

**FORMULASI TABLET LEPAS LAMBAT TRAMADOL HCI
DENGAN MATRIKS METOLOSE 90SH®: STUDI EVALUASI
SIFAT FISIK DAN PROFIL DISOLUSINYA**

SKRIPSI



Oleh:

**INDAH LUTHFATUL AMALIYAH
K 100040058**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2008**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Tramadol HCl merupakan salah satu jenis obat analgetik, yang digunakan untuk mengatasi nyeri hebat baik akut atau kronis dan nyeri setelah operasi. Tramadol HCl mempunyai beberapa karakteristik antara lain penggunaan dosis yang tidak terlalu besar yaitu 100 mg, waktu paruh 5,5 jam, diabsorbsi dengan baik di lambung, mempunyai harga pKa 9,14, log P sebesar 1,35 pada pH 7 dan mempunyai kestabilan yang baik dalam air dan etanol (Anonim, 2004).

Salah satu alasan tramadol HCl dibuat dalam sediaan lepas lambat adalah keterkaitannya sebagai obat analgetik untuk penyakit kronis. Pasien dengan penyakit kronis cenderung untuk menggunakan obat secara teratur dengan frekuensi pemberian lebih dari 2 kali sehari dan dalam jangka waktu yang lama. Demi meningkatkan kenyamanan pasien, maka tramadol HCl dibuat dalam sediaan lepas lambat.

Salah satu metode yang digunakan dalam pembuatan sediaan lepas lambat adalah sistem matriks dimana obat tercampur homogen dengan bahan matriks. Salah satu keuntungan sistem matriks adalah penggunaannya yang relatif sederhana dan tidak mahal dibandingkan dengan sistem lainnya.

Penelitian ini dilakukan dengan penambahan matriks untuk memperlambat pelepasan zat aktifnya. Matriks yang digunakan pada penelitian ini adalah metolose 90SH[®]. Metolose 90SH[®] merupakan matriks hidrofilik yang dapat

membentuk lapisan hidrogel yang kental pada sekeliling sediaan lepas lambat setelah kontak dengan cairan saluran cerna. Lapisan hidrogel ini mampu menghalangi pelepasan zat aktif dalam sediaan sehingga kecepatan pelepasan obat dapat dikendalikan (Kavanagh dan Corrigan, 2004). Keuntungan dari matriks ini adalah sifatnya yang suka air (hidrofilik), stabil meskipun bersifat higroskopis setelah pengeringan, dan stabil dalam air dingin (Harwood, 2005; Huang, dkk., 2004).

Dari hasil penelitian diharapkan kenaikan konsentrasi matriks yang digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat tramadol HCl akan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik dan profil disolusinya.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana sifat fisik dan profil disolusi tramadol HCl dari tablet lepas lambat yang diformulasi dengan matriks metolose 90SH[®]?
2. Pada kadar berapa matriks metolose 90SH[®] dapat menghambat disolusi tramadol HCl yang sesuai dengan kinetika orde nol dari sediaan tablet lepas lambat?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui sifat fisik dan profil disolusi tramadol HCl dari tablet lepas lambat yang diformulasi dengan matriks metolose 90SH[®].
2. Mengetahui formula yang sesuai dengan kinetika orde nol dari sediaan lepas lambat yang ditambahkan dengan matriks metolose 90SH[®].

D. Tinjauan Pustaka

1. Sediaan Lepas Lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat. Tujuan utama dari sediaan lepas terkendali adalah untuk mencapai efek terapeutik yang diperpanjang disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma (Sulaiman, 2007).

Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat dibandingkan bentuk sediaan konvensional adalah sebagai berikut (Ansel, dkk., 1995):

- a. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah.
- b. Mengurangi frekuensi pemberian.
- c. Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien.
- d. Mengurangi efek samping yang merugikan.
- e. Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan.

Kerugian bentuk sediaan lepas lambat adalah (Shargel, dkk., 2005; Lachman, dkk., 1994):

- a. Kemungkinan terjadinya kegagalan sistem lepas lambat sehingga kandungan bahan aktif yang relatif tinggi dilepas sekaligus (*dose dumping*).
- b. Lebih sulit penanganan penderita apabila terjadi kasus keracunan atau alergi obat, karena kandungan bahan aktif yang relatif tinggi.
- c. Harga obat biasanya lebih mahal karena biaya pengembangan dan

produksi yang relatif lebih tinggi.

Pada umumnya obat-obat yang paling cocok digunakan menjadi produk sustained-release ialah obat yang memiliki laju absorpsi dan ekskresi sedikit tinggi, obat yang dosisnya relatif kecil, obat yang tidak merata diabsorpsi dari saluran cerna dan obat yang digunakan untuk mengobati keadaan yang kronik daripada yang akut (Ansel, dkk., 1995).

2. Tipe Sediaan Lepas Lambat

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

a. *Extended release drug products*

1) *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. 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).

2) *Prolonged action*

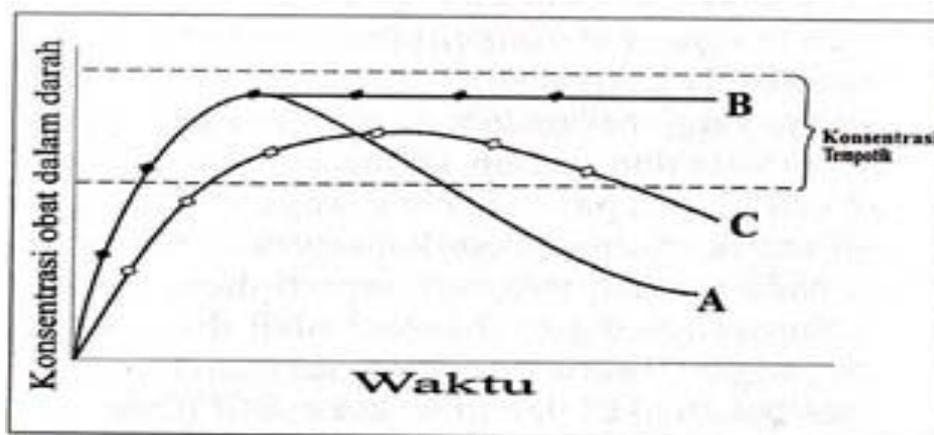
Prolonged action dirancang untuk melepaskan obat secara lambat dan memberi suatu cadangan obat secara terus-menerus selama selang waktu yang panjang, mencegah absorpsi yang sangat cepat, yang dapat mengakibatkan konsentrasi puncak obat dalam plasma

yang sangat tinggi (Shargel, dkk., 2005).

3) *Controlled Release*

Controlled release menunjukkan bahwa pelepasan obat dari bentuk sediaan terjadi sesuai dengan yang direncanakan, dapat diramalkan dan lebih lambat dari biasanya (Ansel, 1995).

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



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

b. *Delayed release drug products*

Bentuk sediaan yang termasuk *delayed release drug product* adalah *repeat action*. *Repeat action* adalah bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan suatu dosis obat pada permulaan dan dosis kedua pada waktu berikutnya, bahkan beberapa produk mempunyai bagian ketiga yaitu dosis yang baru dilepaskan setelah bagian kedua dilepaskan. Pelepasan yang berurutan ini diatur oleh suatu “*time barrier*” atau *enteric coating* (Martodiharjo, 1996).

Beberapa sifat fisika kimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Sulaiman, 2007):

a. Dosis

Produk oral yang digunakan peroral dengan dosis lebih besar dari 500 mg sangat sulit untuk dijadikan sediaan lepas lambat karena pada dosis yang besar akan dihasilkan volume sediaan yang terlalu besar yang tidak dapat diterima sebagai produk oral.

b. Kelarutan

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

c. Koefisien Partisi

Obat yang mudah larut dalam air memungkinkan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya, untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak sehingga obat tidak mencapai sasaran.

d. Stabilitas obat

Bahan aktif yang tidak stabil terhadap lingkungan yang bervariasi di sepanjang saluran cerna (enzim, variasi pH, flora usus) tidak dapat diformulasikan menjadi 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. Batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsi untuk sediaan oral adalah sekitar 0,25/jam dengan asumsi waktu transit gastrointestinal 10-12 jam.

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 terapetik

Obat dengan indeks terapetik 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.

3. Metode Formulasi Sediaan Lepas Lambat

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

a. Penyalutan

Penyalutan ini berfungsi mengendalikan ketersediaan bahan aktif dalam bentuk larutan. Penyalutan serbuk bahan aktif dapat dilakukan dengan metode mikroenkapsulasi (Simon, 2001). Mikroenkapsulasi adalah suatu proses di mana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas pun dapat dijadikan kapsul (*encapsulated*) dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel, dkk., 1995).

b. Sistem matriks

Pencampuran dengan matriks adalah dengan mencampurkan bahan obat yang akan dibuat sediaan lepas lambat, digabungkan dengan bahan lemak atau bahan selulosa, kemudian diproses menjadi granul yang dapat dimasukkan dalam kapsul atau ditablet (Shargel, dkk., 2005).

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 (Lee dan Robinson, 1978).

d. Sistem Membran Terkontrol

Dalam sistem ini membran berfungsi sebagai pengontrol kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Berbeda dengan sistem matrik hidrofil, polimer membran tidak bersifat mengembang (Lee dan Robinson, 1978).

4. Matriks

Matriks adalah zat pembawa padat yang di dalamnya obat tercampur secara merata (Shargel, dkk., 2005). Suatu matriks dapat dibentuk secara sederhana dengan mengempa atau menyatukan obat dan bahan matriks bersama-sama. Umumnya, obat ada dalam prosen yang lebih kecil agar matriks memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap air dan obat berdifusi keluar secara lambat (Sulaiman, 2007).

Terdapat 3 golongan bahan penahan yang digunakan untuk formulasi tablet dengan matriks (Lachman, dkk., 1976):

a. Matriks tidak larut, inert

Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida, etil selulosa dan kopolimer akrilat telah banyak digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan tablet lepas lambat. Tablet yang dibuat dari bahan ini dirancang untuk tetap utuh dan tidak pecah dalam saluran cerna.

b. Matriks tidak larut tetapi dapat terkikis

Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi. Bahan-bahan yang termasuk dalam golongan ini adalah asam stearat, stearil alkohol, malam carnauba, dan polietilen glikol.

c. Matriks hidrofilik

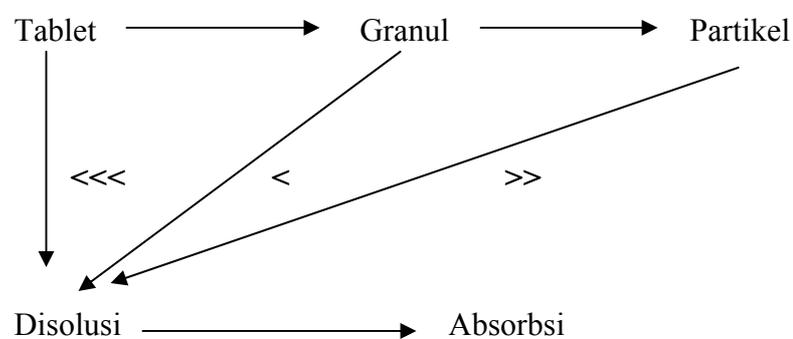
Polimer hidrofilik selulosa biasanya digunakan sebagai bahan pengisi berdasarkan sistem matriks yang ditabled. Efektivitas dari sistem matriks hidrofilik ini didasarkan pada proses hidrasi dari polimer selulosa; pembentukan gel pada permukaan polimer; erosi tablet; dan pelepasan obat yang berkesinambungan.

Keuntungan sistem matriks hidrofilik adalah sebagai berikut: sederhana, relatif murah dan aman, mampu memuat dosis dalam jumlah yang besar (Collett dan Moreton, 2002).

5. Pelepasan Obat dari Matriks

Disolusi adalah suatu proses zat padat masuk ke dalam pelarut sehingga terlarut (Sulaiman, 2007). Proses ini dikendalikan oleh afinitas zat padat terhadap larutan. Kecepatan pelarutan atau laju pelarutan adalah kecepatan melarutnya zat padat di dalam pelarut (Wagner, 1971; Martin, dkk., 1993).

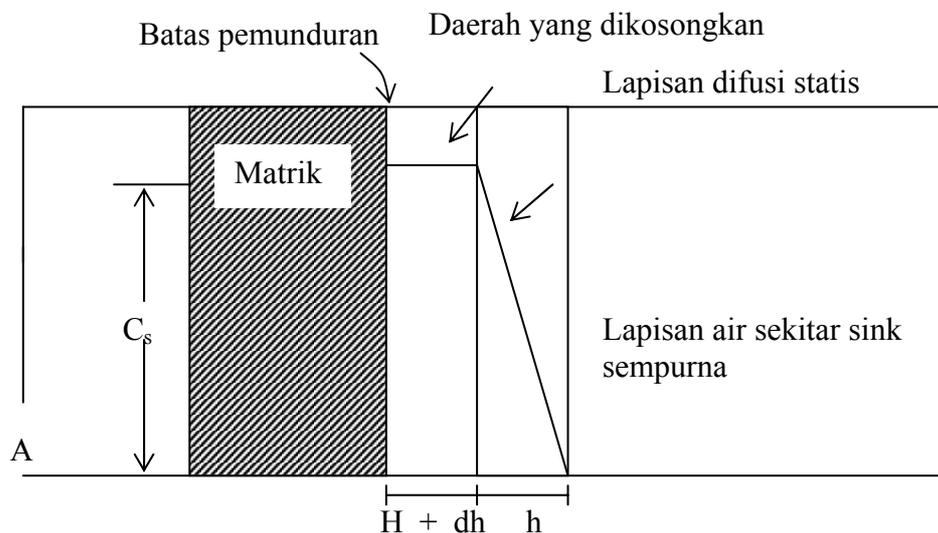
Gambar mekanisme disintegrasi dan disolusi tablet dapat dilihat pada gambar 2 di bawah ini:



Gambar 2. Mekanisme Disintegrasi dan Disolusi Tablet

Obat dalam bentuk serbuk yang didispersikan secara merata dalam matriks diasumsikan melarut dalam matriks dan berdifusi keluar dari permukaan matriks. Pada waktu obat dilepaskan jarak tempuh obat untuk difusi keluar dari permukaan tablet semakin lama semakin besar dan batas daerah penyusutan dari matriks yang mengandung obat akan bergeser ke arah sentral tablet (Martin, dkk., 1993; Sinko, 2006).

Gambar batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediaannya dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Skema matriks padatan dan batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediaannya, C_s = kelarutan/ konsentrasi jenuh obat dalam matriks, A = Konsentrasi total obat dalam matriks, h = Jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi (Martin, dkk, 1993)

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

$$Q = (D(2A - C_s)(C_s)t)^{1/2} \dots\dots\dots(1)$$

Biasanya $A \gg C_s$, persamaan 1 menjadi:

$$Q = (2ADC_s t)^{1/2} \dots\dots\dots(2)$$

Persamaan (2), untuk pelepasan suatu obat dari dari sistem pemberian tipe matriks polimer homogen, menunjukkan jumlah obat yang terlepas adalah sebanding dengan akar kuadrat A (jumlah total dalam satuan volume matriks); D , koefisien difusi obat dalam matriks; C_s , kelarutan obat dalam matriks polimer; dan t adalah waktu (Martin, dkk., 1993)

Persamaan (2) dapat ditulis lebih sederhana sebagai persamaan (3)

$$Q = k.t^{1/2} \dots\dots\dots(3)$$

Dengan k adalah konstanta. Jika suatu plot dibuat antar Q (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.

Pengungkapan hasil disolusi dapat dilakukan dengan salah satu atau beberapa cara dibawah ini:

- a. Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif yang terlarut dalam medium disolusi. Misalnya t_{20} , artinya waktu yang diperlukan agar 20% zat terlarut dalam medium.
- b. Jumlah zat aktif yang terlarut dalam medium pada waktu tertentu. Misalnya C_{20} artinya, jumlah zat terlarut yang dalam medium pada waktu $t = 20$ menit.
- c. *Dissolution efficiency* (DE)

Dissolution efficiency adalah luas dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu.

Penggunaan metode ini mempunyai beberapa keuntungan, antara lain

dapat menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan disolusi.

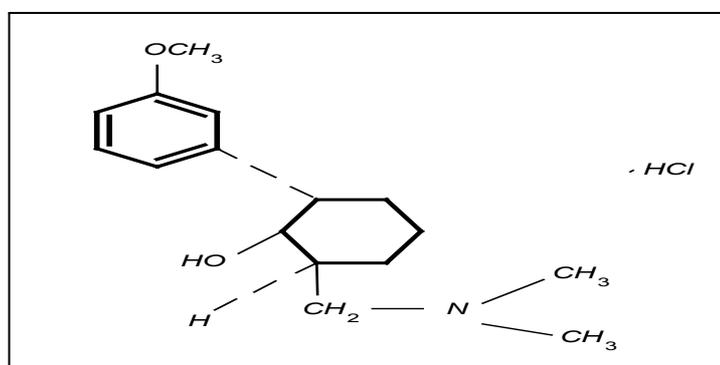
6. Pemerian Bahan

a. Tramadol HCl

Tramadol HCl adalah opioid sintetik yang termasuk dalam kelompok aminosikloheksanol (Tiwari, dkk., 2003). Nama kimia tramadol HCl adalah (\pm) cis-2 [(dimethylamino) methyl]-1-(3-metoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride dengan bobot molekul 299,8.

Tramadol HCl bersifat analgesik (untuk nyeri hebat baik akut atau kronis), dengan ciri-ciri berwarna putih, pahit, kristal dan tidak berbau (Moffat, dkk., 2004).

Struktur senyawa tramadol HCl dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Struktur Senyawa Tramadol HCl (Moffat, dkk., 2004)

Tramadol HCl mempunyai waktu paro eliminasi sekitar 5,5 jam. Tramadol HCl untuk sediaan lepas lambat diberikan dengan dosis 100 mg. Tramadol HCl stabil dalam air dan etanol, mempunyai harga pKa 9,14 dan log koefisien partisi (log P) sebesar 1,35 pada pH 7 (Moffat, dkk., 2004).

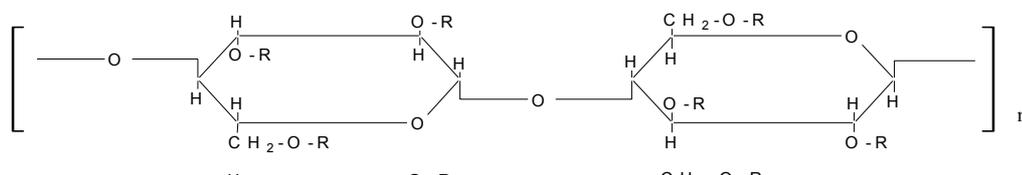
b. Metolose 90SH[®]

Metolose merupakan salah satu jenis Hidroksipropilmetilselulosa,

turunan selulosa (Harwood, 2005). Matriks hidrofilik dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental pada sekeliling sediaan cairan lepas lambat setelah kontak dengan cairan saluran cerna sehingga dapat menghambat pelepasan zat aktif dalam sediaan (Kavanagh dan Corrigan, 2004).

Metolose 90SH[®] memiliki ciri-ciri berwarna putih, tidak berbau dan tidak berasa, berbentuk serbuk atau granul. Metolose 90SH[®] terdegradasi pada temperatur 280-300⁰ C.

Struktur metolose dapat dilihat di bawah ini:



Gambar 5. Struktur kimia Metolose (Anonim, 2007)

Gugus R pada metolose 90SH[®] dapat berupa H, CH₃, atau [CH₃CH(O-)CH₂]_mH. Metolose 90SH[®] terdiri atas 22,0-24,0% gugus Methoxyl dan 8,0-12,0% gugus Hydroxypropoxyl dan memiliki viskositas 4000 cP.

Metolose 90SH[®] dapat digunakan sebagai suatu binder dalam pembuatan tablet. Selain itu, metolose juga dapat berfungsi sebagai pengental dan pelepasan berkelanjutan (Anonim, 2007).

E. Landasan Teori

Tramadol HCl adalah sintetik opioid dan termasuk dalam kelompok aminosikloheksan yang berkhasiat sebagai analgetik atau antinyeri. Tramadol HCl mempunyai karakteristik yang menunjang untuk dibuat sediaan lepas lambat

antara lain penggunaan dosis yang tidak terlalu besar yaitu 100 mg, diabsorpsi dengan baik di lambung, waktu paro 5,5 jam dan mempunyai kestabilan yang baik dalam air dan etanol (Anonim, 2004).

Salah satu alasan tramadol HCl dibuat dalam sediaan lepas lambat adalah keterkaitannya sebagai obat analgetik untuk penyakit kronis. Pasien dengan penyakit kronis cenderung untuk menggunakan obat secara teratur dengan frekuensi pemberian lebih dari 2 kali sehari dan dalam jangka waktu yang lama. Demi meningkatkan kenyamanan pasien, maka tramadol HCl dibuat dalam sediaan lepas lambat.

Salah satu metode yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan sediaan lepas lambat adalah sistem matriks, dimana zat aktif tercampur secara homogen didalam matriks (zat pembawa padat).

Metolose 90SH[®] (turunan selulosa) yang bersifat hidrofilik. Matriks yang membentuk gel hidrofilik secara luas digunakan untuk menghambat pelepasan obat yang diperpanjang karena sifatnya yang suka air (hidrofilik), stabil meskipun bersifat higroskopis setelah pengeringan, stabil dalam air dingin, dan mengurangi resiko terjadinya *dose dumping* (Huang, dkk., 2004; Harwood, 2005).

Hasil penelitian Kurniawati (2005) membuktikan bahwa kenaikan konsentrasi matriks methocel K4M Premium EP yang digunakan berpengaruh terhadap sifat alir granul. Semakin banyak jumlah methocel K4M Premium EP yang digunakan menurunkan kecepatan alirnya. Penggunaan methocel K4M Premium EP dengan kadar 30% memiliki kemampuan untuk menghambat pelepasan obat yang paling baik.

F. Hipotesis

Kenaikan konsentrasi metolose 90SH[®] sebagai matriks dalam sediaan tablet lepas lambat tramadol HCl akan berpengaruh terhadap sifat fisik tablet yang dapat mempengaruhi pelepasan obatnya.