

# BAB 1 PENDAHULUAN

## A. LATAR BELAKANG

Penggunaan obat di Indonesia umumnya diberikan melalui beberapa rute sesuai dengan sifat dan tujuan dari penggunaan obat. Rute peroral banyak diminati karena rute peroral lebih nyaman dan lebih mudah dalam penggunaannya. Namun, tidak semua obat yang dikonsumsi secara peroral memiliki waktu tinggal yang lama di dalam lambung. Obat-obatan yang memiliki aksi lokal di lambung, absorpsi baik di lambung, tidak stabil dan terdegradasi di saluran intestinal (kolon) sangat cocok dimodifikasi sistem penghantaran obatnya agar dapat memperpanjang waktu tinggal di lambung (Sulaiman, 2007).

Ranitidin HCl adalah salah satu obat histamin H<sub>2</sub> reseptor antagonis yang efektif dalam penghambatan sekresi asam lambung (Yadav *et al.*, 2010). Ranitidin HCl memiliki waktu paruh yang relatif cepat sekitar 2-3 jam. Ranitidin dimetabolisme di saluran intestinal atau kolon, sehingga bioavailabilitas ranitidin HCl di kolon menjadi sangat rendah (Lancey and Basit, 2001). Selain itu, ranitidin HCl diabsorpsi sangat baik di lambung dan dalam jumlah yang lebih kecil di usus halus (Nugroho *et al.*, 2011).

Salah satu teknik dalam *gastroretentive* adalah *floating system*. *Floating system* adalah sistem dengan densitas yang kecil sehingga memiliki kemampuan untuk mengembang, mengapung dan dapat tinggal lebih lama di lambung. Pada saat obat mengapung dalam lambung, obat dapat dilepaskan perlahan-lahan sesuai dengan kecepatan yang diinginkan. *Floating system* dapat di desain menggunakan matriks-matriks hidrofilik dan dikenal dengan istilah HBS (*hydrodynamically ballanced system*) (Sulaiman, 2007). Salah satu matriks hidrofilik yang dapat digunakan dalam *floating system* adalah HPMC (*Hidroksipropil propil metil selulosa*) dan Na-CMC. Kombinasi matriks dalam pembuatan tablet dengan *floating system* bertujuan agar obat dapat mengembang dan dapat melepaskan zat aktifnya secara bertahap sehingga akan memperpanjang pelepasan obat.

HPMC dan Na-CMC dipilih sebagai matriks dalam penelitian kali ini karena HPMC dan Na-CMC termasuk salah satu matriks turunan selulosa yang bersifat hidrofilik, dapat membentuk gel dalam air sehingga dapat menghalangi pelepasan obat karena tablet terlapisi oleh gel pada permukaannya akibatnya tablet dapat mengembang dan mengapung dalam cairan lambung (Purnama,2012). Selain itu, HPMC memerlukan waktu pembentukan gel yang cenderung lama sehingga pelepasan obat akan meningkat pada menit-menit awal sehingga perlu dikombinasi dengan matriks hidrofilik lain. Na-CMC mudah terdispersi dan mengembang dalam air membentuk larutan koloidal, sehingga dapat membatasi difusi obat keluar matriks (Anonim, 2005). Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dilakukan penelitian tentang pengaruh kombinasi matriks terhadap sifat fisik dan pelepasan ranitidin dengan *floating system*.

Optimasi dalam pembuatan tablet dapat digunakan untuk memudahkan peneliti dalam mencari dan memperoleh formula yang optimum tanpa harus melakukan metode *trial and error* (Bolton & Bon, 2004). Desain optimasi yang sering digunakan adalah metode *Simplex lattice design*. Metode ini dapat digunakan untuk menentukan formula paling optimal dari kombinasi HPMC dan Na-CMC dalam pelepasan ranitidin dengan *floating tablet*. Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan optimasi formula agar diperoleh formula optimum pada sediaan *floating tablet* ranitidin HCl dengan kombinasi matriks HPMC dan Na-CMC menggunakan metode *Simplex lattice design*.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

1. Bagaimana pengaruh konsentrasi kombinasi HPMC dan Na-CMC sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet ranitidin HCl?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi kombinasi HPMC dan Na-CMC sebagai matriks terhadap profil disolusi tablet ranitidin HCl?
3. Bagaimana formula optimum pada sediaan *floating tablet* ranitidin HCl dengan menggunakan *Simplex lattice design*?

### C. TUJUAN PENELITIAN

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi HPMC dan Na-CMC sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet ranitidin HCl.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi HPMC dan Na-CMC sebagai matriks terhadap profil disolusi tablet ranitidin HCl.
3. Mengetahui formula optimum pada sediaan *floating tablet* ranitidin dengan menggunakan *Simplex lattice design*.

### D. TINJAUAN PUSTAKA

#### 1. *Floating system*

*Floating system* adalah sistem dengan densitas yang kecil sehingga memiliki kemampuan untuk mengembang, mengapung dan dapat tinggal lebih lama di lambung (Garg & Gupta, 2008). Tujuan dibuat sediaan dengan *floating system* untuk mengurangi fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma dan meningkatkan *Gastric Residence Time* (GRT). Ketika obat mengapung dalam lambung, zat aktif yang terkandung di dalamnya akan dilepaskan secara perlahan-lahan sesuai dengan kecepatan yang diinginkan. Hal ini dapat terjadi karena obat memiliki densitas yang rendah dibandingkan dengan cairan lambung sehingga obat akan tetap mengapung di dalam lambung tanpa terpengaruh oleh kecepatan pengosongan lambung (Shaik *et al.*,2014).

Formulasi tablet dengan *floating system* direkomendasikan menggunakan matriks-matriks hidrofilik karena saat matriks hidrofilik berhidrasi, intensitas polimer akan menurun sehingga matriks dapat mengembang dan membentuk gel penghalang pada permukaan bagian luar. Oleh karena itu, pembuatan *floating system* dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik diharapkan membantu obat untuk tetap mengapung di dalam lambung selama 6 jam tanpa terpengaruh oleh kecepatan pengosongan lambung (Moes,2003).

## 2. Formulasi Sediaan *floating system*

Kriteria yang baik yang dapat digunakan dalam memformulasi sediaan *floating system* yaitu harus dapat membentuk sebuah gel penghalang pada permukaan tablet, dapat mempertahankan berat jenisnya secara keseluruhan agar tetap lebih rendah daripada cairan lambung, dan pelepasan obat harus dapat terjadi secara perlahan-lahan. *Sediaan floating system* dapat dibuat dengan dua cara, yaitu :

### a. *Non-effervescent system*

*Non-effervescent system* merupakan sistem yang dibuat dengan menggunakan matriks pengembang seperti polisakarida, hidrokoloid selulosa dan polimer pembentuk matriks polikarbonat, poliakrilat, dan polistiren (Arora *et al.*, 2005). Pada sistem ini, zat aktif dapat dicampur dengan hidrokoloid gel, hidrokoloid akan mengembang setelah kontak dengan cairan lambung karena memiliki densitas yang kecil dibandingkan dengan lapisan luar gel. Selain itu, struktur gel ini dapat berperan sebagai *reservoir* pada obat sehingga pelepasan obat dapat terjadi secara perlahan-lahan (Sulaiman, 2007).

### b. *Effervescent system*

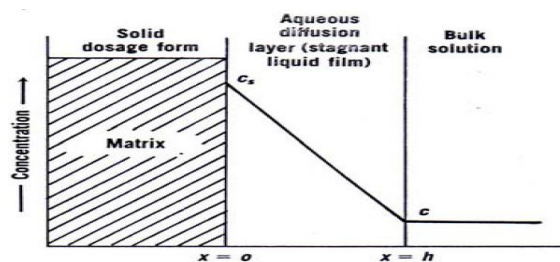
*Effervescent system* merupakan sistem yang dibuat dengan menggunakan agen pembentuk gas seperti karbonat yang dapat membentuk *floating system*. Gas seperti karbonat akan bereaksi dengan asam lambung sehingga terbentuk karbon dioksida (Rocca *et al.*, 2003). Komponen *effervescent* yang biasa digunakan adalah asam sitrat, asam tartrat dan sodium bikarbonat (Garg & Sharma, 2003). Perbandingan gas yang optimal dalam sediaan *floating* dapat diperoleh berdasarkan perhitungan stokiometri antara asam (asam sitrat anhidrat) dan basa (natrium bikarbonat) adalah 0,76 : 1 (Shah *et al.*, 2009). Perbandingan gas yang optimal dapat menghasilkan sediaan yang mengembang dan mengapung di dalam lambung karena CO<sub>2</sub> yang dibebaskan akan terperangkap dalam hidrokoloid ketika asam-basa kontak dengan isi asam lambung (Narang, 2011).

### 3. Matriks

Matriks adalah pembawa padat inert yang tercampur secara merata. Formulasi matriks dikembangkan untuk mengontrol secara efektif kecepatan obat. Matriks yang umumnya digunakan pada *floating system* adalah matriks hidrofilik. Matriks hidrofilik dipilih karena memiliki kemampuan untuk mengembang yang disertai dengan adanya erosi dalam bentuk gel sehingga obat akan terdisolusi di dalam media air. Bahan-bahan yang sering digunakan adalah hidroksietil selulosa, metilselulosa, hidroksipropil metilselulosa, xantan, hidroksipropil metilselulosa, xanthan gum, carbopol, natrium karboksi metilselulosa dan natrium alginat.

### 4. Disolusi

Disolusi merupakan proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Proses disolusi terjadi dalam dua tahap, pertama terjadi pelepasan molekul obat dari permukaan zat padat penyusunnya ke permukaan cairan yang berbatasan dengan zat padat tersebut, selanjutnya diikuti dengan difusi dari permukaan ke medium (Wang *and* Sheneis, 2006). Proses disolusi obat dari suatu matriks ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Li dan Jasti, 2006)

Profil kecepatan pelepasan obat yang terdispersi di dalam matriks yang padat dan inert dapat digambarkan melalui Persamaan 1 (Higuchi, 1963):

$$M = (D_s \cdot C_a (\Sigma / \tau) (2 \cdot C_0 - \Sigma \cdot C_a) t^{1/2}) \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

M = Jumlah obat yang dilepaskan dari matriks

$\Sigma$  = Porositas matriks

$\tau$  = Tortuositas matriks

$C_a$  = Kelarutan obat dalam medium pelepasan

$D_s$  = koefisien difusi dalam medium pelepasan

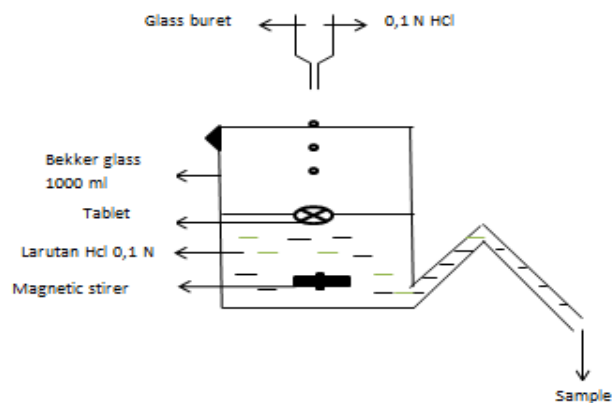
$C_0$  = Jumlah total persen obat per unit dalam matriks

Persamaan di atas dapat ditulis lebih sederhana sebagai persamaan 2.

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

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

Uji disolusi yang dilakukan pada evaluasi sediaan *floating system* berbeda dengan evaluasi sediaan konvensional. Menurut (Gohel *et al.*, 2004) uji disolusi pada *floating tablet* dilakukan dengan menggunkan gelas beker 1000 mL yang dimodifikasi pada bagian dasar gelas dengan menambah satu saluran sebagai tempat sampling. Medium yang digunakan disesuaikan dengan keadaan lambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Sulaiman, 2007). Alat untuk disolusi dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Alat disolusi untuk sediaan *floating tablet*

## 5. *Optimasi Simplex lattice design*

Optimasi merupakan salah satu desain eksperimental yang bertujuan untuk memperoleh jawaban yang tepat sebagai fungsi dari variabel yang sedang dikaji kebenarannya sesuai dengan respon yang dihasilkan dari rancangan percobaan. *Simplex Lattice Design* merupakan salah satu teknik optimasi yang sering digunakan dalam menyusun dan menginterpretasi data secara matematis tanpa

harus melakukan metode *trial and error* untuk mendapatkan formula yang optimum dari berbagai campuran bahan (Bolton & Bon, 2004). Hasil eksperimen yang diperoleh dapat digunakan untuk menghitung persamaan yang digunakan dalam memperkirakan respon (Bolton & Bon, 2004). Pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada Persamaan 3.

$$Y = B_1(A) + B_2(B) + B_{12}(A)(B) \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan :

Y = respon (hasil percobaan)

A = fraksi komponen HPMC

B = fraksi komponen Na-CMC

$B_1, B_2, B_{12}$  = koefisien yang dihitung dari hasil percobaan

(Kurniawan & Sulaiman, 2009)

Nilai yang diperoleh dari persamaan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam garis sehingga diperoleh *contour plot* (Amstrong and James, 1996). *Contour plot* akan menghasilkan dua kurva, yaitu: kurva melengkung ke atas dan kurva yang melengkung ke bawah. *Contour plot* dengan kurva melengkung ke atas artinya terdapat interaksi negatif dari campuran sehingga nilai dari pengujian akan turun (Florentia, 2013), sedangkan apabila *contour plot* dengan kurva melengkung ke bawah artinya terdapat interaksi positif dari campuran sehingga nilai dari pengujian akan naik (Florentia, 2013). Hasil dari *contour plot* kemudian digabung sehingga diperoleh grafik yang digunakan untuk memperoleh formula yang optimal dari berbagai campuran bahan. Hasil dari *contour plot* diverifikasi dan dibandingkan menggunakan uji statistik *one sample t-test*. Uji statistik *one sample t-test* dapat berfungsi untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna atau tidak dari hasil penelitian yang sedang dilakukan (Florentia, 2013).

## 6. Monografi bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan *floating tablet* ranitidin HCl yaitu :

**a. Ranitidin HCl**

Ranitidin HCl adalah salah satu obat histamin H<sub>2</sub> reseptor antagonis yang efektif dalam penghambatan sekresi asam lambung (Yadav *et al.*, 2010). Ranitidin HCl memiliki waktu paruh yang relatif cepat sekitar 2-3 jam dalam darah dan memiliki bioavailabilitas yang rendah karena dimetabolisme dalam saluran GI (*Gastro Intestinal*) atau kolon (Irfan *et al.*, 2016). Obat yang memiliki aksi kerja seperti ini perlu dimodifikasi dengan *floating system*. Berdasarkan hasil percobaan yang dilakukan oleh Ingale *et al.*, (2013) tentang pembuatan ranitidin dengan *floating system* terbukti dapat memperlama waktu tinggal obat di cairan lambung. Ranitidin HCl dilepaskan secara perlahan-lahan selama 12 jam. Selain itu, waktu yang diperlukan ranitidin HCl untuk mengembang pada formula F8 relatif lebih cepat yaitu 10 detik dan memiliki waktu mengapung lebih lama yaitu 22 jam di dalam lambung. Dari hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa ranitidin HCl yang dibuat dengan sistem mengapung dapat menjadi salah satu alternatif untuk menghasilkan waktu tinggal yang lama di dalam lambung agar mencapai efek yang maksimal.

**b. HPMC**

HPMC yang merupakan salah satu matrik turunan selulosa bersifat hidrofilik yang ketika kontak dengan air atau cairan GIT akan mengalami hidrasi dan peregangan rantai sehingga membentuk lapisan gel kental. HPMC memiliki sifat praktis tidak larut dalam air panas (di atas 60°C), aseton, etanol (95%), eter, dan toluen, stabil terhadap panas, cahaya dan kelembaban (Harwood, 2009).

**c. Na-CMC**

Na-CMC merupakan serbuk putih, tidak berasa dan berbentuk serbuk granular. Na-CMC dapat digunakan untuk meningkatkan viskositas suatu sediaan, bahan pengikat dan disintegran pada tablet. Na-CMC termasuk bahan yang stabil meskipun bersifat higroskopis (Rowe *et al.*, 2009).



**d. Mg stearat**

Mg stearat memiliki berat molekul 591,34. Mg stearat merupakan serbuk, putih, licin, mudah melekat pada kulit, tidak larut dalam air, alkohol, eter, aseton, serta sedikit larut dalam alkohol dan benzen panas. Mg stearat mempunyai titik lebur 88,5°C. Mg stearat dapat digunakan sebagai pelicin dalam pembuatan tablet pada konsentrasi antara 0,25% dan 5,0% b/b (Allen & Luner, 2009).

**e. Natrium bikarbonat**

Natrium bikarbonat merupakan serbuk berwarna putih, tidak berbau, berbentuk serbuk kristal salin, dan memiliki sedikit rasa basa. Natrium bikarbonat biasa digunakan dalam formulasi sediaan farmasi sebagai pembentuk gas karbon dioksida serta menghasilkan atau menjaga suasana basa pada tablet dan granul *effervescent* (Gable, 2009).

**f. Asam sitrat**

Asam sitrat memiliki bobot molekul 192,12, berbentuk kristal tidak berwarna atau serbuk kristal putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, putih, memiliki densitas 1,665 g/cm<sup>3</sup> dan titik lebur 153°C (Rowe *et al.*, 2009).

**g. Carbomer 940**

Carbomer 940 merupakan serbuk halus putih, sedikit berbau khas, memiliki sifat higroskopis, larut dalam air, etanol dan gliserin. Penambahan temperatur yang berlebihan dapat menurunkan stabilitasnya. Carbomer dapat digunakan sebagai bahan pengikat, pengental dan agen pembentuk gel. Carbomer memiliki viskositas sebesar 30.500-39.400 (Rowe *et al.*, 2009).

## **E. LANDASAN TEORI**

Matriks yang bersifat hidrofilik seperti HPMC, Na-CMC dapat digunakan pada *floating tablet*. Menurut Purnama (2012) matriks HPMC dan Na-CMC adalah matriks turunan selulosa yang bersifat hidrofilik, mudah terdispersi kemudian membentuk gel dalam air. Lapisan gel yang bersifat *viscous* ini menjadi faktor tablet untuk mengapung. Semakin besar jumlah HPMC maka waktu alir

granul, kekerasan tablet dan kadar kaptopril tablet semakin baik. Semakin banyak NaCMC memperlambat kecepatan disolusi kaptopril. Perbandingan 85,60% HPMC dan 14,40% NaCMC merupakan proporsi formula yang optimum. Kombinasi matriks HPMC dan Na-CMC dengan konsentrasi berbeda menghasilkan profil disolusi obat pada orde nol.

Penggunaan HPMC K4M, K15M dan K100M dapat menghasilkan tablet mengapung kaptopril yang baik, meningkatkan bioavailabilitas dan pelepasan obat yang diperpanjang (Singh *et al.*, 2011).

Tablet ofloxacin dengan *floating system* sebelumnya pernah dibuat oleh Pawar *et al* (2012) dengan menggunakan kombinasi matriks HPMC dan Na-CMC terbukti memiliki kemampuan mengapung pada semua formula (F1-F9) dan terjadi selama lebih dari 24 jam dalam medium disolusi (0,1 N HCl). Proses pengapungan dapat terjadi akibat adanya proses penetrasi air ke dalam tablet yang akan memudahkan tablet dapat mengembang dan mengapung.

Dari uraian di atas, obat yang diabsorpsi di lambung sangat tepat bila dimodifikasi menjadi *floating tablet* dengan kombinasi matriks HPMC dan Na-CMC.

## F. HIPOTESIS

Berdasarkan uraian di atas, dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut :

1. Kombinasi antara HPMC dan Na-CMC dapat menghasilkan *floating tablet* ranitidin HCl dengan sifat fisik tablet dengan pelepasan yang baik.
2. Penggunaan HPMC dan Na-CMC sebagai matriks dengan konsentrasi yang berbeda dapat menghasilkan profil disolusi obat mendekati orde nol.
3. Kombinasi HPMC dan Na-CMC dapat menghasilkan formula optimum pada sediaan *floating tablet* ranitidin dengan metode *simplex lattice design*.