

**OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT TRAMADOL HCL
DENGAN KOMBINASI MATRIKS MUKOADHESIF PVP DAN
XANTHAN GUM SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***



Oleh:

**Chaesti Setyo Hastuti
15092658A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

**OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT TRAMADOL HCL
DENGAN KOMBINASI MATRIKS MUKOADHESIF PVP DAN
XANTHAN GUM SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Chaesti Setyo Hastuti
15092658A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT TRAMADOL HCL
DENGAN KOMBINASI MATRIKS MUKOADHESIF PVP DAN
XANTHAN GUM SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN***

Oleh:

**Chaesti Setyo Hastuti
15092658A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 12 Juni 2013

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Prof. Dr. RA. Oetari, SU., MM., Apt

Pembimbing

Ilham Kuncahyo, M. Sc., Apt

Pembimbing/Pendamping,

M. Dzakwan, S. Si., Apt

Penguji:

1. Dien Riyani, M. Si., Apt
2. Vivin Nopiyanti, M. Sc., Apt
3. Dra. Lina Susanti, M. Si
4. Ilham Kuncahyo, M. Sc., Apt

1.....

3.....

2.....

4.....

HALAMAN PERSEMBAHAN

Hidup terasa lebih mudah ketika kamu mengucapkan syukur atas apa yang kamu punya, daripada mengeluh atas apa yang tak kamu punya.
(Denny Ch Pratama).

*Jangan jalani hidup dengan penyesalan. Kesalahan adalah pelajaran.
Nikmati hidupmu, jadikan sebuah kenangan yang pantas diceritakan.*
(Mario Teguh)

Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow. The important thing is not to stop questioning.
(Albert Einstein)

Kegagalan itu adalah selangkah dari keberhasilan.
(Winston Churchill)

*Ku persembahkan karyaku ini untuk:
bapak, ibu, dan kakak-kakakku
semua saudaraku
sahabat-sahabatku (icha, dewik, chaterin, christin,
endang, bebi, dyan, desi, dwi, erna, acil, chandra yeni,
angga, agung, alip, candra satyawan, pakde dim, dll)
yang selalu ada dalam suka dan duka
teman-teman seperjuangan teori 1 angkatan 2009,
FSTOA angkatan 2012
almamaterku, agama, bangsa dan negara*

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta,

Chaesti Setyo Hastuti

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan hidayah Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT TRAMADOL HCL DENGAN KOMBINASI MATRIKS MUKOADHESIF PVP DAN XANTHAN GUM SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*” guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi universitas Setia Budi Surakarta.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, dukungan, dan bantuan baik materiil maupun spirituil dari berbagai pihak, maka Penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd, selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A Oetari, SU., MM,. Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt, selaku pembimbing utama yang selalu meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis guna menyempurnakan skripsi ini.
4. M. Dzakwan, S.Si., Apt, selaku pembimbing pendamping yang memberikan bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis guna menyelesaikan skripsi ini.

5. Dien Riyani, M. Si., Apt, Vivin Nopiyanti, M. Sc., Apt, dan Dra. Lina Susanti, M. Si sebagai tim penguji yang telah memberikan masukan demi sempurnanya skripsi ini.
6. Bapak ibu dosen yang telah memberikan ilmu serta karyawan-karyawan atas bantuan dan kerjasamanya selama penyusunan skripsi ini.
7. Bapak, ibu, kakak-kakakku, serta saudara-saudaraku yang selalu memberikan bantuan, kasih sayang, doa, dan motivasinya.
8. Teman-teman yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan, doa, dan dukungannya.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca yang bersifat membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk kita semua.

Surakarta,

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Sediaan Lepas Lambat	5
1. Macam – macam sediaan lepas lambat	5
1.1. <i>Repeat action</i>	5
1.2. <i>Sustained release</i>	6
1.3. <i>Prolong action</i>	6
2. Sifat fisikokimia dan biologis obat	7
2.1. Ukuran dosis	7
2.2. Kelarutan.....	7
2.3. Koefisien partisi	7
2.4. Stabilitas obat.....	7
3. GRDDS	9
4. Sistem Mukoadhesif.....	10
B. Matriks	11
1. Matriks tidak larut inert	11

2. Matriks tidak larut terkikis.....	12
3. Matriks hidrofilik.....	12
C. Pemerian Bahan.....	12
1. Tramadol HCl.....	12
2. Polivinilpirolidon.....	13
3. Xanthan gum.....	14
4. Avicel pH 101.....	16
5. Magnesium stearat.....	17
D. Optimasi <i>Simplex Lattice Design</i>	20
E. Evaluasi Tablet Sediaan Lepas Lambat.....	20
1. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul.....	20
1.1. Waktu alir.....	20
1.2. Sudut diam.....	21
1.3. Daya serap air.....	21
1.4. kandungan lembab.....	21
2. Pemeriksaan Kualitas Tablet.....	22
2.1. Keseragaman bobot.....	22
2.2. Kekerasan tablet.....	22
2.3. Kerapuhan tablet.....	23
2.4. Waktu hancur.....	23
2.5. Disolusi tablet.....	23
F. Disolusi.....	24
G. Mekanisme Pelepasan Obat.....	27
1. Kinetika Pelepasan Orde Nol.....	27
2. Kinetika Pelepasan Orde Satu.....	27
3. Kinetika Pelepasan Model Higuchi.....	28
4. Kinetika Pelepasan Power Law.....	28
H. Landasan Teori.....	29
I. Hipotesis.....	30
BAB III METODE PENELITIAN.....	31
A. Populasi dan Sampel.....	31
1. Populasi.....	31
2. Sampel.....	31
B. Variabel Penelitian.....	31
1. Identifikasi variabel utama.....	31
2. Klasifikasi variabel utama.....	31
3. Definisi operasional variabel utama.....	32
C. Bahan dan Alat.....	33
1. Bahan.....	33
2. Alat.....	33
D. Jalannya Penelitian.....	34
1. Formula tablet.....	34
2. Pembuatan tablet dengan metode granulasi kering.....	34
3. Pemeriksaan sifat alir granul.....	34
3.1. Uji waktu alir.....	34

3.2. Uji sudut diam.....	35
3.3. Daya serap air	35
4. Pengempaan tablet	35
5. Pemeriksaan sifat mutu fisik tablet.....	35
5.1. Keseragaman bobot tablet.....	35
5.2. Kekerasan tablet.....	36
5.3. Kerapuhan tablet	36
5.4. Uji daya mengembang	36
5.5. Uji kekuatan mukoadhesif	37
6. Pengujian disolusi tablet	37
6.1. Pembuatan larutan HCl 0,1N	37
6.2. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	37
6.3. Penentuan <i>operating time</i>	37
6.4. Pembuatan kurva baku	38
6.5. Uji disolusi	38
7. Optimasi dengan metode <i>Simplex Lattice Design</i>	38
E. Cara Analisa.....	39
F. Skema Penelitian.....	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
1. Hasil pengujian sifat fisik granul	42
1.1. Waktu alir.....	42
1.2. Sudut diam	44
2. Hasil pengujian sifat fisik tablet.....	45
2.1. Keseragaman bobot.....	45
2.2. Kekerasan.....	46
2.3. Kerapuhan	47
2.4. Disolusi	49
3. Analisa kinetika pelepasan tramadol HCl	52
3.1. Kinetika pelepasan orde nol	52
3.2. Kinetika pelepasan orde satu.....	53
3.3. Kinetika pelepasan model Higuchi	54
3.4. Mekanisme pelepasan tramadol HCl	54
4. Penentuan formula optimum	56
5. Uji sifat fisik granul dan tablet formula optimum.....	57
6. Analisa kinetika pelepasan tramadol HCl formula optimum.....	60
7. Analisa uji t	61
7.1. Waktu alir.....	61
7.2. Kekerasan tablet	62
7.3. Kerapuhan tablet	62
7.4. Disolusi tablet	63
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65

LAMPIRAN.....	69
---------------	----

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Kurva hubungan antara kadar obat dalam darah/aktivitas obat terhadap waktu dari sediaan.	6
2. Rumus bangun tramadol HCl.....	13
3. Rumus bangun PVP	14
4. Rumus bangun xanthan gum.....	15
5. Rumus bangun avicel pH 101.	16
6. <i>Simplex Lattice Design</i> model linier	18
7. Disolusi obat dari suatu padatan matriks.	24
8. Skema pemilihan formula optimum tablet lepas lambat tramadol HCl.....	40
9. Skema pembuatan formula optimum tablet lepas lambat tramadol HCl	41
10. Profil waktu alir SLD	44
11. Profil kekerasan tablet SLD	47
12. Profil kerapuhan tablet SLD	48
13. Profil disolusi tramadol HCl	50
14. Profil disolusi tablet SLD.....	52
15. Profil orde nol	53
16. Profil orde satu	53
17. Profil model Higuchi.....	54
18. Profil mekanisme pelepasan Power Law	55
19. Penentuan formula optimum.....	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet	22
2. Formula tablet lepas lambat tramadol HCl	34
3. Hasil pengujian sifat fisik granul	42
4. Hasil pengujian sifat fisik tablet.....	45
5. Analisis model pelepasan orde nol dan orde satu	54
6. Analisa model pelepasan orde nol, Higuchi, dan Power Law	55
7. Pembobotan parameter titik kritis	57
8. Uji sifat fisik granul dan tablet formula optimum	58
9. Model pelepasan formula optimum orde nol dan orde satu.....	69
10. Model pelepasan formula optimum orde nol, Higuchi, dan Power Law	60
11. Waktu alir formula optimum	61
12. Kekerasan tablet formula optimum.....	62
13. Kerapuhan tablet formula optimum	62
14. Disolusi tablet formula optimum	63

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1. Sertifikat analisis tramadol HCl.....	70
2. Perhitungan waktu alir granul	73
3. Perhitungan sudut diam granul	74
4. Perhitungan keseragaman bobot	75
5. Perhitungan kekerasan tablet	75
6. Perhitungan kerapuhan tablet.....	76
7. Penentuan panjang gelombang, operating time, dan pembuatan kurva baku tramadol HCl.....	76
8. Perhitungan kadar tramadol HCl	78
9. Analisa kinetika pelepasan tramadol HCl.....	87
10. Penentuan formula optimum.....	91
11. Uji sifat fisik granul dan tablet formula optimum	93
12. Analisa kinetika pelepasan tramadol HCl formula optimum.....	97
13. Analisa statistika uji t.....	101
14. Foto granul dan tablet	109
15. Foto alat-alat	111

INTISARI

HASTUTI, CHAESTI SETYO, 2013, OPTIMASI FORMULA TABLET LEPAS LAMBAT TRAMADOL HCL DENGAN KOMBINASI MATRIKS MUKOADHESIF PVP DAN XANTHAN GUM SECARA *SIMPLEX LATTICE DESIGN*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Tramadol HCl merupakan sintetik opioid kelompok sikloheksanol yang bertindak sebagai analgesik. Obat ini digunakan untuk pengobatan nyeri hebat baik akut maupun kronik serta nyeri pasca pembedahan. Untuk meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien, maka tramadol HCl dibuat dalam sediaan lepas lambat. Sediaan ini dirancang untuk melepaskan obat ke dalam tubuh secara bertahap atau perlahan agar pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat. Pada penelitian ini tablet lepas lambat tramadol HCl dikombinasi dengan matriks mukoadhesif PVP dan xanthan gum.

Penelitian ini dibuat dalam empat formulasi antara lain: formula kontrol (tanpa matriks), F I (25% PVP : 75% xanthan gum), F II (50% PVP : 50% xanthan gum), dan F III (75% PVP : 25% xanthan gum). Tablet dibuat dengan granulasi kering dan dicetak dengan bobot tablet 250 mg. Granul dan tablet yang terbentuk dilakukan pengujian sifat fisik granul dan tablet. Penentuan formula optimum menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD) dengan *Software Design Expert 8.0.6*. Parameter yang digunakan yaitu: waktu alir, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan disolusi tablet. Hasil teoritis dan percobaan formula optimum dianalisis dengan menggunakan uji t.

Formula optimum tablet lepas lambat tramadol HCl kombinasi matriks mukoadhesif PVP dan xanthan gum secara *Simplex Lattice Design* diperoleh dengan proporsi PVP 55,031% dan xanthan gum 44,969%. Pola pelepasan tramadol HCl pada formula optimum mengikuti mekanisme difusi dan kinetika orde nol. Respon sifat fisik formula optimum dari hasil prediksi dan percobaan menunjukkan tidak ada beda signifikan.

Kata kunci: tramadol HCl, lepas lambat, mukoadhesif, PVP, xanthan gum, SLD

ABSTRACT

HASTUTI, CHAESTI SETYO, 2013, OPTIMIZATION SUSTAINED RELEASE TABLET FORMULA OF TRAMADOL HCL WITH PVP AND XANTHAN GUM MUCOADHESIVE MATRIX COMBINATION BY SIMPLEX LATTICE DESIGN, THESIS, PHARMACEUTICAL FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Tramadol HCl is a synthetic opioid of cyclohexanol group which acts as an analgesic. This medicine is used to treat severe pain as well as acute and chronic, and post- surgical pain. To improve the comfort and compliance of patient, therefore tramadol HCl is made in sustained release tablet. It is designed to release the drug into body gradually or slowly to lengthen the release and prolong of drug action. In this study, sustained release tablet of tramadol HCl was combined with PVP and xanthan gum mucoadhesive matrix.

This study was made in four formulas, they were: control formula (without the matrix), F I (25% PVP : 75% xanthan gum), F II (50% PVP : 50% xanthan gum), and F III (75% PVP : 25% xanthan gum). The tablets were made by dry granulation and compressed to 250 mg weight of tablet. The obtained granules and tablets were tested for the physical properties. The properties determination of the optimum formula used Simplex Lattice Design method (SLD) with Software Design Expert 8.0.6. The parameters used were: flowing time, hardness, friability, and disolution. The experimental results and the theoretical optimum formula were analyzed using t-test.

The optimum formula sustained release tablet of tramadol HCl with PVP and xanthan gum mucoadhesive matrix combination by *Simplex Lattice Design* was obtained in proportion of 55,031% PVP and 44,969% xanthan gum. A pattern of tramadol HCl release on the optimum formula followed diffusion mechanism and zero order kinetic. The response of physical properties of optimum formula was obtained from prediction result and examination showed that there was not different significant.

Keyword: tramadol HCl, sustained release, mucoadhesive, PVP, xanthan gum, SLD

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Dewasa ini sudah banyak orang yang mengalami penyakit nyeri. Pengobatan nyeri hebat baik akut maupun kronik serta nyeri pasca pembedahan dapat ditanggulangi dengan penggunaan tramadol HCl. Tramadol HCl merupakan sintetik opioid kelompok sikloheksanol yang bertindak sebagai analgesik. Zat aktif ini mempunyai beberapa karakteristik, antara lain penggunaan dosis yang tidak terlalu besar yaitu 100 mg, mempunyai waktu paruh 5,5 jam, harga Pka 9,14, log P sebesar 1,35 pada pH 7, baik diabsorpsi di dalam lambung dan mempunyai kestabilan yang baik dalam air dan etanol (Amaliyah 2008).

Tramadol HCl bekerja sebagai analgesia melalui dua mekanisme yaitu efek opioid dan memacu jalur serotonergik dan adrenergik. Obat ini memiliki efek samping khas opioid yang lebih sedikit (depresi nafas, konstipasi, dan potensi kecanduan yang lebih sedikit) (Anonim 2008).

Pasien yang menderita penyakit kronis diajarkan untuk mengkonsumsi obat secara teratur dengan frekuensi pemberian lebih dari 2 kali sehari dan dalam jangka waktu yang lama. Demi meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien, maka tramadol HCl dibuat dalam sediaan lepas lambat.

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan yang dirancang untuk melepaskan obat ke dalam tubuh secara bertahap atau perlahan agar pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel *et al.* 2005). Pembuatan sediaan

lepas lambat terdapat beberapa metode, salah satunya yaitu merancang sediaan untuk tetap tinggal di dalam lambung. Bentuk sediaan yang dapat dipertahankan didalam lambung disebut *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). GRDDS dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki jendela terapeutik sempit, dan absorpsinya baik di lambung. Hal-hal yang dapat meningkatkan waktu tinggal di dalam lambung meliputi: sistem penghantaran *bioadhesive* yang melekat pada permukaan mukosa, sistem penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat sehingga tertahan karena tidak dapat melewati *pylorus* dan sistem penghantaran yang mengontrol densitas termasuk *floating system* dalam cairan lambung (Sulaiman 2007).

Salah satu sistem yang digunakan adalah sistem matriks, dimana obat tercampur homogen dengan bahan matriks. Sistem ini merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dibanding dengan sistem lainnya (Simon 2001).

Polivinilpirolidon digunakan sebagai matriks pembawa yang bermanfaat untuk meningkatkan pelepasan obat. PVP bersifat higroskopis yang lembab dan lengket sehingga mempunyai sifat alir yang jelek, maka dari itu perlu kombinasi xanthan gum yang bersifat hidrofilik dan mampu membentuk lapisan gel dalam saluran pencernaan. Xanthan gum mampu membentuk *swelling* yang tinggi karena penyerapan air serta mempunyai sifat alir bagus untuk membentuk formulasi sediaan lepas lambat (Subhash *et al.* 2011).

Granul digunakan sebagai bahan pentabletan. Salah satu metode pembuatan granul yang digunakan adalah granulasi kering. Granulasi kering

dilakukan dalam suatu formulasi tablet tanpa menggunakan cairan penggranulasi. Proses granulasi kering dengan mengempa partikel serbuk kering menjadi bongkahan (*slug*) (Siregar dan Wikarsa 2010).

Penelitian yang telah dilakukan (Yeni 2012) dengan berbagai variasi matriks PVP dan xanthan gum dalam pembuatan tablet mukoadhesif tramadol HCl diperoleh formula terbaik yaitu kombinasi PVP 25% dan xanthan gum 75%.

Berdasarkan uraian di atas maka akan dilakukan optimasi tablet sediaan lepas lambat tramadol HCl kombinasi matriks mukoadhesif polivinilpirolidon dan xanthan gum menggunakan granulasi kering dengan metode *Simplex Lattice Design*. Metode ini digunakan untuk mendapatkan proporsi campuran matriks yang optimum serta sifat fisis dan pola pelepasan tablet lepas lambat tramadol HCl.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi matriks mukoadhesif polivinilpirolidon dan xanthan gum dalam sediaan tablet lepas lambat tramadol HCl secara *Simplex Lattice Design* terhadap mutu fisik tablet dan pola pelepasannya?
2. Berapakah proporsi kombinasi matriks mukoadhesif polivinilpirolidon dan xanthan gum yang dapat menghasilkan sifat fisik optimum pada tablet lepas lambat tramadol HCl secara *Simplex Lattice Design*?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi matriks mukoadhesif polivinilpirolidon dan xanthan gum dalam sediaan tablet lepas lambat tramadol HCl secara *Simplex Lattice Design* terhadap mutu fisik tablet dan pola pelepasannya.
2. Mengetahui proporsi kombinasi matriks mukoadhesif polivinilpirolidon dan xanthan gum yang dapat menghasilkan sifat fisik optimum pada tablet lepas lambat tramadol HCl secara *Simplex Lattice Design*.

D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kefarmasian dalam pengoptimasian tablet lepas lambat tramadol HCl dengan kombinasi matriks mukoadhesif polivinilpirolidon dan xanthan gum.