

**PENGGUNAAN ETIL SELULOSA SEBAGAI MATRIKS  
TABLET LEPAS LAMBAT TRAMADOL HCL :  
STUDI EVALUASI SIFAT FISIK DAN  
PROFIL DISOLUSINYA**

**SKRIPSI**



Oleh :

**ALFA DWI WARSITI  
K. 100.040.055**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2008**

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Tramadol HCl adalah zat aktif yang merupakan salah satu obat analgesik yang digunakan untuk mengatasi nyeri hebat baik akut atau kronis dan nyeri pasca operasi. Pasien dengan nyeri kronis pengobatannya cocok menggunakan sediaan lepas lambat karena mengurangi frekuensi pemberian sehingga meningkatkan kenyamanan pasien. Tramadol HCl memiliki waktu paro yang tidak terlalu pendek dan tidak terlalu panjang yaitu 5,5 jam, obat dengan waktu paro pendek proses absorpsi dan eliminasinya berlangsung relatif cepat dan biasanya diberikan secara berulang-ulang sebagai pengaturan dosis. Sedangkan obat dengan waktu paro panjang, dengan sendirinya akan melepaskan obatnya dalam waktu yang lama. Tramadol HCl juga mempunyai larutan yang baik dalam air dan penggunaan dosis yang tidak terlalu besar yaitu 100 mg (Tiwari, dkk., 2003) yang menunjang untuk dibuat sediaan lepas lambat.

Banyak metode yang digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat. Salah satunya adalah dengan menggunakan sistem matriks dimana obat bercampur homogen dengan bahan matriks. Matriks etil selulosa adalah matriks yang tidak larut didalam air dan memberi rintang untuk penetrasi cairan kedalam matriks, juga difusi obat akan menjadi lambat. Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat (Simon, 2001).

Etil selulosa adalah matriks yang digunakan dalam penelitian ini. Kelebihan etil selulosa antara lain: *cost-effectiveness* dan mengurangi resiko terjadinya *dose dumping* (Huang, dkk., 2004). Etil selulosa merupakan polimer turunan selulosa yang netral, tidak larut didalam air, sehingga dapat menghalangi lepasnya obat dari sediaan (Wallace, 1990). Kecepatan pelepasan obat dari matriks etil selulosa dapat dikendalikan melalui proses difusi dan/atau proses erosi.

Dari hasil penelitian diharapkan akan memberikan informasi mengenai sifat fisik dan profil pelepasan Tramadol HCl dengan menggunakan matriks etil selulosa yang berguna dalam perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Bagaimanakah sifat fisik dan profil pelepasan Tramadol HCl dari sediaan tablet lepas lambat yang diformulasi dengan matriks etil selulosa?
2. Pada kadar berapa matriks etil selulosa dapat menghambat pelepasan Tramadol HCl dari sediaan tablet lepas lambat yang mengikuti kinetika orde nol?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui sifat fisik dan profil pelepasan Tramadol HCl dari tablet lepas lambat yang diformulasi dengan matriks etil selulosa.
2. Mengetahui pada kadar berapa matriks etil selulosa dapat menghambat pelepasan Tramadol HCl yang dari sediaan tablet lepas lambat yang mengikuti kinetika orde nol.

## D. Tinjauan Pustaka

### 1. Sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel, dkk, 2005).

Tujuan utama dari sediaan terkendali adalah untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma.

Sediaan lepas lambat yang digunakan secara peroral dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu:

#### a. *Repeat Action*

*Repeat Action* adalah bentuk sediaan oral yang dirancang untuk melepaskan dosis awal sebanding dengan dosis tunggal biasa obat dan dosis tunggal yang lain dari obat pada waktu berikutnya, bahkan beberapa produk mempunyai bagian ketiga yaitu dosis yang baru dilepaskan setelah bagian kedua dilepaskan. Pelepasan yang berurutan diatur oleh “*time barrier*” atau *interic coating* (Ansel, 1995).

#### b. *Sustained Release*

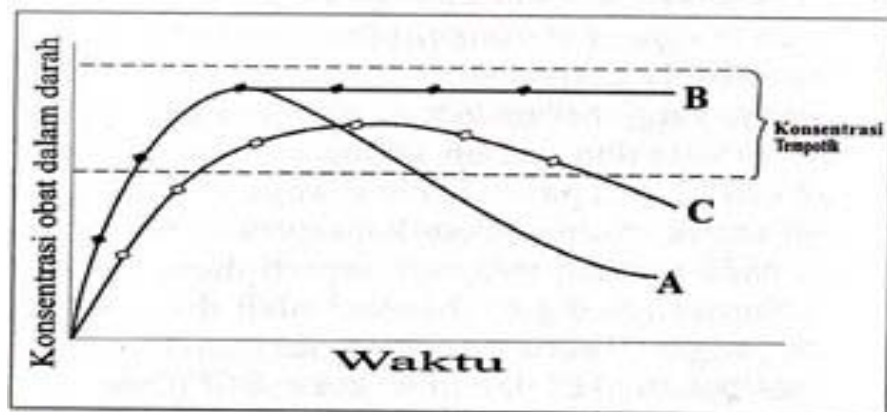
*Sustained Release* dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapi awal obat (*loading dose*) secara tepat yang diikuti pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dapat dipertahankan dengan fluktuasi yang minimal. Kecepatan pelepasan obat dirancang sedemikian rupa agar jumlah obat yang hilang dari tubuh karena eliminasi diganti secara konstan. Keunggulannya adalah dihasilkan kadar obat

dalam darah yang merata tanpa perlu mengulangi pemberian dosis (Shargel, dkk., 2005).

c. *Prolonged action*

*Prolonged action* dirancang untuk melepaskan obat secara lambat dan memberi suatu cadangan obat secara terus menerus selama selang waktu yang panjang, mencegah absorpsi yang sangat cepat, yang dapat mengakibatkan konsentrasi puncak obat dalam plasma yang sangat tinggi (Shargel, dkk., 2005). Bentuk sediaan awal *Prolonged action* diawali dengan membuat obat tersedia dalam tubuh sejumlah yang dibutuhkan untuk menghasilkan respon farmakologi yang diinginkan. Peningkatan pemasukan obat ke dalam badan pada kecepatan yang lebih lama mempunyai respon farmakologi, dibanding obat dosis biasa (Lee dan Robinson, 1978).

Kurva hubungan antara kadar obat dalam darah terhadap waktu dari berbagai bentuk sediaan obat dapat dilihat pada gambar berikut ini:



Gambar 1. Kurva Hubungan antara Kadar Obat dalam Darah/Aktivitas Obat terhadap Waktu dari Sediaan A: *Conventional*; B: *Sustained release*; C: *Prolonged Action* (Saifullah, 2007).

Sediaan lepas lambat mempunyai beberapa keuntungan dibanding bentuk sediaan konvensional, yaitu (Ansel dkk, 1995, Simon, 2001, dan Shargel, dkk., 2005):

- a. Mengurangi fluktuasi kadar obat di dalam darah sehingga efek farmakologinya lebih stabil.
- b. Mengurangi frekuensi pemberian.
- c. Dapat menghindari pemakaian obat pada malam hari.
- d. Meningkatkan kenyamanan dan kepuasan pasien.
- e. Mampu membuat lebih rendah biaya harian bagi pasien karena lebih sedikit satuan dosis yang harus digunakan.
- f. Secara keseluruhan memungkinkan peningkatan kepercayaan terapi.

Kerugian bentuk sediaan lepas lambat antara lain (Shargel, dkk., 2005 , Lachman, dkk, 1976):

- a. Tidak dapat digunakan untuk obat yang mempunyai dosis besar (lebih besar dari 500 mg).
- b. Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama obat di saluran cerna.
- c. Sering terjadi perubahan skema pelepasan zat aktif bila obat tidak seluruhnya ditelan melainkan dipecah, digerus, atau dikunyah dengan resiko terjadi lewat dosis, pelepasan tidak pada tempatnya dan sangat berbahaya terutama bila obat sangat aktif dan selanjutnya terjadi keadaan kurang dosis.
- d. Harga obat biasanya lebih mahal karena biaya pengembangan dan produksi yang relatif lebih tinggi.

- e. Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional.

Beberapa sifat fisika kimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Lee dan Robinson, 1978):

- a. Dosis

Produk oral yang mempunyai dosis lebih besar dari 0,6 gr sangat sulit untuk sediaan lepas lambat karena dengan dosis yang lebih besar akan dihasilkan volume sediaan yang besar yang tidak dapat diterima sebagai produk oral.

- b. Kelarutan

Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah atau tinggi, tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah untuk kelarutan pada sediaan lepas lambat ini adalah 0,1 mg/ml. Obat yang kelarutannya tergantung pH, fisiologis, akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH pada saluran cerna (GIT) yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusi.

- c. Koefisien partisi

Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tahap aksi. Sebaliknya untuk obat tidak mencapai sel target. Kedua kasus di atas tidak diinginkan untuk sediaan lepas lambat.

- d. Stabilitas obat

Sediaan lepas lambat dirancang untuk dilepaskan dalam saluran cerna (GIT), sehingga obat yang tidak stabil dalam lingkungan isi cairan usus kemungkinan sulit untuk diformulasikan dalam sediaan lepas lambat.

e. Ukuran molekul

Molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit dibuat sediaan lepas lambat.

Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Lee dan Robinson, 1978):

a. Absorpsi

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat.

b. Volume Distribusi

Obat dengan volume distribusi yang tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak cocok untuk sediaan lepas lambat.

c. Durasi

Obat dengan waktu paro pendek dan dosis besar tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya akan dapat mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

d. Indeks terapeutik

Obat dengan indeks terapeutik yang sempit memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah. Sediaan lepas lambat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya.



e. Metabolisme

Sediaan lepas lambat dapat digunakan pada obat yang metabolisme secara luas asalkan kecepatan metabolismenya tidak terlalu tinggi.

## 2. Metode Formulasi Sediaan Lepas Lambat

Berbagai cara pembuatan dan mekanisme kerja sediaan lepas lambat yang dijumpai dalam peredaran antara lain:

a. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dari bahan-bahan padat, cairan bahkan gas dapat dibuat kapsul (*encapsulated*) dengan ukuran partikel kecil dibentuk dinding tipis sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul kapsul (Ansel, dkk., 1995)

b. Sistem matriks

- 1) Matriks koloid hidrofilik, partikel obat didispersikan dalam suatu matriks yang larut dan obat dilepaskan ketika matriks melarut atau mengembang.
- 2) Matriks lipid atau polimer tidak larut, partikel obat didispersikan dalam suatu matriks yang tidak larut dan obat dilepaskan ketika pelarut masuk kedalam matriks dan melarutkan partikel obat.

c. Pembentukan Kompleks

Bahan obat tertentu jika dikombinasi secara kimia dengan zat kimia tertentu lainnya membentuk senyawa kompleks kimiawi, yang mungkin hanya larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh, hal ini tergantung pada pH

sekitarnya. Laju larut yang lambat ini berguna untuk pengadaan obat lepas lambat.

d. Pembentuk Resin Penukar Ion

Pelepasan obat tergantung pada pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna. Umumnya pelepasan lebih besar dalam lambung yang sama-sama asam daripada usus kecil yang keasamannya kurang.

e. Sistem membran terkontrol,

Dalam sistem ini membran berfungsi sebagai pengontrol kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Tidak seperti matriks hidrofil, polimer membran tidak bersifat mengembang.

f. Sistem pompa osmotik

Pelepasan obat dari sediaan dikontrol oleh suatu membran yang mempunyai lubang, yang diletakkan disekitar partikel atau larutan obat (Lee dan Robinson, 1978).

### **3. Matriks**

Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat (Simon, 2001). Matriks adalah zat pembawa padat yang didalamnya obat tersuspensi secara merata, zat pembawa ini umumnya memperpanjang laju pelepasan obat. Obat berada dalam persen yang lebih kecil dari matriks sehingga matriks dapat memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat akan berdifusi keluar secara lambat (Shargel, dkk., 2005).

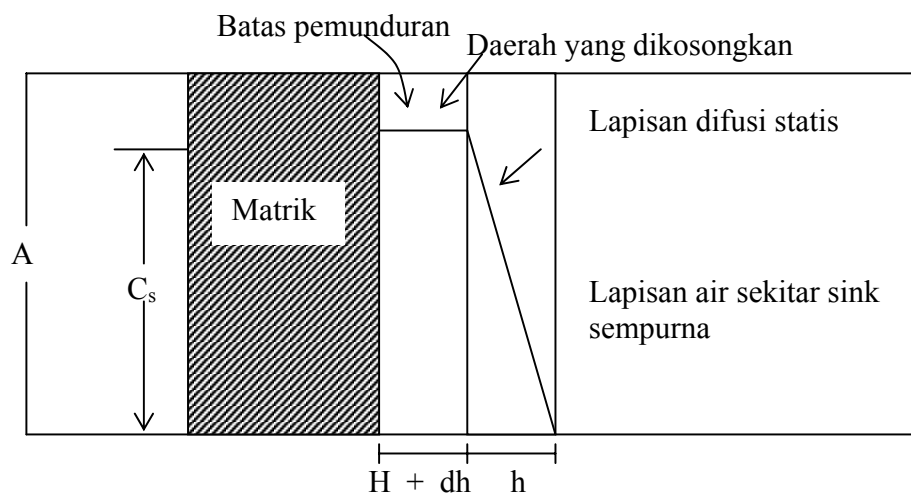
Dikenal ada tiga macam bentuk matriks penghalang yang dapat digunakan untuk memformulasikan tablet dengan matriks :

- a. Golongan matriks penghalang dari bahan yang tidak larut (skeleto matriks), dirancang utuh dan tidak pecah dalam saluran pencernaan. Zat aktif dibuat tablet dengan berbagai cara salah satunya zat aktif dicampur dengan satu atau lebih bahan tambahan dengan tidak larut dalam saluran cerna, misalnya polietilen, polivinil klorida, dan etil selulosa kemudian digranul. Tahap yang menentukan laju pelepasan obat dari formula ini adalah penetrasi cairan dalam matriks yang dapat dinaikkan dengan menggunakan bahan pembasah sehingga dapat menambah perembesan air kedalam matriks yang menyebabkan disolusi dan difusi obat dari saluran-saluran yang dibentuk dalam matriks (Ansel, 1995).
- b. Golongan matriks dari bahan yang tidak larut dalam air tetapi dapat terkikis oleh medium elusi. Golongan berupa lilin, lemak, asam stearat, polietilen glikol. Pelepasan obat proses difusi, erosi dan lepasnya obat lebih cepat dibandingkan polimer yang tidak larut. Pelepasan zat aktif dari matriks hidrofob ditentukan oleh sifat dan prosentase bahan pembawa berlemak, ukuran ganda, jumlah granolometer, kelarutan zat aktif dan gaya kempa, pH saluran cerna, dan reaksi enzimatik.
- c. Golongan pembentuk matriks yang tidak dapat dicerna dan dapat membentuk gel didalam saluran pencernaan. Contoh bahan ini adalah natrium alginat, metil selulosa, galaktomenosa. Pelepasan obat dikendalikan melalui penetrasi air, melalui lapisan yang terbentuk karena hidrasi polimer dan difusi obat melalui polimer yang terhidrasi (Ansel, dkk., 1995).

#### 4. Pelepasan Obat Dari Matriks

Sediaan lepas lambat diharapkan sesuai dengan mekanisme orde nol, yang berarti kecepatan pelepasan obat tidak tergantung pada konsentrasi. Dua dasar umum terlibat dalam penghambatan pelepasan obat dari formulasi-formulasi lepas lambat yang paling praktis ini adalah matriks yang ditanam dan prinsip pembatasan.

Obat dalam matriks polimer berarti obat serbuk di dispersi secara homogen ke seluruh matriks polimer dan berdifusi keluar dari permukaan matriks tersebut. Batas yang terbentuk antara obat dan matriks kosong, oleh karena itu mundur ke dalam tablet ketika obat dikeluarkan (Sinko, 2006).



Gambar 2. Skema matriks padatan dan batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediaan,  $C_s$  = kelarutan/konsentrasi jenuh obat dalam matriks,  $A$  = konsentrasi total obat dalam matriks,  $h$  = jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi (Sinko, 2006).

Higuchi (1963) mengusulkan suatu persamaan untuk menggambarkan kecepatan pelepasan obat yang terdispersi dalam suatu matriks yang padat dan inert.

$$M = (Ds.Ca \left(\frac{\varepsilon}{\tau}\right)(2Co - \varepsilon.Ca)t)^{1/2} \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan :

- M = Jumlah obat yang dilepaskan dari matriks
- $\Sigma$  = Porositas matriks
- $\tau$  = Tortuositas matriks
- Ca = Kelarutan obat dalam medium pelepasan
- Ds = koefisien difusi dalam medium pelepasan
- Co = Jumlah total persen obat per unit dalam matriks

Persamaan (1) dapat ditulis lebih sederhana sebagai persamaan (2)

$$M = k . t^{1/2} \dots\dots\dots (2)$$

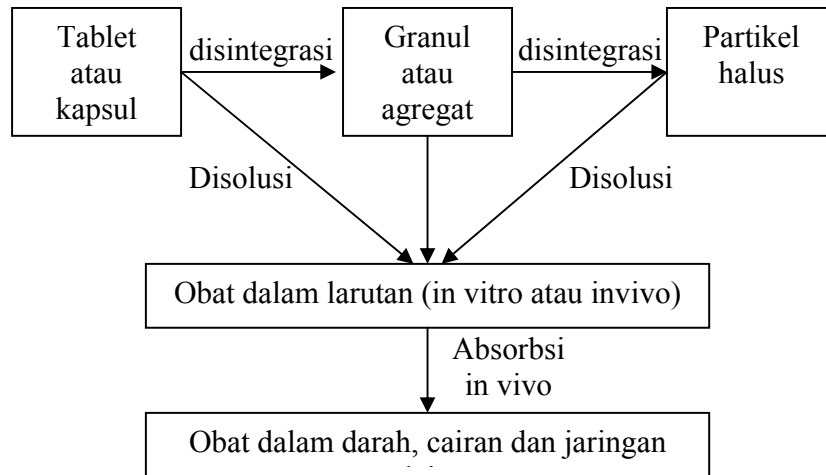
Dengan k adalah konstanta. Jika suatu plot dibuat antar M (jumlah total obat yang dilepaskan) versus akar waktu ( $t^{1/2}$ ) maka hubungan yang linier akan diperoleh bila pelepasan obat dari matriks dikontrol oleh difusi dan mengikuti kinetika orde nol.

Rancangan suatu sediaan obat tidak lepas dari masalah pengujian untuk mengetahui layak tidaknya sediaan tersebut dibuat. Salah satu yang dilakukan untuk bentuk sediaan padat adalah uji disolusi in vitro. Uji ini mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium berair dengan adanya satu atau lebih bahan yang terkandung dalam produk obat (Shargel, dkk., 2005).

## 5. Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Disolusi merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Sinko, 2006).

Berikut ini proses terjadinya disolusi tablet :



Gambar 3. Skema proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971)

Mekanisme pelepasan lambat bahan aktif polimer atau bahan pembawa biasanya secara disolusi, difusi atau kombinasi keduanya. Contoh pelepasan bahan aktif yang dikendalikan untuk mekanisme disolusi adalah sediaan lepas lambat dengan cara membentuk ikatan kimia dan fisika bahan aktif yang dikendalikan untuk mekanisme difusi misalnya pelepasan obat melalui polimer penyalut yang tidak larut air (Simon, 2001).

Kecepatan disolusi dari bahan padat dalam cairan dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu :

- a. Faktor intrinsik obat (Parrott, 1971 ; Wagner, 1971)
  - 1) Luas permukaan spesifik partikel
  - 2) Distribusi ukuran partikel
  - 3) Bentuk partikel
  - 4) Bentuk asam, basa dan garam

b. Faktor lingkungan medium

- 1) Temperatur
- 2) Viskositas cairan
- 3) Kecepatan mengalirnya cairan
- 4) Komposisi medium disolusi : pH, kekuatan ionisasi, tegangan permukaan.

c. Faktor teknologi

Perbedaan metode yang digunakan dalam produksi turut mempengaruhi disolusi obat. Demikian pula penggunaan bahan-bahan tambahan dalam produksi. Contoh bahan tambahan yang sekarang digunakan adalah pensuspensi yang akan menurunkan laju disolusi karena kenaikan kekentalan. Contoh lain adalah bahan pelicin yang bersifat hidrofob karena mampu menolak air sehingga menurunkan laju disolusi obat (Parrotts, 1971).

Studi kecepatan disolusi intrinsik sudah diawali oleh Noyes dan Whitney (Sinkos, 2006) dengan persamaan :

$$\frac{dc}{dt} = K.s(C_s - C) \dots\dots\dots (3)$$

keterangan :

$\frac{dc}{dt}$  = Kecepatan disolusi obat

S = Luas permukaan bahan obat yang terdisolusi

K = Tetapan kecepatan disolusi

C<sub>s</sub> = Larutan bahan obat jenuh

C = Kadar dalam obat yang terlarut dalam cairan medium

Persamaan diatas mengemukakan bahwa laju disolusi dari suatu obat bisa ditingkatkan dengan memperbesar luas permukaan dengan meningkatkan kelarutan obat dalam lapisan dengan faktor-faktor yang diwujudkan dalam

konstanta laju disolusi. Tetapan kecepatan disolusi termasuk intensitas pengadukan pelarut dan koefisien difusi dari obat yang melarut (Higuchi, 1963). Berdasarkan hukum fick I tentang difusi, Brunner dan Nerrints menghubungkan kecepatan pelarutan dengan koefisien difusi dalam persamaan :

$$\frac{dw}{dt} = D \cdot \frac{s}{h} (C_s - C) \dots \dots \dots (4)$$

Keterangan :

$\frac{dw}{dt}$  = Kecepatan larutan

D = Koefisien difusi

S = Luas permukaan bahan obat yang terdisolusi

h = Tebal membran

C<sub>s</sub> = Larutan bahan obat jenuh

C = Kadar dalam obat yang terlarut dalam cairan medium

Pengungkapan hasil disolusi dapat dilakukan dengan salah satu atau beberapa cara seperti di bawah ini:

- 1) Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif yang terlarut dalam medium disolusi.
- 2) Jumlah zat aktif yang larut dalam medium pada waktu tertentu.
- 3) *Dissolution efficiency* (DE)

*Dissolution efficiency* adalah luas daerah di bawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu.

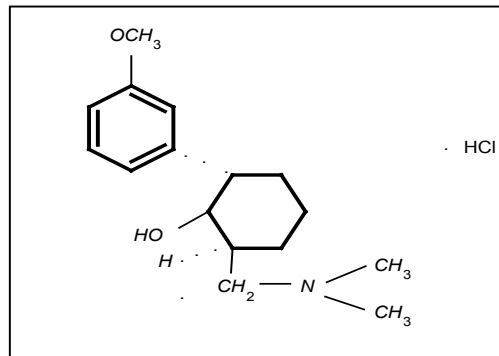
## 6. Uraian Bahan

### a. Tramadol HCl

Nama kimia Tramadol Hidrochloride adalah (±) cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-metoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride,



mempunyai bobot molekul 299,8 dan rumus struktur senyawa seperti terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Struktur Senyawa Tramadol HCl (Anonim, 2004)

Tramadol HCl adalah obat yang mempunyai aksi analgesik atau antinyeri. Tramadol HCl diserap secara oral dengan bioavailabilitas absolut 75%. Makanan tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kecepatan atau tingkat absorpsi. Tramadol HCl dimetabolisme setelah digunakan secara oral. Kira-kira 30% dari dosis diekskresi lewat urin dalam bentuk tidak berubah, dimana 60% dari dosis diekskresi menjadi metabolit.

Tramadol HCl mempunyai waktu paro eliminasi sekitar 5,5 jam. Tramadol HCl diberikan dengan dosis 50 mg. Tramadol HCl mempunyai kelarutan yang baik dalam air, stabil dalam air dan etanol, mempunyai harga pKa 9,14 dan log koefisien partisi (log P) sebesar 1,35 pada pH 7 (Tiwari, dkk., 2003).

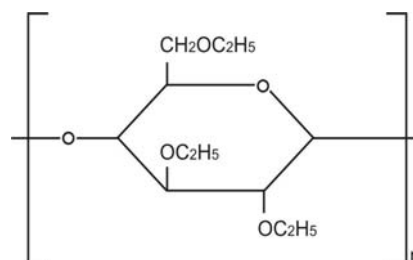
b. Etil selulosa

Salah satu metode yang digunakan untuk pembuatan sediaan lepas lambat adalah kompresi dengan menggunakan bahan matriks turunan

selulosa. Etil selulosa mempunyai beberapa keuntungan yaitu: etil selulosa sudah digunakan secara luas sebagai bahan tambahan dalam sediaan oral dan topikal pada produk farmasi, sifatnya stabil, *cost effectiveness*, mengurangi resiko terjadinya *dose dumping* (Huang, dkk., 2004).

Nama lain dari etil selulosa adalah *aquacoat ECD*; *aqualon*; E462; *ethocel*; *surelease* dan nama kimia *cellulosa ethyl ether*. Rumus molekul  $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n$   $C_{12}U_{23}O_5$  dan struktur molekul etil selulosa seperti pada gambar 5.

Banyak fungsi dari etil selulosa yakni sebagai *coating agent*; tablet *binder*; tablet *filler*; *viscosity-increasing agent*. Sebagai sustained-release tablet coating digunakan konsentrasi 3,0 – 20,0% (Dahl, 2005). Etil-selulosa berbentuk serbuk putih kecoklatan, tidak berbau, tidak berasa dan bersifat mudah mengalir (*free flowing*). Tidak larut dalam air, gliserin, dan propilen-glikol.



Gambar 5. Struktur Molekul Etil Selulosa (Dahl, 2005)

Etil-selulosa yang mengandung kurang dari 46,5% gugus metoksi larut dalam tetrahidrofuran, metil asetat kloroform dan campuran hidrokarbon aromatik dengan alkohol. Sedangkan etil selulosa yang mengandung 46,5% atau lebih gugus etoksi larut dalam alkohol, toluene, kloroform, dan metil asetat (Dahl, 2005).

### E. Landasan Teori

Tramadol HCl adalah zat aktif yang merupakan salah satu obat analgesik yang digunakan untuk mengatasi nyeri hebat baik akut atau kronis dan nyeri pasca operasi. Pasien dengan nyeri kronis pengobatannya cocok menggunakan sediaan lepas lambat karena mengurangi frekuensi pemberian sehingga meningkatkan kenyamanan pasien. Tramadol HCl memiliki waktu paro yang tidak terlalu pendek dan tidak terlalu panjang yaitu 5,5 jam, obat dengan waktu paro pendek proses absorpsi dan eliminasinya berlangsung relatif cepat dan biasanya diberikan secara berulang-ulang sebagai pengaturan dosis. Sedangkan obat dengan waktu paro panjang, dengan sendirinya akan melepaskan obatnya dalam waktu yang lama. Tramadol HCl juga mempunyai larutan yang baik dalam air dan penggunaan dosis yang tidak terlalu besar yaitu 100 mg (Tiwari, dkk., 2003) yang menunjang untuk dibuat sediaan lepas lambat.

Etil selulosa adalah bahan matriks yang dipilih dalam penelitian ini. Kelebihan etil selulosa diantaranya: *cost effectiveness* dan mengurangi resiko terjadinya *dose dumping* (Huang, dkk., 2004). Etil selulosa merupakan polimer netral yang tidak larut dalam air, sehingga dapat menghalangi lepasnya obat dalam sediaan (Wallace, 1990).

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan menggunakan sistem matriks, dimana obat tercampur homogen dengan bahan matriks. Matriks etil selulosa adalah matriks yang tidak larut didalam air dan memberi rintang untuk penetrasi cairan kedalam matriks, juga difusi obat akan menjadi lambat. Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat (Simon, 2001).

Menurut hasil penelitian Tiwari dkk (2003) melaporkan disolusi in vitro Tramadol HCl dapat dihambat pelepasannya dengan menggunakan matriks hidrophobic (etil selulosa) dan matriks hidrofilik (HPMC) dari sediaan lepas lambat.

#### **F. Hipotesis**

Kenaikan etil selulosa sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat Tramadol HCl akan menghambat pelepasan Tramadol HCl sehingga diperoleh sifat fisik tablet yang baik dan pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol.