1 menghasilkan tablet salut berwarna kuning jingga dengan permukaan agak halus dan tidak mengkilat. Formula 2 menghasilkan tablet salut berwarna jingga dengan permukaan licin dan agak mengkilat. Sedangkan Formula 3, 4, 5, dan 6 menghasilkan tablet salut berwarna

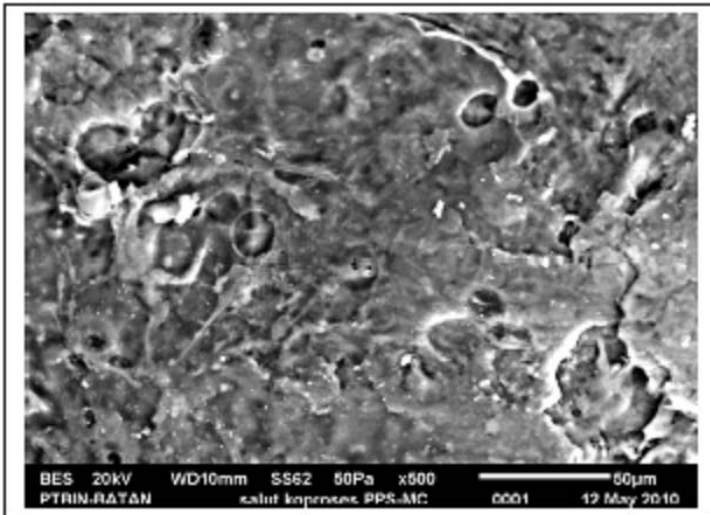
kuning dengan permukaan agak kasar dan tidak mengkilat (Gambar 4). Kekerasan tablet salut dari Formula 1 - 6 adalah $13,42 \pm 0,49$ Kp, $19,06 \pm 0,18$ Kp, $22,52 \pm 0,59$ Kp, $27,62 \pm 0,61$ Kp, $27,92 \pm 0,51$ Kp, dan $19,21 \pm 0,35$ Kp. Perbedaan frekuensi penyalutan yang dialami 3, 4, dan 5 berpengaruh pada hasil uji kekerasan. Dimana makin tinggi frekuensi penyalutan (makin banyak bahan penyalut yang digunakan), maka makin keras tablet salut yang dihasilkan (Marchaban, 1995). Perbedaan konsentrasi polimer pada Formula 5 dan 6 juga terlihat perbedaan pada hasil uji kekerasan, dimana tablet salut Formula 5 lebih keras dibanding



Gambar 4. Tablet Teofilin salut, (a) F1, (b) F2, (c) F3, (d) F4, (e) F5, (f) F6



(a)



(b)

Gambar 5. Mikrofotograf permukaan tablet teofilin salut koproses PPS – MC 4:1 frekuensi penyalutan 4X dengan perbesaran, (a) 200X,(b) 500X

tablet salut yang dihasilkan oleh Formula 6.

Pengamatan morfologi tablet salut dilakukan untuk mengetahui keadaan permukaan tablet salut secara mikroskopik. Secara umum tablet inti telah terlapis oleh bahan penyalut. Akan tetapi, dari gambar hasil SEM (Gambar 5) didapatkan adanya tetesan-tetesan halus larutan penyalut yang diperlihatkan oleh permukaan tablet salut yang memiliki ceruk dan kawah bulat kecil yang tersebar cukup merata yang menghubungkan celah-celah berlekuk.

Profil Pelepasan Teofilin

Hasil uji pelepasan teofilin dari tablet salut Formula 1-6 dalam medium dapar klorida pH 1,2 dan dapar fosfat pH 7,2. Profil pelepasan tablet salut Formula 1-6 ditunjukkan oleh Gambar 6. Tablet yang disalut dengan eksipien koproses PPS-MC diharapkan mampu memberikan profil pelepasan obat yang terkendali.

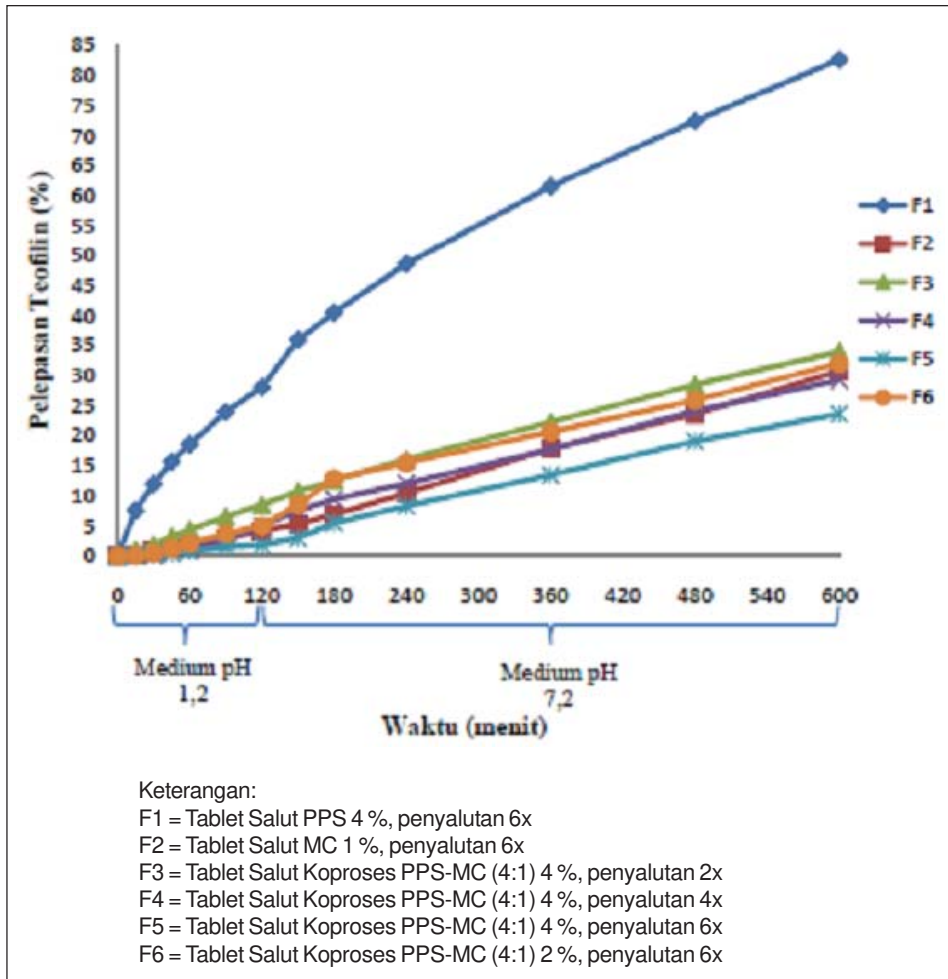
Oleh karena itu, uji disolusi merupakan evaluasi paling penting yang harus dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan obat dari tablet salut yang telah dibuat. Faktor yang mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan antara lain sifat fisikokimia obat (kelarutan, pH, pKa) dan komposisi bahan dalam sediaan (jumlah dan tipe polimer) (Banakar, 1992).

Teofilin memiliki sifat mudah larut dalam medium disolusi yang digunakan (dapar klorida pH 1,2 dan

dapar fosfat pH 7,2) dan *sunset yellow* yang digunakan sebagai pewarna dengan konsentrasi yang kecil dalam bahan penyalut memberikan serapan pada panjang gelombang 482 nm, dan pemeriksaan sampel uji disolusi dilakukan pada panjang gelombang 200-400 nm, sehingga serapan *sunset yellow* tidak akan mengganggu serapan teofilin.

Untuk formula yang menggunakan eksipien koproses PPS-MC (4:1) sebagai polimer penyalut, yaitu Formula 3, 4, 5, dan 6 menghasilkan pelepasan obat berturut-turut sebanyak 34,00%, 29,31%, 23,64%, dan 32,02%. Dari hasil pelepasan obat pada Formula 3, 4, 5, dan 6 ternyata mampu menahan pelepasan obat selama 10 jam. Hal ini dikarenakan koproses PPS-MC (4:1) masih memiliki daya mengembang yang baik (yang berasal dari MC), dimana membran salut tipis yang mengembang masih dapat menahan laju pelepasan obat.

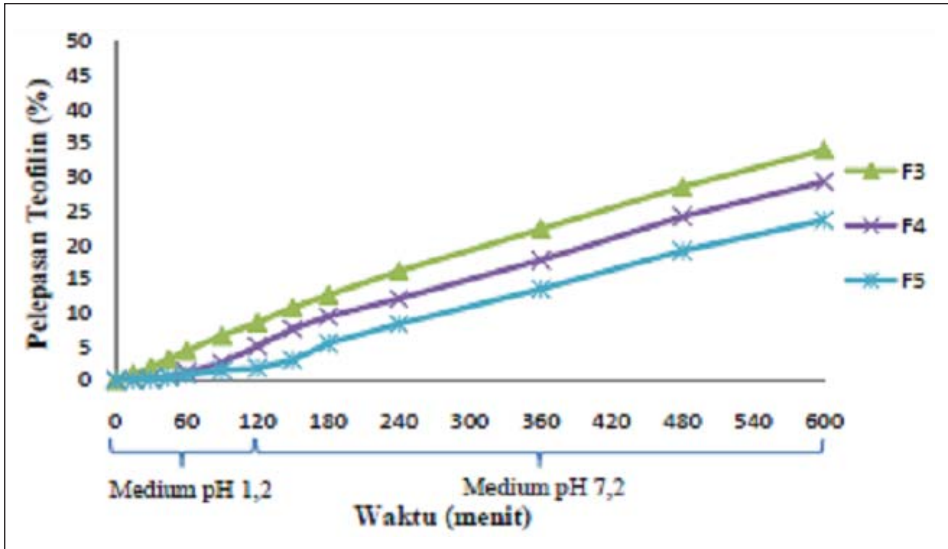
Pada Formula 3, 4, dan 5 yang berbeda frekuensi penyalutan terlihat bahwa makin tinggi frekuensi penyalutan, maka pelepasan obat pada tablet salut makin berkurang (Gambar 7). Formula 3 yang hanya mengalami proses penyalutan sebanyak 2 kali masih mampu menahan laju pelepasan obat. Sedangkan Formula 5 dan 6 yang berbeda konsentrasi polimer penyalut yang digunakan, yaitu 4% untuk Formula 5 dan 2% untuk Formula 6 dengan frekuensi penyalutan masing-masing sebanyak enam kali menghasilkan



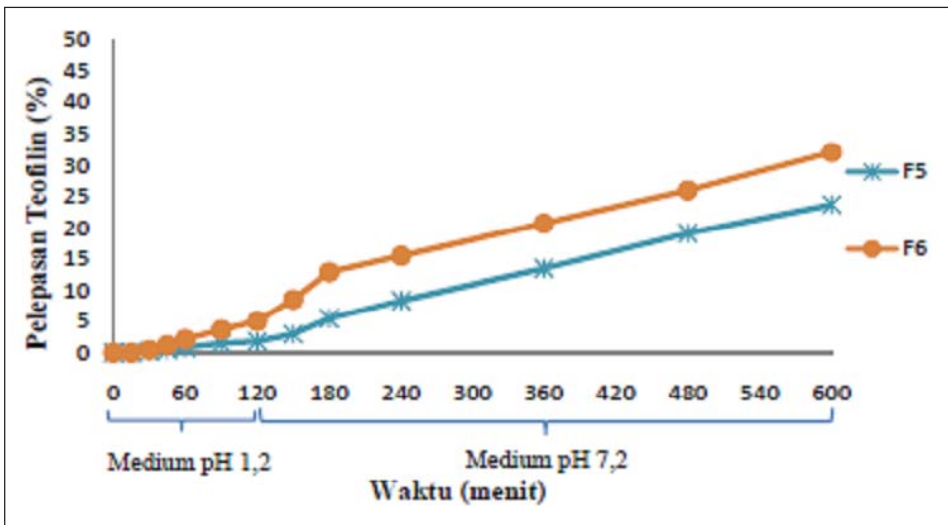
Gambar 6. Profil pelepasan tablet teofilin salut Formula 1 – 6, uji disolusi dilakukan pada suhu 37°C dalam medium dapar klorida pH 1,2 selama 2 jam dan medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam, tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).

pelepasan obat yang diperlambat seiring peningkatan konsentrasi polimer penyalut yang digunakan (Gambar 8). Seperti penelitian yang dilakukan oleh Sulaiman, Gusmayadi, & Soebagyo (1999), dimana menggunakan HPMC 5% dalam

komposisi penyalut dan divariasikan jumlah cairan penyalut yang digunakan maka menghasilkan pelepasan teofilin yang diperlambat seiring pertambahan jumlah cairan penyalut yang disempotkan.



Gambar 7. Profil pelepasan tablet teofilin salut Formula 3, 4, dan 5, uji disolusi dilakukan pada suhu 37°C dalam medium dapar klorida pH 1,2 selama 2 jam dan medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam, tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).



Gambar 8. Profil pelepasan tablet teofilin salut Formula 5 dan 6, uji disolusi dilakukan pada suhu 37°C dalam medium dapar klorida pH 1,2 selama 2 jam dan medium dapar fosfat pH 7,2 selama 8 jam, tiap titik menggambarkan nilai rata-rata (n=3).

Selanjutnya profil pelepasan obat dari sediaan tablet salut ini dianalisis dengan mencocokkannya terhadap beberapa persamaan kinetika pelepasan obat seperti kinetika orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas. Sediaan yang menunjukkan profil pelepasan obat yang mengikuti persamaan orde nol menunjukkan kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa terpengaruh oleh konsentrasi obat dalam sediaan. Profil pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde satu menunjukkan kecepatan pelepasan obat yang tergantung konsentrasi obat di dalamnya. Kinetika Higuchi menjelaskan profil pelepasan obat yang tergantung oleh akar waktu. Kecepatan pelepasan obat makin lama makin lambat. Dari tiap persamaan kinetika yang dicocokkan, diperoleh nilai konstanta pelepasan obat (k), koefisien korelasi (r), dan nilai eksponen difusi Peppas (n).

Formula 1 (tablet disalut dengan PPS) mengikuti kinetika Higuchi, sedangkan Formula 2 (tablet disalut dengan MC) dan Formula 3, 4, 5, dan 6 (tablet disalut dengan eksipien koproses PPS-MC (4:1)) mengikuti kinetika orde nol. Mekanisme pelepasan obat dapat diketahui berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas.

Analisis mekanisme pelepasannya diperhatikan berdasarkan nilai n atau eksponen pelepasan. Untuk sediaan dengan lapis tipis seperti tablet salut, jika nilai $n < 0,5$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi Fickian sedangkan jika

nilainya berada dalam rentang $0,5 < n < 1,0$ maka pelepasan zat aktif mengikuti mekanisme difusi non-Fickian (Ritger & Peppas, 1987). Diketahui bahwa mekanisme pelepasan obat berbeda-beda. Formula 1 (tablet disalut dengan PPS) dan Formula 3 (tablet disalut dengan eksipien koproses PPS-MC (4:1)) mempunyai nilai $0,5 < n < 1,0$ yang berarti pelepasannya mengikuti mekanisme pelepasan difusi non-Fickian. Pada mekanisme ini, pelepasan zat disebabkan oleh difusi dan erosi terkendali. Sedangkan Formula 2 (tablet disalut dengan MC), 4, 5, dan 6 (tablet disalut dengan eksipien koproses PPS-MC 4:1) mempunyai nilai $n > 1,0$ yang berarti pelepasan obatnya mengikuti mekanisme *Case II Transport*. Pelepasan obat dari sediaan yang mengikuti mekanisme tersebut maka pelepasan obat tidak tergantung terhadap waktu yang mengindikasikan kinetika pelepasan obat berjalan orde nol (Ritger & Peppas, 1987; Peppas & Sahlin, 1989).

Persamaan *Noyes-Whitney's* dapat diterapkan dan merupakan perwakilan dari prinsip tersebut. Dimana konsentrasi di luar membran dapat diabaikan, dan dimana kondisi tetapan difusi (K) dan luas membran (S) konstan, maka laju difusi akan berbanding langsung dengan konsentrasi di dalam membran. Seperti yang disebutkan sebelumnya, bahwa konsentrasi di dalam membran (C_s) relatif konstan selama bentuk padat obat bertahan di dalam membran (Lindahl & Erlandsson, 1985). Menu-

rut literatur, terdapat aturan untuk menafsirkan penggunaan suatu sediaan obat berdasarkan jumlah obat yang terdisolusi pada waktu tertentu (Banakar, 1992). Pada Formula 2 (tablet disalut dengan MC), 3, 4, 5, dan 6 (tablet disalut dengan eksipien koproses PPS-MC (4:1)) jumlah obat yang dilepas selama 10 jam berada pada kisaran 25 - 45% yaitu berturut-turut sebanyak 30,77%, 34,00%, 29,31%, 23,64%, dan 32,02%. Dengan demikian Formula 2 - 6 dalam cairan lambung tanpa enzim (pH 1,2) selanjutnya dalam cairan usus tanpa enzim (pH 7,2) dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 40 jam. Sedangkan Formula 1 tidak memenuhi kisaran yang diisyaratkan oleh aturan tersebut.

Pada akhirnya dari hasil karakterisasi koproses PPS-MC memperlihatkan bahwa koproses telah meningkatkan fungsionalitas PPS dan sinergisme dari PPS dan MC. Hasil seluruh evaluasi yang dilakukan terhadap keempat Formula tablet yang disalut dengan eksipien koproses PPS-MC (4:1) memperlihatkan bahwa adanya peningkatan frekuensi penyalutan sedangkan peningkatan konsentrasi polimer penyalut juga akan meningkatkan kemampuan untuk menahan laju pelepasan obat.

KESIMPULAN

Tablet yang disalut dengan eksipien koproses PPS-MC (4:1) For-

mula 3, 4, 5, dan 6) dapat digunakan untuk sediaan lepas terkendali selama 8 jam.

DAFTAR ACUAN

- Anwar E, Yanuar A, Khotimah H. 2006. An Approach on Pregelatinized Cassava Starch Phosphate Esters as Hydrophilic Polymer Excipients for Controlled Release Tablet. *J. Med. Sci.*, 923-929.
- Banakar UV. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker, Inc. New York.320-322.
- Bansai AK, Nachaegari SK. 2004. Coprossed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Technology*, 52-64.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia III*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 6, 747-755.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.783, 999.
- Lindahl A.R., Erlandsson S.A. 1985. Membran-Coated Sustained-Release Tablets and Method. *Patent No. 4557925*. USA.
- Marchaban. 1995. Pembuatan Tablet Salut Film Dengan Menggunakan Panci Penyalutan Konvensional dan yang telah dimodifikasi. *Majalah Farmasi Indonesia*, 6(4): 121-128.

- Peppas NA, Sahlin JJ. 1989. A Simple Equation for Description of Solute release III. Coupling of Diffusion and Relaxation. *International Journal of Pharmaceutics* **57**: 169-172.
- Ritger PL, Peppas NA. 1987. A Simple Equation for Description of Solute release I. Fickian and Non-Fickian Release from Non-Swellable Devices in the Forms of Slabs, Spheres, Cylinder or Discs, II. Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices. *Journal of Controlled Release* **5**: 23-42.
- Rovei V, Chanoine F, Benedetti MS. 1982. Pharmacokinetics of theophylline: a dose range study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **14**: 769-778. .
- Sulaiman S, Gusmayadi I, Soebagyo SS. 1999. Formulasi Sediaan Lepas Lambat Teofilin dengan Penyalutan HPMC. *Majalah Farmasi Indonesia*, **10**(2): 1-8.
- Sweetman S. (Ed.). 2007. Martindale: The complete drug reference. (35thed.). London.
- United States Pharmacopoeia 30th and National Formulary 25th (CD-ROM). 2007. Rockville: The USP Convention, Inc.