



STUDI PELEPASAN TEOFILIN DARI CANGKANG KAPSUL ALGINAT-KITOSAN MENGGUNAKAN TRIPOLIFOSFAT SEBAGAI *CROSSLINKER*

Cut Intan Annisa Puteri^{1*}, Rahmadani², Chairunnisa Anggi³

^{1,2,3}Universitas Muslim Nusantara Al-Washliyah, Medan, Indonesia

Email: cutin.puteri@gmail.com¹

**corresponding author*

ABSTRAK

Formulasi yang dimodifikasi memberikan cara yang cukup efektif untuk mengatasi masalah bioavailabilitas dan menghasilkan meningkatkan reaksi obat dan meminimalisir fluktuasi kadar dalam darah saat pelepasannya. Modifikasi kitosan dengan reaksi taut silang dapat dilakukan untuk menunda pengembangan kitosan dalam media asam. Senyawa penaut-silang (*crosslinker*) dalam penelitian ini adalah natrium tripolifosfat (Na-TPP) yang dianggap sebagai zat pengikat yang paling baik serta dapat menghasilkan pelepasan obat yang berkepanjangan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui profil pelepasan teofilin dari cangkang kapsul kombinasi matriks alginat-kitosan dengan metode *crosslink*. Cangkang kapsul dibuat dengan perbandingan persentase alginat ; kitosan ; TPP yaitu F1 (2% ; 2% ; 4%) dan F2 (4% ; 2% ; 4%). Perbedaan persentase tersebut ditujukan untuk mengetahui perbandingan kadar yang paling optimal melepaskan teofilin. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kapsul teofilin dari formula F1 dan F2 dapat melepas obat secara perlahan dan dalam waktu yang lama hingga ke dalam cairan usus buatan pH 7,4 selama 8 jam untuk formula F1 dan selama 12 jam untuk formula F2 dengan persentase kumulatif pelepasan sebesar 99,75%.

Kata Kunci: Teofilin; *Crosslinker* Na-TPP; Disolusi

ABSTRACT

The modified formulation provides a fairly effective way to overcome the problem of bioavailability and results in increasing drug reactions and minimizing fluctuations in blood levels during release. The crosslinker in this study is sodium tripolyphosphate (Na-TPP) which is considered the best binding agent and can produce prolonged drug release. The purpose of this study was to determine the profile of theophylline release from the capsule shell of the alginate-chitosan matrix combination using the crosslink method. The capsule shell was made with the ratio of the percentage of alginate ; chitosan; The TPP are F1 (2%; 2%; 4%) and F2 (4%; 2%; 4%). The difference in percentage is intended to determine the ratio of the most optimal levels of releasing theophylline. The results obtained showed that theophylline capsules from formulas F1 and F2 could release the drug slowly and for a long time to the artificial intestinal fluid pH 7.4 for 8 hours for formula F1 and for 12 hours for formula F2 with a cumulative percentage of release of 99.75%.

Keywords: Theophylline; Na-TPP crosslinker; Dissolution

PENDAHULUAN

Teofilin adalah turunan xantin yang umumnya digunakan sebagai bronkodilator untuk pengobatan asma. Namun waktu paruh yang pendek sekitar 1-5 jam untuk anak-anak dan 3-4 jam untuk orang dewasa menyebabkan obat diberikan berulang kali dalam sehari untuk dapat mempertahankan konsentrasi obat yang efektif dalam suatu terapi untuk periode yang diperlukan (Nasution, 2015). Obat-obat dengan frekuensi penggunaan yang tinggi seringkali tidak menguntungkan antara lain fluktuasi konsentrasi obat dalam darah dan seringnya pasien lalai dalam menggunakan obat sehingga dapat menggagalkan proses terapi (Sekharan, et al., 2010).

Bentuk sediaan dengan sistem pelepasan lambat merupakan salah satu alternatif yang dapat digunakan untuk menjamin ketersediaan obat dalam jumlah terapi yang cukup untuk waktu tertentu dan meningkatkan kepatuhan pasien. Modifikasi sediaan obat telah banyak dikembangkan untuk memperbaiki laju pelepasan zat aktif, sehingga pelepasan obat secara perlahan adalah dengan tujuan memperpanjang kerja obat, sehingga konsentrasi obat yang efektif dapat dipertahankan dalam sirkulasi sistemik untuk waktu yang lama (Handiana dan Indriyati, 2017). Salah satu metode yang dikembangkan untuk memodifikasi pelepasan obat adalah dengan membuat sediaan pelepasan lambat menggunakan metode *crosslink*.

Saat ini beberapa bentuk sediaan obat dengan sistem penyampaian secara perlahan (*sustained release*) telah banyak dikembangkan dan salah satunya adalah dengan menggunakan bahan alginat dan atau kitosan. Namun menurut penelitian Arianto (2015) menyatakan bahwa sediaan matriks yang dibuat dari matriks alginat-kitosan adalah yang paling lambat melepaskan obat yaitu sebesar $85,39 \pm 1,48\%$ selama 10 jam dan memenuhi persyaratan sistem pelepasan obat yang *sustained release* dibandingkan dengan sediaan yang masing-masing dibuat dari polimer alginat atau kitosan saja.

Modifikasi kitosan dengan reaksi taut silang dapat dilakukan untuk menunda pengembangan kitosan dalam media asam. Senyawa penaut-silang (*crosslinker*) dalam penelitian ini adalah natrium tripolifosfat (Na-TPP) yang dianggap sebagai zat pengikat yang paling baik serta dapat menghasilkan pelepasan obat yang berkepanjangan (Irawan, 2014). Studi yang dilakukan oleh Shu dan Zhu (2002) juga melaporkan bahwa penggunaan Na-TPP untuk pembentukan *beads* kitosan dapat meningkatkan kekuatan mekanik dari *beads* yang terbentuk. Hal ini karena Na-TPP memiliki rapat muatan negatif yang tinggi sehingga interaksi dengan polikationik kitosan akan lebih besar.

Disolusi dan pelepasan obat merupakan fenomena penting untuk bentuk sediaan padat seperti tablet, kapsul dan bentuk sediaan semipadat seperti krim, salep, dan implan yang mengantarkan obat selama periode waktu tertentu berkisar dari jam, minggu, dan tahun. Ada beberapa model kinetik yang menggambarkan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Dengan demikian, pemodelan kinetika dari pelepasan obat memiliki peran yang sangat penting dalam proses pengembangan formula sediaan obat (Shesanti, 2019).

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan uji pelepasan terhadap sediaan cangkang kapsul alginat-kitosan dengan *crosslinker* Na-TPP guna mengetahui serta membuktikan profil pelepasan teofilin terjadi secara lepas lambat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental yang meliputi pengujian disolusi secara *in vitro* yang selanjutnya dilakukan analisa data menggunakan ANOVA. Uji disolusi menggunakan metode USP 30-NF 25 tipe II (Tipe Dayung) dengan medium 900

mL cairan lambung buatan (pH 1,2) dan cairan usus buatan (pH 4,5 dan pH 7,4) dengan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan 100 rpm selama 12 jam. Dimana dalam medium pH 1,2 dilakukan pengujian selama 2 jam, dalam medium pH 4,5 selama 30 menit sedangkan pH 7,4 selama 9,5 jam. Cuplikan diambil secara berkala dan diganti dengan medium yang baru. Sampel uji setara dengan 250 mg tablet Euphyllin® retard SR.

Sampel cuplikan (5 ml) diambil dari hasil larutan uji pelepasan teofilin dengan interval waktu 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450, 480, 510, 540, 570, 600, 630, 660, 690, dan 720 menit dan masing-masing diencerkan dengan medium disolusi yang digunakan sampai 100 ml. Untuk menjaga volume medium disolusi tetap konstan maka jumlah sampel yang diambil diganti dengan jumlah medium yang sama. Sampel larutan disolusi kemudian dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV pada λ maks 271 nm untuk cairan lambung buatan pH 1,2 dan 272 nm untuk cairan usus buatan pH 4,5 dan pH 7,4.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Profil Disolusi Cangkang Kapsul Alginat-Kitosan Crosslink Na-TPP

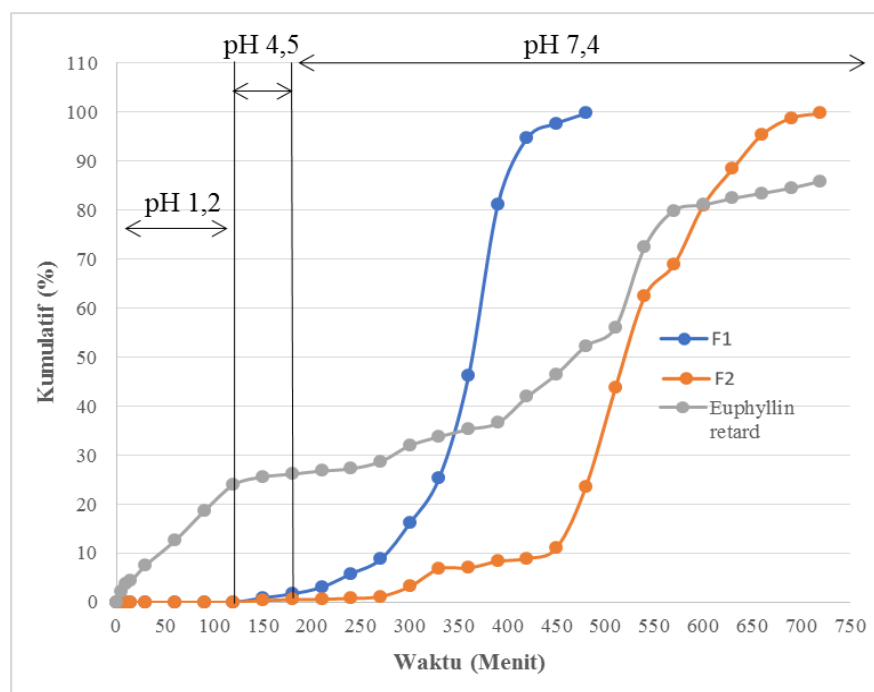
Hasil pengujian disolusi *in vitro* memperlihatkan laju pelepasan teofilin dari kapsul F1 (alginat 2% ; kitosan 2%; Na-TPP 4%) lebih cepat jika dibandingkan dengan sediaan dari kapsul F2 (alginat 4%, kitosan 2%, Na-TPP 4%). Hasil pelepasan teofilin dari cangkang kapsul dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1 berikut.

Tabel 1. Data rata-rata pelepasan teofilin dari cangkang kapsul alginat-kitosan crosslink TPP pada formula F1 dan F2.

Waktu (menit)	% Kumulatif Pelepasan			Medium
	F1	F2	Tablet Euphyllin retard	
0	0	0	0	pH 1,2
5	0	0	2,17	
10	0	0	3,76	
15	0	0	4,31	
30	0	0	7,53	
60	0	0	12,57	
90	0	0	18,61	
120	0	0	23,98	
150	0,900	0,35	25,57	pH 4,5
180	1,700	0,52	26,14	pH 7,4
210	3,080	0,58	26,78	
240	5,830	0,78	27,25	
270	8,750	1,15	28,67	
300	16,13	3,20	31,96	
330	25,39	6,82	33,76	
360	46,18	6,98	35,27	
390	81,22	8,34	36,58	
420	94,74	8,91	41,92	
450	97,70	11,12	46,53	

480	99,75	23,62	52,29
510	-	43,69	56,03
540	-	62,37	72,46
570	-	68,89	79,92
600	-	80,95	81,05
630	-	88,46	82,40
660	-	95,42	83,44
690	-	98,81	84,51
720	-	99,75	85,92

Keterangan: Data diperoleh dari 3x pengulangan



Gambar 1. Profil disolusi pelepasan teofilin dari cangkang kapsul alginat-kitosan *crosslink* Na-TPP

Persentase pelepasan teofilin dari sediaan tablet Euphyllin retard pada menit ke-120 dalam medium cairan lambung pH 1,2 mencapai lebih dari 20%, sedangkan persentase kumulatif pelepasan pada kapsul formula F1 (alginat 2%, kitosan 2%, TPP 4%) dan F2 (alginat 4%, kitosan 2%, TPP 4%) pada menit ke-120 masih menunjukkan persentase kumulatif 0% atau belum adanya obat yang terlepas. Hal ini disebabkan sediaan tablet Euphyllin retard mulai larut dalam medium cairan lambung buatan (pH 1,2), sedangkan kapsul alginat-kitosan *crosslink* TPP yang dibuat dalam penelitian ini tidak pecah dalam medium cairan lambung buatan sehingga menyebabkan teofilin tahan dilambung dan dapat dilepaskan seluruhnya ke usus.

Persentase pelepasan teofilin dari kapsul formula F1 dan F2 pada menit ke-150 dalam medium cairan usus buatan pH 4,5 masih dibawah 1%. Hal tersebut dikarenakan

kapsul teofilin dalam waktu dan medium tersebut baru mulai sedikit pecah, sehingga menyebabkan teofilin dilepaskan secara perlahan. Kapsul teofilin F1 pada menit ke-180 dalam medium cairan usus buatan pH 7,4 menghasilkan persentase pelepasan sebesar 1,70%, pada menit ke-360 sebesar 46,18% dan pada menit ke-480 persentase pelepasan teofilin telah mencapai 99,75%. Hal tersebut disebabkan sediaan kapsul F1 mulai pecah sebelum menit ke-480 sehingga menyebabkan teofilin keluar dari cangkang kapsul dan larut dalam medium. Selain itu, pelepasan teofilin dari kapsul pada formula F2 pada menit ke-180 menghasilkan persen kumulatif sebesar 0,52%, pada menit ke-360 sebesar 6,98% dan pada menit ke-720 persentase pelepasan telah mencapai 99,75%.

Laju pelepasan F1 lebih cepat dibandingkan F2 disebabkan oleh perbedaan konsentrasi alginat yang lebih kecil yaitu 2%, dibandingkan F2 yaitu 4%. Hal tersebut berpengaruh pada karakteristik cangkang, terutama dalam hal ketebalan dan ketahanan fisik. Kenaikan konsentrasi larutan pembentuk cangkang kapsul menyebabkan viskositas larutan semakin tinggi, sehingga kemampuan kapsul untuk menyerap cairan akan turun sehingga pelepasan teofilin dari cangkang kapsul juga menjadi lebih lambat (Rokhati, 2012). Sementara itu, penambahan tripolifosfat sebagai taut silang (*crosslinker*) dengan kitosan dalam penelitian ini juga mempengaruhi tingkat pelepasan.

Mekanisme pelepasan teofilin keluar dari kapsul tersebut melalui mekanisme difusi polimer (Siahaan, 2017). Morfologi dari komposit tanpa *crosslinker* menunjukkan adanya jaringan polimer yang saling berhubungan. Namun pada komposit dengan penambahan *crosslinker* memiliki jaringan polimer yang terlihat lebih homogen sehingga memiliki struktur yang lebih kaku. Akibatnya derajat *swelling* komposit dengan *crosslinker* lebih rendah dan waktu pelepasan lebih lama dibanding komposit tanpa *crosslinker* (Paşcalău, et al., 2011). Selain itu menurut Berger, et al (2004) penambahan natrium tripolifosfat sebagai *crosslinker* menghasilkan sifat polimer yang kuat dan tidak mudah larut dalam medium, hal ini disebabkan rantai polimer terikat bersamaan oleh ikatan ionik yang kuat sehingga pelepasan dapat menjadi lebih lambat.

Berdasarkan persyaratan *sustained release*, data persentase pelepasan yang dihasilkan oleh formula F1 menunjukkan belum memenuhi syarat. Namun untuk formula F2 pelepasan teofilin mampu melepas obat secara perlahan hingga ke dalam medium cairan usus buatan pH 7,4 selama 12 jam dengan persentase kumulatif pelepasan sebesar 99,75%. Selain itu, jika dilihat dari profil pelepasan kapsul teofilin formula F1 menunjukkan sistem pelepasan tertunda (*delayed release*) dimana obat menunda pelepasannya di cairan lambung (pH 1,2) dan baru melepas ketika masuk ke dalam cairan usus (pH 4,5 dan 7,4).

Pelepasan teofilin dari formula F1 dan F2 pada menit ke-540 hingga menit 720 mengalami pelepasan yang tinggi (*burst release*) pada medium cairan usus buatan pH 7,4. Peristiwa *burst release* ini biasanya sering terjadi pada pelepasan awal obat setelah sediaan berada dalam medium disolusi dan biasanya terjadi dalam waktu yang singkat. Peristiwa *burst release* dapat dianggap sebagai hal yang tidak diharapkan dalam pembuatan sediaan pelepasan terkendali jangka panjang dan dalam situasi tertentu merupakan hal yang diharapkan untuk mendapatkan pelepasan awal yang tinggi (Xiaou dan Christopher, 2001). Dalam hal ini, teofilin yang merupakan sampel obat yang digunakan untuk evaluasi profil pelepasan merupakan contoh obat dengan indeks terapi yang sempit, sehingga peristiwa *burst release* tersebut diperlukan monitoring untuk mencapai efek terapi dan mengurangi toksisitas karena pada kadar teofilin lebih dari 20 µg/ml dapat menimbulkan efek toksik. Namun berdasarkan uji *in vitro* yang dilakukan oleh Ghorab, et al (2012) terhadap produk lepas lambat teofilin Quibron-T/SR dan Theo SR memberikan informasi bahwa kedua obat tersebut telah melepas lebih dari 80% selama 8 jam dan berdasarkan uji *in vivo* menunjukkan hasil konsentrasi maksimum

sebesar $7,5 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$ dan $6,3 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$, dimana konsentrasi tersebut masih dalam rentang indeks terapi teofilin yaitu 6-20 $\mu\text{g/ml}$, sehingga jika obat mengalami *burst release* maka tidak akan menyebabkan toksisitas karena masih berada dalam rentang indeks terapi.

Berdasarkan hasil pengolahan data uji ANOVA, persen kumulatif pelepasan teofilin dari dua formula kapsul dan tablet konvensional pada semua interval waktu menunjukkan adanya perbedaan signifikan dari kedua formula ($p < 0,05$).

KESIMPULAN

Pelepasan teofilin dari sediaan cangkang kapsul alginat-kitosan dengan *crosslinker* Na-TPP pada formula F1 (alginat 2%, kitosan 2%, Na-TPP 4%) dan formula F2 (alginat 4%, kitosan 2%, Na-TPP 4%) dapat melepaskan obat secara perlahan dalam medium pH berganti dalam waktu yang lama hingga 12 jam untuk formula F2 dan selama 8 jam untuk formula F1 dengan persentase kumulatif pelepasan sebesar 99,75%.

REFERENSI

- Arianto, A. (2015). Pembuatan Sediaan Gastroretentif Ranitidin Hidroklorida Sebagai Anti Ulkus Menggunakan Polimer Alginat-Kitosan. *Disertasi*. Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Halaman 142.
- Berger, J., Reist, M., Mayer, M.J., Felt, O., Peppas, A.N., dan Gurny, R. (2004). Structure and Interactions in Covalently and Ionically Crosslinked Chitosan Hydrogels for Biomedical Applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 57: 19–34.
- Garud, A., dan Garud, N. (2010). Preparation and Evaluation of Chitosan Microcapsules of Metronidazole Using Tripolyphosphate Cross-linking Method. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* 9(2): 125-130.
- Ghorab, M., Khafagy, E., Kamel, M., dan Gad, S. (2012). Formulation, Characterization and Comparative In Vitro In Vivo Evaluation of Sustained Release Theophylline Tablets. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 4(3): 721-728.
- Handiana, I.R., dan Indriyati, W. (2017). Formulasi Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin Dengan Bahan Matriks Yang Berkarakteristik Hidrofilik: Review. *Farmaka*. 4(3): 1-2.
- Irawan, D. (2014). Optimasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kitosan-Naringenin Dengan Variasi pH dan Konsentrasi Natrium Tripolifosfat. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Jember. Halaman 34-35.
- Nasution, A. (2015). *Farmakokinetika Klinis*. Medan: USU Press. Halaman 5-6.
- Pascalau, V., Popescu, V., Popescu, G., Dudescu, M., Borodi, G., Dinescu, A., Perhaita, I., dan Paul, M. (2011). The Alginate/ κ -Carrageenan Ratio's Influence On The Properties of The Cross-linked. *Journal of Alloys and Compounds*. Halaman 65-67.
- Rokhati, N., Pramudono, B., Widiasta, N.I., dan Susanto, H. (2012). Karakterisasi Film Komposit Alginat dan Kitosan. *Reaktor*. 14(2): 158-164.
- Sekharan, T.R., Palanichamy, S., Shamnuganathan, S., Tamilvanan, S., dan Thirupathi, A.T. (2010). Formulation and Evaluation of Theophylline Controlled Release Matrix Tablets Using Guar Gum. *ARS Pharmaceutica*. 51(1): 28-38.
- Shesanthi C., Endang., dan Akhmad Kharis N. (2019). Studi Perbandingan Disolusi In-Vitro pada Formula Tablet Levofloksasin Immediate-Release Menggunakan Variasi Kadar Disintegran Sodium Starch Glycolate. *Majalah Farmaseutik* Vol. 16 No. 1: 83-90.

- Shu, Z.X., dan Zhu, J.K. (2002). Controlled Drug Release Properties of Ionically Cross-linked Chitosan Beads: The Influence of Anion Structure. *International Journal of Pharmaceutics*. 233:217-225.
- Siahaan, R.D.N. (2017). Evaluasi *In Vitro* dan *In Vivo* Pemakaian Cangkang Kapsul Alginat Sebagai Sediaan *Floating* Simetidin. *Tesis*. Fakultas Farmasi. Universitas Sumatera Utara. Halaman 30-31.
- Xiaou, Huang dan Christopher, S.B. (2001). On The Importance and Mechanism of Burst Release in Matrix-Controlled Drug Delivery System. *Journal of Controlled Release*. USA. 73: 121-136.