

**PENETAPAN KADAR TRAMADOL SECARA TITRASI SEMI
BEBAS AIR DALAM SEDIAAN KAPSUL**

**ASSAY OF TRAMADOL WITH SEMI NONAQUEOUS
TITRATION IN CAPSUL DOSAGE**

Disetujui Oleh,
Pembimbing I,

Dra. Juanita Tanuwijaya, M. Si., Apt
NIP 195111021977102001

Pembimbing II,

Drs. Syafruddin, M.S., Apt
NIP 19481111976031003

*** Corresponding author:**

Dra. Juanita Tanuwijaya, M.Si., Apt.
Departemen Kimia Farmasi
Fakultas Farmasi
Jl.Tri Darma No.5 Pintu 4 Kampus
Universitas Sumatera Utara, Medan 20155
Telp: (061) 8223558 Fax : (061) 8219775
Salimusman84@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang : Obat analgesik mempunyai efek menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri tanpa disertai hilangnya kesadaran, salah satu obat yang digunakan adalah tramadol HCl.

Tujuan : Untuk menentukan kadar tramadol tersebut sesuai persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV tahun 1995.

Metode penelitian : Penetapan kadar ini menggunakan metode titrasi semi bebas air memakai pelarut campuran etanol dan air menggunakan indikator fenolftalein dan pentiter NaOH menyebabkan perubahan warna merah jambu muda.

Hasil penelitian : Kadar tramadol HCl generik PT. Indofarma ($101,68\% \pm 1,37$) dan tramadol HCl PT. Kimia Farma ($103,10\% \pm 2,49$) serta obat bermerek Tramal[®] ($104,73\% \pm 2,55$) dan Tradosik[®] ($106,06\% \pm 1,55$).

Kesimpulan : Kadar tramadol pada sampel yang diperiksa memenuhi standar persyaratan kadar menurut Farmakope Indonesia edisi IV yaitu tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Kata kunci : Tramadol HCl, Titrasi semi bebas air.

ABSTRAC

Background : Analgesic drugs have the effect of eliminating or reducing pain without loss of consciousness. One of drugs used is tramadol HCl

Purpose : The purpose of this study was to determine the levels of tramadol HCl accordance with the requirements of the pharmacopoeia Indonesia fourth edition 1995.

Research methods : Assay of tramadol HCl with semi nonaqueous titration used solvent mixture of ethanol and water with phenolphthalein indicator and titrate with NaOH cause pink discoloration.

Research results : The results showed that the semi nonaqueous titration method can be used and levels generic tramadol HCl PT. Indofarma ($101,68\% \pm 1,37$), tramadol HCl PT. Kimia Farma ($103,10\% \pm 2,49$) and branded drugs Tramal[®] ($104,73\% \pm 2,55$) and Tradosik[®] ($106,06\% \pm 1,56$).

Conclusions : Content of tramadol which has been checked to meet the requirements standard of the Indonesian fourth edition pharmacopoeia which is not less than 90% and not more than 110% of the amount listed on the label.

Keywords: Tramadol HCl, semi nonaqueous titration.

Pendahuluan

Banyak obat-obat yang beredar di pasar Indonesia untuk mengurangi atau menghilangkan rasa sakit dan nyeri yang lazim disebut analgesik. Obat analgesik mempunyai efek menghilangkan atau mengurangi nyeri tanpa disertai hilangnya kesadaran atau fungsi sensorik lainnya. Salah satu analgesik beredar dan dipergunakan adalah tramadol.

Pada pembuatan obat, kadar zat aktif merupakan persyaratan yang harus dipenuhi untuk menjamin kualitas sediaan obat. Sediaan obat yang berkualitas baik akan menunjang tercapainya efek terapeutik yang diharapkan. Salah satunya persyaratan mutu adalah kadar yang dikandung harus memenuhi persyaratan kadar seperti yang tercantum dalam farmakope Indonesia atau buku standar lainnya (DepKes RI, 2009).

Menurut Clarke's Analysis Of Drugs And Poisons 2005, tramadol HCL ditentukan secara spektrofotometri ultraviolet yang memiliki serapan maksimum dalam larutan asam pada panjang gelombang 272 nm ($A_{1\text{cm}}^{1\%}=70a$) puncak pada 279 nm serta secara spektrofotometri inframerah diperlihatkan pada puncak 1284, 1601, 1042, 1238, 1575 dan 702cm^{-1} . Namun metode tersebut memerlukan alat dan biaya operasional yang relatif mahal.

Tramadol HCL merupakan asam konjugasi memiliki gugus amin alifatis serta nilai pKa 8,3. Maka berdasarkan sifat ini kemungkinan dapat ditentukan secara volumetri dengan metode titrasi semi bebas air dengan pentiter yang digunakan NaOH, memiliki titik ekuivalen 10,8 dengan indikator timolftalein (8,3-10,5) akan tetapi karena timolftalein susah didapat dan mahal, maka indikator fenolftalein (8,3-10,0) dianggap dapat mewakili .

METODE PENELITIAN

Alat-alat

Alat yang digunakan antara lain oven, neraca analitik, lumpang dan mortir serta alat-alat gelas sesuai kebutuhan.

Bahan-bahan

Bahan yang digunakan jika tidak dinyatakan lain adalah kualitas pro analisis keluaran E. Merck kecuali disebutkan lain yaitu tramadol HCl baku (BPOM), aquadest (CV Rudang), etanol, NaOH, kalium biftalat, indikator fenolftalein dan aqua bebas CO_2 .

Pembuatan Pereaksi :

Air bebas CO_2

Didihkan sejumlah air suling selama 15 menit setelah mendidih diamkan sampai dingin dan ditutup (Ditjen POM, 1995)

NaOH 0.05 N

Larutkan 2 gram pellet NaOH dalam air bebas CO_2 secukupnya hingga 1 liter (Ditjen POM, 1979)

Indikator Fenolftalein

Larutkan 200 mg fenolftalein P dalam 60 ml etanol 90% tambahkan air secukupnya hingga 100 ml (Ditjen POM, 1979)

Pembakuan Larutan NaOH 0.05 N

Timbang seksama 102 mg kalium biftalat yang sebelumnya telah diserbuk dan dikeringkan pada suhu 28°C selama 2 jam. Larutkan dalam 10 ml air bebas CO_2 ditambahkan 2 tetes indikator fenolftalein. Titrasi dengan larutan NaOH sampai terjadi perubahan warna merah jambu yang mantap.

Metode Pengambilan Sampel

Metode pengambilan sampel dilakukan dengan cara *sampling purposif*, dikenal juga sebagai *sampling pertimbangan* dimana sampel ditentukan atas dasar pertimbangan bahwa sampel yang tidak terambil mempunyai karakteristik yang sama dengan sampel yang sedang diteliti (sudjana,202). Sampel yang diambil berupa kapsul tramadol HCl generik produksi PT.Indofarma dan PT.Kimia Farma serta tramadol HCl dari merek dagang Tramal[®] (PT.Pharos) dan Tradosik[®] (PT.Sanbe Farma).

Prosedur Penetapan Kadar Tramadol

Jumlah kapsul yang digunakan untuk penetapan kadar sebanyak 20 kapsul, kapsul dibuka diserbuk ditimbang dan dicatat beratnya.

Ditimbang seksama serbuk setara dengan 150 mg tramadol HCl (penimbangan serbuk sebanyak 6 kali) dimasukkan kedalam Erlenmeyer, dilarutkan dalam 10 ml etanol 96% lalu tambahkan 10 ml air dan tambahkan 2 tetes indikator fenolftalein dikocok homogen lalu titrasi dengan NaOH 0.05 N sampai terjadi perubahan warna merah jambu muda, dicatat volume terpakai dan dilakukan percobaan blanko dan dihitung kadar tramadol HCl.

Perhitungan Kadar Aluminium Hidroksida:

$$\% \text{kadar} = \left(\frac{(V \text{ titrasi} - V \text{ blanko}) \times Be \times N \text{ NaOH}}{\text{berat sampel}} \right) \times 100\%$$

V titrasi = volume titrasi
V blanko = volume blanko
BE = berat ekuivalen
N = Normalitas

Penetapan Blanko

Masukkan 10 ml etanol 96% dan 10 ml air kedalam Erlenmeyer tambahkan 2 tetes indikator fenolftalein titrasi dengan NaOH 0.05 N sampai terjadi perubahan warna merah jambu.

Analisis Kadar Secara Statistik

Untuk menghitung standar deviasi (SD) digunakan rumus:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Untuk menghitung apakah data diterima atau ditolak digunakan rumus sebagai berikut:

$$t = \frac{\bar{x} - x}{SD / \sqrt{n}}$$

Dasar penolakan data jika: $t_{\text{hitung}} \geq t_{\text{tabel}}$ dan $t_{\text{hitung}} \leq -t_{\text{tabel}}$

Untuk mencari kadar sebenarnya dengan taraf kepercayaan 99%, dengan derajat kebebasan $dk = n - 1$, digunakan rumus:

$$\mu = \bar{x} \pm t_{(1 - 1/2 \alpha)dk} \times SD / \sqrt{n}$$

Keterangan;

μ = interval kepercayaan
 \bar{x} = kadar rata-rata sampel
 x = kadar sampel
 t = harga t tabel sesuai dengan $dk = n - 1$
 α = tingkat kepercayaan
 dk = derajat kebebasan
 SD = standar deviasi
 n = jumlah perlakuan

Uji Validasi Metode Analisis

Menurut Harmita Menurut Harmita (2004), uji akurasi dilakukan dengan metode penambahan baku (*Standard Addition Method*) yaitu dengan membuat

3 konsentrasi analit dengan rentang spesifik 80% sampai 120%, dimana masing-masing dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Setiap rentang spesifik mengandung 70% analit dan 30% baku, kemudian dianalisa dengan perlakuan yang sama seperti pada penetapan kadar pada sampel.

Menurut Harmita (2004), persen perolehan kembali (% recovery) dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\% \text{ Perolehan Kembali (\% Recovery)} = \frac{C_F - C_A}{C^*_A} \times 100\%$$

Keterangan:

C_F = Konsentrasi sampel setelah penambahan baku

C_A = Konsentrasi sampel sebelum ditambahkan baku

C^*_A = Konsentrasi baku yang ditambahkan

Uji Akurasi dengan Persen Perolehan Kembali (% Recovery)

Uji Presisi

Menurut Rohman, (2007), presisi merupakan ukuran keterulangan metode analisis dan biasanya diekspresikan dengan standard deviasi relatif (RSD) dari serangkaian data. Nilai RSD ditentukan dengan rumus:

$$RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$$

Keterangan:

RSD = Relatif Standar Deviasi

SD = Standard Deviasi

x = Kadar rata-rata sampel

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penetapan kadar tramadol HCl dilakukan dengan metode titrasi semi bebas air. Kadar tramadol HCl dalam sampel ditentukan berdasarkan jumlah titrasi kembali sampel. Analisis dilanjutkan dengan perhitungan statistik dengan distribusi t pada taraf kepercayaan 99% ($\alpha=0,01$). Berdasarkan hasil perhitungan statistik tersebut diperoleh kadar tramadol HCl dalam sampel yang dapat dilihat pada Tabel di bawah ini.

Tabel 1. Data Kadar Tramadol dalam Sampel

No	Nama Sampel	Kadar
1.	Tramadol HCl PT. Indofarma	101,68 % \pm 1,37%
2.	Tramadol HCl PT. Kimia Farma	103,10% \pm 2,49%
3.	Tramal PT. Pharos	104,73% \pm 2,55%
4.	Tradosik PT. Sanbe Farma	106,06% \pm 1,56%

Berdasarkan data di atas bahwa tramadol HCl yang beredar di pasaran memenuhi persyaratan kadar sesuai dengan persyaratan Farmakope Indonesia Edisi IV .

Uji Validasi Metode Analisis

Data hasil uji validasi analisis dengan parameter akurasi yaitu persen perolehan kembali (% recovery) dengan metode penambahan baku (standard addition method) dan presisi yaitu relatif standar deviasi (RSD) dapat dilihat pada dibawah ini.

No	Rentang Konsentrasi	Analit Tramadol HCl (C _A)(mg)	Baku Tramadol HCl yang ditambahkan (C _A [*])(mg)	Didapat kembali Analit +Baku (C _F)(mg)	% Perolehan Kembali $\left \frac{C_F - C_A}{C_A^*} \right \times 100\%$ (%)
1.	100 %	21,67	9,28	30,93	99,78
2.	100%	21,66	9,28	30,93	99,89
3.	100%	21,87	9,28	31,25	101,08
Kadar rata-rata Persen Perolehan Kembali (%)					100,25%
Standar Deviasi (SD)					0,72 %
Relatif Standar Deviasi (RSD)					0,71%

Dari data Tabel 3 diperoleh persen perolehan kembali (% recovery) Tramadol hidroklorida dalam sampel Tramadol hidroklorida PT. Indofarma dengan kadar rata-rata 100,25%, standar deviasi (SD) sebesar 0,72%. Persen perolehan kembali (% recovery) ini dapat diterima karena memenuhi syarat akurasi

Dimana rentang rata-rata hasil perolehan kembali adalah 98%-102%. Sedangkan hasil uji presisi dengan parameter relatif standar deviasi (RSD) adalah 0,71%. Nilai RSD ini dapat diterima karena kriteria persen RSD yang diizinkan adalah $\leq 2\%$, maka dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan mempunyai akurasi dan presisi yang baik (Harmita, 2004).

KESIMPULAN

Penetapan Kadar Tramadol hidroklorida dalam sediaan kapsul dapat ditentukan dengan metode titrasi semi bebas air karena pada hasil uji validasi metode ini menunjukkan akurasi dan presisi yang baik.

Dari hasil penelitian menunjukkan kadar Tramadol hidroklorida dalam sampel Tramadol hidroklorida generik PT. Indofarma (101,68%), Tramadol hidroklorida generik PT. Kimia farma (103,10%), obat bermerek Tramal[®] PT. Pharos (104,73%) serta Tradosik[®] PT. Sanbe Farma (106,06%).

Dengan demikian kadar Tramadol hidroklorida dalam sediaan kapsul yang telah diperiksa memenuhi standar persyaratan kadar menurut Farmakope Indonesia Edisi IV yaitu tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etikeet.

DAFTAR PUSTAKA

- Basset, J. (1991). *Vogel's Textbook of Quantitative Inorganic Analysis Including Elementary Instrumental Analysis*. Penerjemah: A. Hadyana Pudjaatmaka dan L. Setiono. (1994). *Buku Ajar Vogel: Kimia Analisis Kuantitatif Anorganik*. Edisi Keempat. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC. Hal. 557-559.
- Dirjen POM. (1995). *Farmakope Indonesia*. Edisi Keempat. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Hal. 83-84.
- Gandjar, I.G., dan Rohman, A. (2009). *Kimia Farmasi Analisis*. Cetakan Kelima. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. Hal. 298-312.
- Harmita. (2004). Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. Review Artikel. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 1(3): 117-119, 122-123, 127-130.
- Sudjana. (2005). *Metode Statistika*. Edisi Keenam. Bandung: Tarsito. Hal. 93, 168, 239, 250.
- Underwood, A.L., dan Day, Jr. R.A. (1981). *Analisa Kimia Kuantitatif*. Alih Bahasa Soendoro. Surabaya: Penerbit Erlangga. Hal. 21-24, 191.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Kimia Farmasi Kuantitatif Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, dan kepada dosen pembimbing Dra. Juanita Tanuwijaya, M.Si., Apt. dan Drs. Syafruddin, M.S., Apt., serta semua pihak yang telah memberikan dukungan atas penelitian ini.