

## **Optimasi Formula Tablet Lepas Lambat Tramadol HCl dengan Kombinasi Matriks Mukoadhesif PVP dan Xanthan Gum secara *Simplex Lattice Design***

### **Optimization Sustained Release Tablet Formula of Tramadol HCl with PVP and Xanthan Gum Mucoadhesive Matrix Combination by Simplex Lattice Design**

CHAESTI SETYO HASTUTI, ILHAM KUNCAHYO\*, M. DZAKWAN

*Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi  
Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852518  
\* Korespondensi: ilhamninda@gmail.com*

(Diterima 22 Oktober 2013, disetujui 2 Februari 2014)

---

#### **ABSTRAK**

Tramadol HCl merupakan sintetik opioid kelompok sikloheksanol yang bertindak sebagai analgesik. Untuk meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien, maka tramadol HCl dibuat dalam sediaan lepas lambat. 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**

Tramadol HCl is a synthetic opioid of cyclohexanol group which acts as an analgesic. To improve the comfort and compliance of patient, therefore tramadol HCl is made in sustained release tablet. 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. Pattern of tramadol HCl release on the optimum formula followed diffusion mechanism and zero orde kinetic. The response of physical properties of optimum formula was obtained from prediction result and examination showed that there was not different significant.

**Keywords** : tramadol HCl, sustained release, mucoadhesive, PVP, xanthan gum, SLD.

---

## PENDAHULUAN

Tramadol HCl merupakan salah satu obat analgesik yang digunakan sebagai pengobatan nyeri hebat baik akut maupun kronik serta nyeri pasca pembedahan. 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 (Moffat *et al.* 2004).

Sediaan lepas lambat adalah 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 bioadhesif 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).

Teknik yang digunakan dalam pembuatan sediaan lepas lambat salah

satunya dengan sistem matriks. Matriks merupakan zat pembawa dalam bentuk padat yang didalamnya obat tercampur secara merata. Matriks yang digunakan pada penelitian ini adalah polivinilpirolidon (PVP) dan xanthan gum. PVP bersifat higroskopik, berbau lemah atau tidak berbau, dan berupa serbuk putih atau putih kekuningan (Rowe *et al.* 2003). Xanthan gum merupakan polimer hidrofilik yang dihasilkan oleh fermentasi bakteri gram negatif *Xanthomonas campestris*. Pemerianaanya berupa serbuk berwarna putih atau putih kekuningan, larut dalam air panas dan dingin, praktis tidak larut dalam pelarut organik. Xanthan akan menampilkan *swelling* yang tinggi akibat penyerapan air dan tingkat erosi yang kecil karena relaksasi polimer. Kedua matriks hidrofilik ini akan mengembang dan mengontrol proses pelepasan obat (Munday dan Cox 2000).

Berdasarkan uraian di atas, akan dilakukan optimasi tablet sediaan lepas lambat tramadol HCl kombinasi matriks mukoadhesif polivinilpirolidon (PVP) 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.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tramadol HCl, polivinilpirolidon, xanthan gum, avicel pH 101, magnesium stearat, dapar HCl 0,1 N, akuades.

### Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan listrik, mortir, stamfer, ayakan mesh no.18, stopwatch, mesin tablet Single Punch, *dissolution tester* (USP TDT 08L), friabilator (Erweka Gmb-H tipe), *hardness-tester* (stokes skala 1-15 kg), *moisture balance* (Shimadsu EB-340 MOC), Spektrofotometer UV-VIS (Hitachi U-2900), alat-alat gelas serta alat-alat pendukung lainnya.

### Pembuatan Tablet dengan Metode Granulasi Kering

Tablet tramadol HCl dengan variasi PVP dan xanthan gum dibuat dalam tiga formula dan satu formula sebagai kontrol tanpa penggunaan PVP dan xanthan gum (Tabel 1).

Bahan tramadol HCl dicampur dengan kombinasi matriks PVP dan xanthan gum sesuai proporsi masing-masing serta dicampurkan avicel pH 101 sampai homogen. Kemudian campuran serbuk dipadatkan membentuk massa yang jumlahnya besar, setelah itu dipecah hingga membentuk granul yang berukuran kecil. Granul hasil pecahan tersebut diayak dengan menggunakan

ayakan no. 18 mesh. Granul hasil ayakan ditambahkan dengan magnesium stearat kemudian dilakukan uji mutu fisik granul yang selanjutnya dikempa dengan bobot 250 mg per tablet dan dilakukan uji mutu fisik tablet.

### Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

#### Uji waktu alir

Granul sebanyak 100 gram, di tuangkan ke dalam corong pengukur yang tertutup bagian bawahnya. Setelah itu, penutup corong di buka dan catat waktu yang diperlukan untuk mengalirkan semua granul dalam corong menggunakan *stopwatch*.

#### Uji sudut diam

Granul sebanyak 100 gram, di tuangkan kedalam corong pengukur yang tertutup bagian bawahnya. Setelah itu, penutup corong di buka dan biarkan semua granul yang terdapat dalam corong keluar. Tinggi kerucut dan diameter yang terbentuk diukur, kemudian hitung sudut diamnya.

**Tabel 1. Formula tablet lepas lambat tramadol HCl dengan variasi PVP dan xanthan gum**

Bahan (mg)	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
Tramadol HCl	100,0	100,0	100,0	100,0
PVP	-	25,0	50,0	75,0
Xanthan gum	-	75,0	50,0	25,0
Avicel pH 101	147,5	47,5	47,5	47,5
Mg stearat	2,5	2,5	2,5	2,5
Bobot tablet	250,0	250,0	250,0	250,0

**Daya serap air**

Sebanyak 1 gram granul, dimasukkan kedalam alat daya serap. Daya serap air didapatkan dari selisih berat setelah dilakukan pengujian dikurangi berat sebelum pengujian.

**Kandungan lembab**

Sebanyak 2 gram granul dimasukkan ke dalam alat *moisture balance* sampai alat selesai beroperasi dan menunjukkan % angka yang konstan. Persentase angka yang muncul adalah nilai kandungan lembab granul.

**Pengujian Sifat Mutu Fisik Tablet****Keseragaman bobot tablet**

Sebanyak 20 tablet ditimbang satu per satu dan dihitung bobot rata-ratanya dengan menghitung CV.

**Kekerasan tablet**

Tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada hardness tester. Skala kekerasannya diatur pada posisi nol, kemudian ditekan pengungkit hingga tepat pecah atau hancur. Skala kekerasan yang ditunjukkan (kg) dicatat.

**Kerapuhan tablet**

Sebanyak 20 tablet dibebaskan dari debu dan timbang dengan neraca analitik secara seksama. Kemudian dimasukkan ke dalam friabilator, diputar sebanyak 100 kali putaran atau selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet dikeluarkan dari alat, dibebaskan dari debu dan ditimbang lagi. Kerapuhan tablet dapat diketahui dengan rumus:

$$f = \frac{a - (b/a) \times 100\%}{a} \dots\dots\dots (2)$$

f = kerapuhan

a = berat tablet mula-mula

b = berat tablet setelah pengujian

**Uji daya mengembang**

Uji daya mengembang tablet dilakukan dengan menimbang tablet dan dimasukkan ke dalam *Beaker glass* yang berisi larutan dapar HCl 0,1 N selama 4 jam. Setelah waktu pengamatan tablet diambil dan ditimbang kembali. Kemampuan daya mengembang tablet dapat dihitung dengan rumus:

$$swelling\ index = \frac{Wt - Wo}{Wo} \dots\dots(3)$$

Wt = berat tablet saat interval waktu

Wo = berat tablet mula-mula

**Uji Kekuatan Mukoadhesif**

Pengujian kekuatan tablet dilakukan dengan memodifikasi timbangan dan menggunakan alat daya lekat. Lambung kelinci dipotong 5 cm dan ditempatkan pada *Beaker glass* yang berisi larutan dapar HCl 0,1 N. Lambung dijepit pada penyangga dan obat diletakkan di atasnya. Kemudian anak timbang diletakkan dari mulai berat 2 g kemudian 5 g pada pan kanan untuk mengukur besar beban yang dibutuhkan agar tablet lepas dari mukosa. Penyangga tablet diturunkan secara perlahan hingga menyentuh mukosa dan dibiarkan kontak selama 15 menit, diikuti dengan penaraan pada timbangan sehingga kedua sisinya dalam keadaan setimbang.

**Pengujian Disolusi Tablet**

Tablet tramadol HCl dimasukkan ke dalam *chamber* disolusi tester dengan menggunakan medium larutan dapar HCl 0,1 N sebanyak 1 L, kecepatan pengadukan 50 rpm pada suhu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Pengujian ini dilakukan selama 6 jam, dengan mengambil sampel sebanyak 10 ml

pada menit ke 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360. Sampel dibaca absorbansinya pada Spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum 270 nm. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku.

**Optimasi formula dengan metode Simplex Lattice Design**

Penentuan formula optimum tablet lepas lambat tramadol HCl menggunakan parameter titik kritis waktu alir granul, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan kecepatan disolusi dengan menggunakan software Design Expert 8.0.6. kemudian dimasukkan dalam persamaan Simplex Lattice Design:

$$Y = \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \beta_{12}X_{12} \dots\dots\dots (4)$$

Y = respon

X<sub>1</sub> dan X<sub>2</sub> = fraksi dari tiap komponen

β<sub>1</sub> dan β<sub>2</sub> = koefisien regresi dari X<sub>1</sub> ,

X<sub>12</sub>β<sub>12</sub> = koefisien regresi interaksi X<sub>1</sub>- X<sub>2</sub>

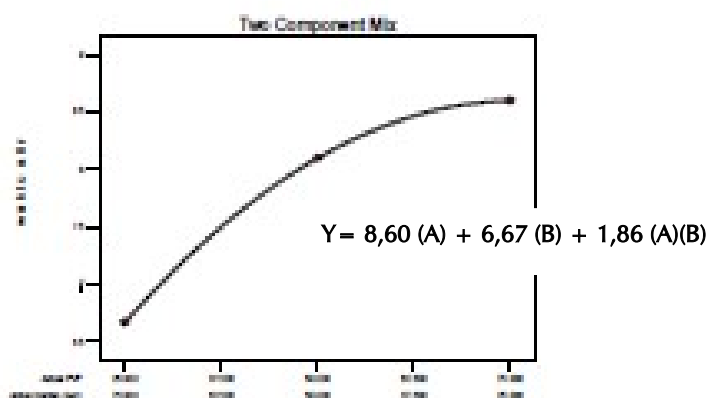
**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Hasil pengujian sifat fisik granul**

Pendekatan *Simplex Lattice Design* terhadap waktu alir granul menghasilkan persamaan:

$$Y = 8,60 (A) + 6,67 (B) + 1,86 (A)(B)$$

Fraksi PVP (A) dan xanthan gum (B) dapat meningkatkan waktu alir. PVP lebih dapat meningkatkan waktu alir dibandingkan dengan xanthan gum yang dilihat dari koefisien fraksi PVP yaitu sebesar 8,60 dan xanthan gum 6,67. Peningkatan itu dikarenakan PVP bertindak sebagai pengikat sehingga akan memberikan kekuatan yang lebih untuk mengikat granul.



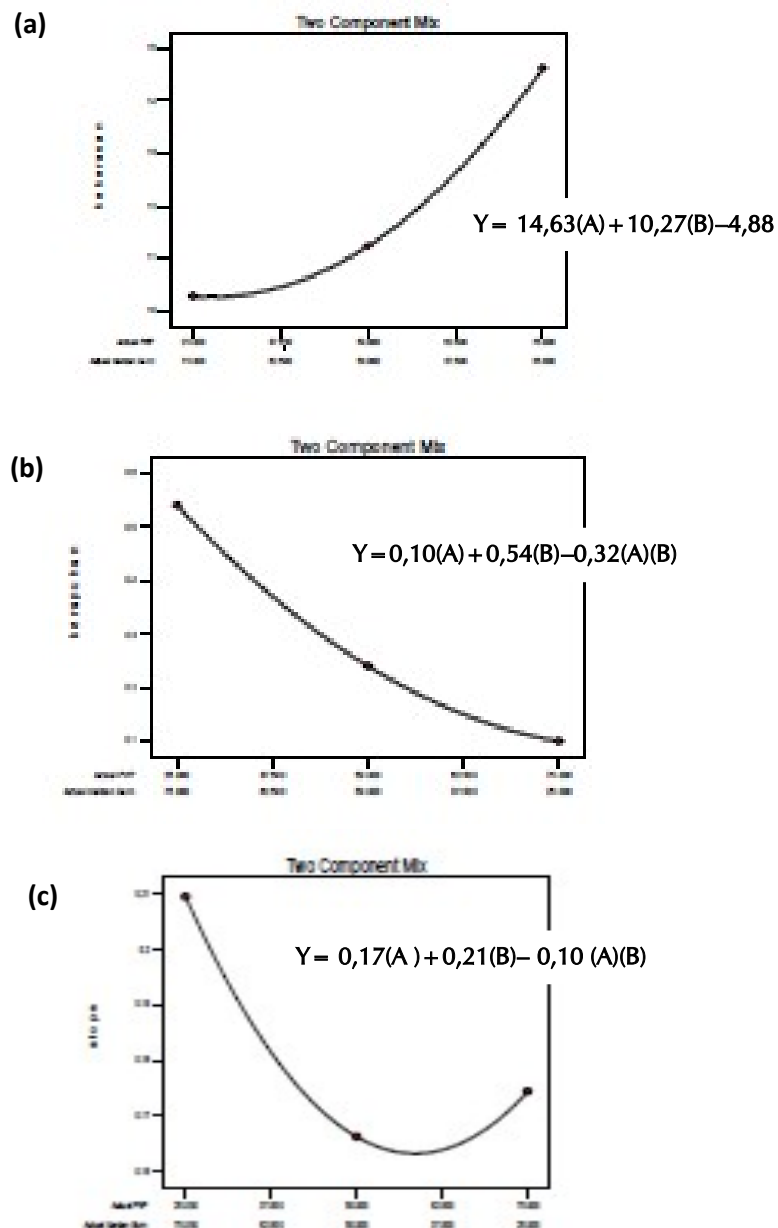
Gambar 1. Profil waktu alir granul tramadol HCl dengan variasi konsentrasi PVP dan xanthan gum dengan metode *Simplex Lattice Design*.

Tabel 2. Hasil pengujian sifat fisik granul tramadol HCl

Sifat fisik granul	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
Waktu alir (detik/100 gram)	6,17 ± 0,21	6,67 ± 0,70	8,10 ± 0,30	8,60 ± 0,95
Sudut diam (°)	20,48 ± 2,25	22,77 ± 0,78	19,73 ± 0,23	21,90 ± 1,11

**Tabel 3. Hasil pengujian sifat fisik tablet sifat fisik tablet tramadol HCl**

Sifat Fisik Tablet	Kontrol	Formula I	Formula II	Formula III
Keseragaman bobot				
-Rata-rata (mg)	243,3 ± 3,36	247,25 ± 3,52	241,35 ± 5,87	252,80 ± 2,38
-CV (%)	0,01	1,42	2,43	0,94
Kekerasan (kg)	6,53 ± 0,25	10,27 ± 0,25	11,23 ± 0,25	14,63 ± 0,35
Kerapuhan (%)	0,95	0,53	0,23	0,10
Disolusi	0,03252	0,20950	0,16624	0,17441



Gambar 2. Profil kekerasan (a), kerapuhan (b), disolusi (c) tablet tramadol HCl dengan variasi konsentrasi PVP dan xanthan gum dengan metode *Simplex Lattice Design*.

### Hasil Pengujian Sifat Fisik Tablet

Pengujian sifat fisik tablet lepas lambat tramadol HCl yaitu keseragaman bobot tablet, kekerasan, kerapuhan, dan disolusi. Hasil pengujian sifat fisik tablet dapat dilihat pada Tabel 3. Pengujian sifat fisik tablet untuk semua formula telah memenuhi persyaratan.

Kekerasan formula III menghasilkan nilai yang paling besar dibanding dengan formula lainnya. Faktor kekerasan ini dapat dipengaruhi dari sifat bahan matriks yang telah digunakan. PVP yang bertindak sebagai pengikat akan mengikat granul dengan kuat sehingga menghasilkan tablet yang mempunyai kekerasan tinggi. Pendekatan *Simplex Lattice Design* terhadap kekerasan tablet menghasilkan persamaan:

$$Y = 14,63(A) + 10,27(B) - 4,88(A)(B)$$

Gambar 2 menunjukkan bahwa PVP lebih dominan untuk meningkatkan kekerasan tablet dibandingkan dengan xanthan gum yang dilihat dari nilai koefisien PVP lebih besar yaitu 14,63. PVP yang bersifat sebagai pengikat cenderung untuk meningkatkan kekerasan. Interaksi antara kedua komponen tersebut dapat menurunkan kekerasan tablet dengan nilai koefisien bernilai negatif yaitu -4,88.

Kerapuhan tablet dinyatakan dalam persen dan nilainya kurang dari 1%. Pendekatan secara *Simplex Lattice Design* terhadap kerapuhan menghasilkan persamaan (Gambar 2):

$$Y = 0,10 (A) + 0,54 (B) - 0,32 (A)(B)$$

Xanthan gum cenderung meningkatkan kerapuhan tablet dibandingkan dengan PVP. Xanthan gum merupakan matriks hidrofilik yang mudah larut dengan air. Nilai koefisien fraksi xanthan gum yaitu 0,54 memberikan nilai yang lebih tinggi dibandingkan PVP yaitu 0,10. Xanthan gum yang hidrofilik larut dalam air sehingga mudah untuk terkikis.

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui proses melarutnya zat aktif dalam sediaan obat ke dalam suatu medium. Persamaan kurva baku yang diperoleh :

$$Y = 3,6 \cdot 10^{-3} + 5,66 \cdot 10^{-3} X$$

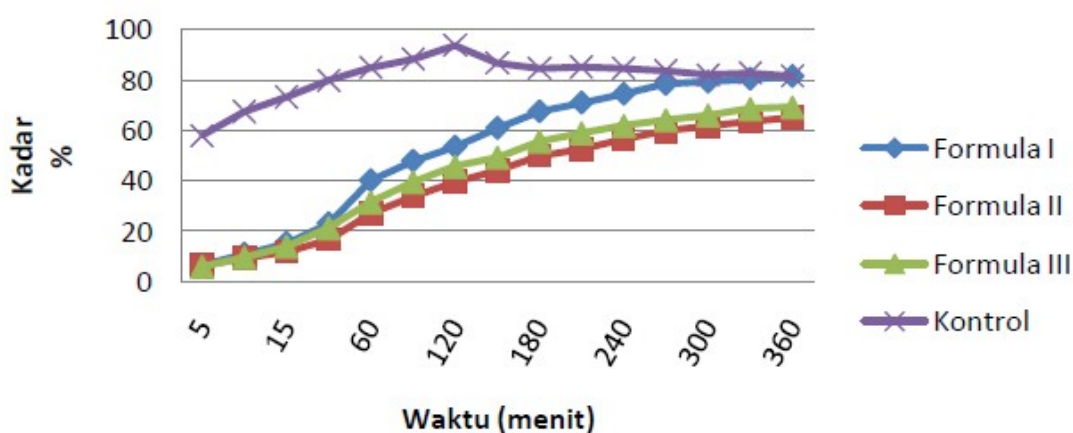
X = konsentrasi tramadol HCl

Y = absorbansi tramadol HCl

Pendekatan secara *Simplex Lattice Design* terhadap harga slope disolusi menghasilkan persamaan (Gambar 3):

$$Y = 0,17 (A) + 0,21 (B) - 0,10 (A)(B)$$

Nilai koefisien fraksi xanthan gum lebih besar yaitu 0,21 yang cenderung meningkatkan disolusi tablet dibandingkan PVP yang koefisien fraksinya sebesar 0,17. Interaksi kedua komponen tersebut menunjukkan nilai negatif yaitu -0,10, yang berarti bahwa interaksi kedua komponen tersebut menurunkan disolusi tablet.



Gambar 3. Profil disolusi tablet tramadol HCl dengan formula variasi konsentrasi PVP dan xanthan gum.

Gambar 3 menunjukkan profil disolusi tablet tramadol dimana kadar yang dilepaskan paling sedikit yaitu pada formula II. Kombinasi PVP dan xanthan gum berperan pada pelepasan tersebut, keduanya menunjukkan adanya interaksi. PVP selain sebagai matriks bertindak sebagai pengikat, tetapi kekuatan mengikat zat aktif lebih besar dan xanthan gum merupakan matriks hidrofilik yang dapat membentuk gel yang kuat, sehingga pelepasan obat yang terjadi pada formula II lebih perlahan dibandingkan formula lainnya.

Kadar tramadol HCl pada formula I yang dilepaskan pada menit ke-360 lebih besar dan lebih cepat dibandingkan dengan formula III. Penambahan xanthan gum pada formula I dapat memperlambat pelepasan obat, karena xanthan gum bersifat hidrofilik yang mampu membentuk gel dan *swelling* yang tinggi. Formula III menghasilkan tablet dengan kekerasan paling tinggi sehingga pelepasan obat akan terjadi secara perlahan-lahan dari sistem matriksnya.

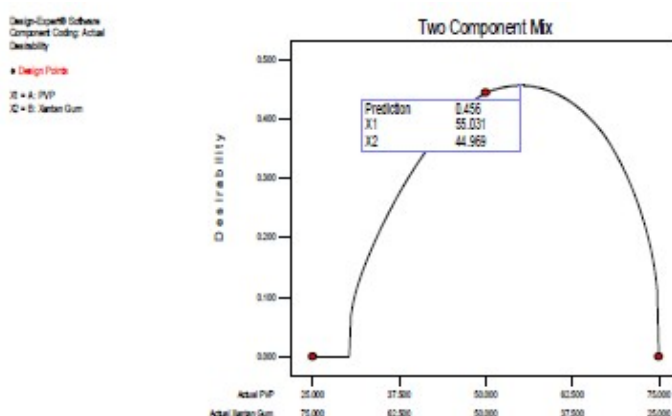
Tabel 4. Analisa pelepasan tramadol HCl dengan formula variasi konsentrasi PVP dan xanthan gum

Formula	Orde Nol (r)	Orde Satu (r)	Higuchi (r)	Power Law (b)
Formula I	0,94315	0,83833	0,99019	0,59171
Formula II	0,96775	0,87791	0,99786	0,56497
Formula III	0,95170	0,84642	0,99391	0,57265
Kontrol	0,45113	0,46195	0,60956	0,07013



Nilai koefisien korelasi ( $r$ ) analisa pelepasan tramadol HCl pada orde nol lebih besar dibandingkan orde satu untuk semua formula (Tabel 4), maka formula tablet lepas lambat tramadol HCl di atas mengikuti kinetika pelepasan orde nol. Analisa model Higuchi digunakan untuk menjelaskan pelepasan obat dari sistem matriks. Hubungan antara banyaknya obat yang dilepaskan versus akar waktu linear maka pelepasan dikontrol oleh difusi matriks. Bila pelepasan obat dikontrol oleh erosi matriks maka hubungan antara banyaknya obat yang

dilepaskan versus waktu linear. Harga koefisien korelasi Higuchi lebih besar dibandingkan dengan nilai koefisien korelasi orde nol untuk semua formula sehingga difusi matriks merupakan mekanisme yang dominan dalam pelepasan obat pada tablet lepas lambat tramadol HCl. Menurut Power Law, mekanisme pelepasan pada formula I, II, III mengikuti mekanisme pelepasan transport anomalous. Transport anomalous terjadi akibat gabungan mekanisme difusi Fick dan relaksasi polimer.



Gambar 4. Penentuan formula optimum tablet tramadol HCl dengan PVP dan xanthan gum

Tabel 5. Uji sifat fisik granul dan tablet tablet tramadol HCl formula optimum dengan proporsi PVP 55,031% dan xanthan gum 44,969%

Sifat fisik granul dan tablet	Hasil
Kandungan lembab (%)	6,97 ± 0,35
Daya serap (mg/menit)	0,74 ± 0,01
Waktu alir (detik/100 gram)	8,1 ± 0,61
Sudut diam (o)	23,87 ± 1,22
Kekerasan (kg)	11,6 ± 0,36
Keseragaman bobot (CV) (%)	0,66
Kerapuhan (%)	0,18 ± 0,03
Swelling	1,83
Kekuatan mukoadhesif (detik)	2039
Disolusi (slope)	0,484640

Tabel 6. Model pelepasan formula optimum dengan proporsi PVP 55,031% dan xanthan gum 44,969%

Model pelepasan	Hasil
Orde nol (r)	0,95349
Orde satu (r)	0,87141
Model Higuchi (r)	0,99282
Power Law (b)	0,48831

### Penentuan Formula Optimum

Berdasarkan Gambar 4, profil *counter plot* dengan prediksi 0,456 diperoleh formula optimum tablet tramadol dengan proporsi PVP 55,031% dan xanthan gum 44,969%.

Analisa uji t dilakukan untuk memvalidasi formula optimum antara prediksi dengan percobaan. Parameter waktu alir, kekerasan, kerapuhan, dan disolusi (Tabel 5) menunjukkan hasil tidak berbeda signifikan, karena antara hasil prediksi dengan percobaan menunjukkan nilai signifikansi lebih besar dari 0,05.

Kinetika pelepasan formula optimum tramadol HCl mengikuti orde nol dengan harga koefisien korelasi orde nol lebih besar dibandingkan dengan orde satu. Koefisien korelasi pelepasan model Higuchi dibandingkan dengan harga koefisien korelasi (r) orde nol lebih besar nilai koefisien korelasi (r) model Higuchi. Mekanisme pelepasan formula optimum tramadol HCl mengikuti mekanisme erosi dan difusi, tetapi mekanisme difusi lebih dominan. Menurut Power Law, mekanisme pelepasan formula optimum mengikuti *transport Anomalous* dengan nilai eksponensial (n) berada di antara 0,45 dan 0,89 ( $0,45 < n < 0,89$ ) yaitu 0,488.

### KESIMPULAN

Kombinasi matriks mukoadhesif PVP dan xanthan gum berpengaruh terhadap peningkatan kekerasan, perbaikan waktu alir dan kerapuhan, serta memperlambat pelepasan sediaan tablet lepas lambat tramadol HCl dan dapat diketahui sifat mutu fisik serta pola pelepasannya yaitu secara difusi dan mengikuti kinetika orde nol. Proporsi formula optimum yang diperoleh yaitu PVP 55,031% dan xanthan gum 44,969%.

### DAFTAR PUSTAKA

- Ansel HC. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi IV. Farida Ibrahim, Penerjemah; Jakarta: Universitas Indonesia Press. 217-218. Terjemahan dari: *Introduction to pharmaceutical dosage forms*.
- Moffat AC, Osselton MD, and Widdop B. 2004. *Clarke's Analysis of Drugs and Poison*. 3<sup>rd</sup> Edition. Grayslake: Pharmaceutical Press. Hlm 1654-1656.
- Munday DL and PJ Cox. 2000. Formulation and evaluation of sustained release floating tablets of diltiazem HCl using xanthan gum. *Int J Pharm*. 203(1-2): 179-192.

Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. 2003. *Hand Book of Pharmaceutical Excipients*. 4<sup>th</sup> edition. Grayslake: Pharmaceutical Press, Hlm 271-273.

Sulaiman TNS. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Hlm 24.