

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penggunaan obat secara oral lebih banyak dipilih di kalangan masyarakat dibandingkan dengan penggunaan obat dengan rute lainnya. Seiring dengan kemajuan teknologi maka sediaan oral telah hadir dengan berbagai jenis seperti tablet dengan menggunakan sistem mengapung (*floating system*). Sediaan menggunakan sistem mengapung agar memperlama waktu tinggal obat dalam lambung sehingga tidak cepat masuk ke dalam usus. Hal tersebut dikarenakan waktu pengosongan lambung yang umumnya berkisar antara 5 menit hingga 2 jam untuk lambung dalam keadaan normal (Shah *et al*, 2009). Sediaan yang dibuat dengan menggunakan sistem ini diharapkan dapat tetap dalam keadaan mengapung di dalam lambung dan tidak terpengaruh dengan pengosongan lambung karena sediaan ini memiliki berat jenis yang lebih rendah daripada cairan yang pada lambung (Sulaiman, 2007).

Ranitidin hidroklorida (ranitidin HCl) merupakan anti histamin H₂ reseptor antagonis yang diindikasikan untuk mengobati tukak duodenum dan tukak lambung, *dyspepsia episodis* kronis, refluks esofagitis, tukak duodenum karena *H.pylory*, sindrom Zollinger-Ellison dan kondisi lain untuk mengurangi asam lambung (Raval *et al*, 2007). Ranitidin diharapkan dapat menjadi tablet dengan sifat *gastro retentive* yang artinya akan melepaskan zat aktifnya di dalam lambung atau bagian atas dari usus halus karena ranitidin akan lebih berefek ketika diabsorpsi di dalam lambung (Sulaiman, 2007). Waktu paruh ranitidin HCl adalah 2,5 hingga 3 jam yang berarti ranitidin memerlukan waktu tinggal yang cukup lama di dalam lambung untuk melepaskan zat aktifnya agar mencapai efek yang maksimal. Dosis dari ranitidin HCl yang digunakan untuk pengobatan adalah 150 mg yang diminum 2 kali sehari atau bisa juga 300 mg yang diminum sekali dalam sehari pada waktu malam hari (Rang *et al*, 2015).

Matriks atau hidrokoloid perlu ditambahkan pada formulasi suatu tablet dengan *floating system*. Kitosan dan HPMC dipilih sebagai matriks dalam formulasi *floating tablet* ranitidin pada penelitian ini karena kitosan dalam suasana asam dapat membentuk gel dan memiliki kemampuan adesif yang baik pada mukosa (Jones & Mawhinney, 2009). HPMC memiliki peran penting dalam pembuatan formulasi sediaan *floating tablet* yang berperan sebagai pengikat bahan dalam formulasi, sebagai bahan yang berperan dalam membuat sistem mengapung dan juga mengontrol pelepasan zat aktif (Shaikh *et al*, 2011). Kitosan digunakan sebagai kombinasinya karena memiliki kegunaan sebagai pembentuk gel yang bagus, penstabil, pengikat, memiliki kemampuan daya ikat minyak dan air yang kuat serta tahan panas sehingga dapat memperbaiki penampakan produk (Tongdeesontorn *et al*, 2011). Dengan sifat fisik yang dimiliki oleh masing-masing komponen maka diharapkan dapat mengatasi kelemahan system ketika digunakan secara tunggal. Kelemahan HPMC dapat memperlama *floating time* dari tablet dan kelemahan kitosan dapat mempercepat pelepasan zat aktif (Singh *et all.*, 2011).

Dalam pembuatan tablet dilakukan optimasi dengan menggunakan *simplex lattice design* untuk menentukan formulasi yang paling optimum dari 5 formulasi yang akan dibuat. Dari formula-formula tersebut respon yang akan diukur meliputi kecepatan alir, kekerasan, kerapuhan, keseragaman bobot dan disolusi. Hasil dari uji tersebut yang akan digunakan sebagai parameter dalam penentuan formula optimum.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi matriks HPMC dan kitosan terhadap sifat fisik tablet ranitidin?
2. Bagaimanakah pengaruh kombinasi matriks HPMC dan kitosan terhadap profil disolusi tablet ranitidin?

3. Bagaimanakah formula yang optimum dari berbagai kombinasi matriks pada formulasi sediaan tablet ranitidin yang diperoleh dengan menggunakan *simplex lattice design*?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian rumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui pengaruh kombinasi matriks HPMC dan kitosan terhadap sifat fisik tablet ranitidin
2. Mengetahui pengaruh kombinasi matriks HPMC dan kitosan terhadap profil disolusi tablet ranitidin
3. Memperoleh formula yang optimum dari sediaan tablet ranitidin menggunakan *simplex lattice design*

D. Tinjauan Pustaka

1. *Floating system*

Floating system merupakan sistem yang memiliki kemampuan untuk mengembang kemudian mengapung dalam saluran cerna sehingga dapat tinggal di lambung untuk beberapa waktu yang dikarenakan memiliki densitas yang kecil. Ketika obat mengembang lama di lambung, zat aktif pada obat akan dilepaskan secara perlahan dengan kecepatan yang telah ditentukan yang nantinya akan menghasilkan peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma. Densitas bulk yang dimiliki oleh *Floating Drug Delivery System* (FDDS)/ *Hydrodynamically Balanced System* (HBS) lebih rendah bila dibandingkan dengan cairan lambung, sehingga FDDS dapat tetap mengapung di dalam lambung dengan tidak mempengaruhi keadaan dari dalam lambung, motilitasnya dan dapat dilepaskan pada kecepatan yang diinginkan dari suatu sistem (Sulaiman, 2007).

Formulasi pada tablet dalam bentuk *floating system* banyak menggunakan matriks-matriks hidrofilik atau disebut juga *hydrodynamically balanced system* (HBS), karena akibat dari adanya matriks yang mengembang tersebut polimer

yang berhidrasi intensitasnya dapat menurun dan dapat menjadi gel penghalang di permukaan luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan yang mengapung di dalam lambung selama tiga atau empat jam tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari kandungan cairan gastrik. Hidrokoloid yang direkomendasikan dalam formulasi tablet bentuk *floating* adalah *cellulose ether polymer* khususnya *hydroxypropyl methylcellulose* (Moes, 2003).

2. Formulasi Sediaan *Floating Tablet*

Formulasi bentuk sediaan *floating system* harus memenuhi kriteria yaitu dapat membentuk sebuah penghalang gel kohesif harus memiliki struktur yang cukup, bisa menjaga berat jenis keseluruhan lebih rendah dari isi lambung (1,004-1,010) dan dapat larut perlahan sehingga sesuai sebagai reservoir obat (Robinson and Iee, 1978).

Dalam pembuatan tablet dengan *Floating system* dapat diklasifikasi menjadi 2 kelompok yaitu:

a) *Non-Effervescent system*

Pada kelompok ini biasanya menggunakan bahan tambahan seperti selulose atau gel yang memiliki polisakarida dan polimer seperti *polystyrene*, hidrokoloid dengan daya pengembangan tinggi, *polymethacrylate*, *polystyrene* dan *polyacrylate*. Cara yang dapat digunakan untuk formulasi bentuk sediaan mengapung meliputi pencampuran yang merata antara obat dengan hidrokoloid gel, yang mengembang ketika terjadi kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral dan tinggal dalam bentuk utuh dan *bulk density* yang kurang dari kesatuan lapisan luar gel (Sulaiman, 2007). Asam sitrat anhidrat adalah jenis asam yang sering digunakan untuk formulasi *effervescent*. Perbandingan antara asam (asam sitrat anhidrat) dan basa (natrium bikarbonat) yang optimal berdasarkan perhitungan stokiometri agar menghasilkan gas dalam formulasi sediaan *floating* adalah 0,76 : 1 (Shah *et al*, 2009).

Perbandingan yang telah ditentukan dimaksudkan agar saat campuran asam-basa kontak dengan isi asam dalam lambung, maka CO₂ dibebaskan dan akan

terperangkap dalam hidrokoloid sehingga tablet akan mengembang dan akan menghasilkan sediaan yang mengapung (Narang, 2011).

b) Effervescent system

Pada sistem ini dipersiapkan dengan polimer yang dapat mengembang seperti polisakarida atau metosel, kitosan atau komponen effervescent (diantaranya: *tartaric acid*, *sodium bicarbonate* dan *citric*) atau matriks yang mengandung ruang cairan yang sama dengan temperatur tubuh manusia (Sulaiman, 2007). Penggunaan sediaan oral menggunakan sistem ini diharapkan dapat mengembang dalam cairan lambung dengan bobot jenis yang lebih kecil daripada cairan lambung (Kavitha *et al*, 2010).

Setelah dikonsumsi secara oral, sediaan tablet akan mengembang ketika terjadi kontak dengan cairan lambung dan mencapai kerapatan massa, udara akan terperangkap dalam matriks yang mengembang sehingga akan menghasilkan daya apung (Narang, 2011).

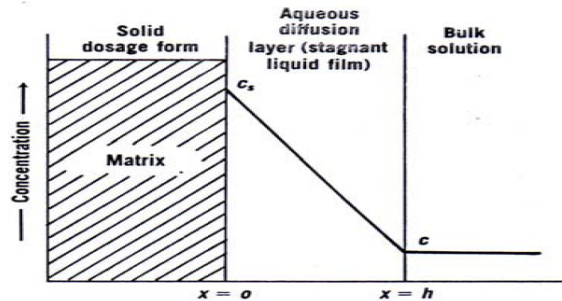
3. Matriks

Matriks merupakan suatu pembawa pada inert yang mana obat dapat tercampur (tersuspensi) di dalamnya secara merata. Matriks yang biasanya digunakan dalam formulasi *floating tablet* adalah matriks hidrofilik dengan matriks jenis ini obat mampu terdisolusi ke dalam media air karena matriks mampu mengembang dan akan menjadi erosi gel sehingga membentuk lapisan matriks yang terhidrasi apabila bahan tersebut berinteraksi dengan air dan akan terjadi erosi pada lapisan permukaannya sehingga akan terlarut. Contoh dari matriks ini adalah hidroksietil selulosa, natrium karboksimetil selulosa, metil selulosa, natrium alginat, xanthan gum, karbopol dan hidroksipropil metil selulosa (Lachman *et al*, 1994).

4. Disolusi

Profil pelepasan zat aktif pada sistem matriks *controlled release* terjadi dengan perlahan pada suatu sistem tertentu secara terus-menerus yang akan

menghasilkan efek terapeutik dengan waktu yang lama (Wang dan Sheneis, 2006). Proses disolusi obat dari suatu matriks ditunjukkan pada Gambar 1.



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

Kecepatan pelepasan obat yang terdispersi di dalam suatu matriks yang padat dan inert dapat digambarkan melalui persamaan 1 (Higuchi, 1963):

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

Keterangan :

M = Jumlah obat yang dilepaskan dari matriks

Σ = Porositas matriks

T = Tortuositas matriks

C_a = Kelarutan obat dalam medium pelepasan

D_s = koefisien difusi dalam medium pelepasan

C_o = Jumlah total persen obat per unit dalam matriks

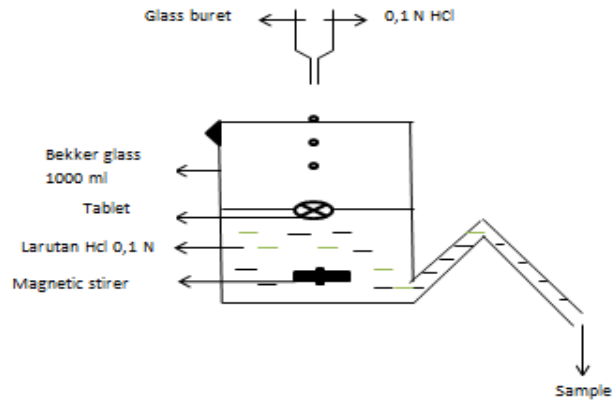
Persamaan (1) dapat ditulis lebih sederhana sebagai persamaan (2)

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

Nilai k pada persamaan diatas 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.

Proses melakukan disolusi yang dilakukan pada evaluasi sediaan konvensional berbeda dengan *floating system*. Pada metode disolusi untuk sediaan *floating system* dipublikasikan oleh Gohel *et al*, 2004 yaitu pada disolusi ini, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambah suatu saluran tempat

sampling yang menempel pada dasar *beker glass* seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2. Medium yang digunakan disesuaikan dengan keadaan dilambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Sulaiman, 2007).



Gambar 2. Alat disolusi untuk sediaan *floating tablet system*

5. Optimasi Model Simplex Lattice Design

Simplex Lattice Design (SLD) merupakan suatu teknik untuk memprediksi profil sifat campuran bahan. Optimasi ini digunakan untuk memprediksi perbandingan antara komposisi campuran bahan. Variasi dari kombinasi pada bahan tambahan merupakan prosedur dalam SLD (Bolton, 1997).

Pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada persamaan 3 berikut:

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

Keterangan :

Y = respon (hasil percobaan)

A = fraksi komponen HPMC

B = fraksi komponen kitosan

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

(Kurniawan & Sulaiman, 2009)

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan y adalah respon yang diinginkan. Dengan adanya nilai X_1 maka nilai X_2 dapat dihitung. Semua nilai yang didapatkan di masukkan ke dalam garis maka akan didapatkan *contour plot* (Amstrong and James, 1996). *Contour plot* menghasilkan dua kurva yang

melengkung ke atas artinya terdapat interaksi negatif dari campuran, sehingga nilai dari pengujian akan turun dan *contour plot* dengan kurva melengkung kebawah artinya terdapat interaksi positif dari campuran, sehingga nilai pengujian naik (Florentia, 2013). Hasil *contour plot* digabung sehingga akan memperoleh grafik yang digunakan dalam formula optimal. Hasilnya dibandingkan dan diverifikasi menggunakan uji statistik *one sample t-test* untuk melihat perbedaan yang bermakna atau tidak pada hasil (Florentia, 2013).

6. Monografi Bahan

a) Ranitidin

Kandungan dari ranitidin meliputi tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ dengan berat molekul 350,87. Kelarutan ranitidin sukar larut dalam kloroform, cukup larut dalam etanol dan sangat larut dalam air. Ranitidin HCl dapat melebur pada suhu lebih kurang 140°C, disertai peruraian. Dosis ranitidin HCl adalah 150–300 mg (Siswandono and Soekardjo, 1995).

Ranitidin HCl adalah salah satu obat histamin H_2 reseptor antagonis kompetitif yang efektif dalam penghambatan sekresi asam lambung (Kavita *et al*, 2010). Masa kerja ranitidin cukup panjang, dapat diserap 39–87% setelah pemberian oral. Ranitidin HCl yang diberikan dengan dosis 150 mg sangat efektif dalam menekan sekresi asam lambung selama 8–12 jam (Siswandono and Soekardjo, 1995). Waktu paruh ranitidin 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).

Tablet ranitidin dengan *floating system* sebelumnya pernah dibuat oleh Ingale *et al* (2014) dengan tujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dan waktu tinggal dalam lambung sehingga pelepasan obat dapat bertahan lebih lama di dalam lambung. Hasil yang didapatkan dari penelitiannya pada formulasi tertentu pelepasan obat terjadi perlahan-lahan dengan waktu paling lama 22 jam tanpa menghasilkan perubahan dalam penampilan fisik, kandungan obat atau dalam uji disolusi. Hal ini dapat memberikan efek yang maksimal dalam penyerapan ranitidin.

b) Kitosan

Kitosan dengan rumus molekul $(C_6H_{11}NO_4)_n$ yang dapat diperoleh dari deasetilasi kitin. Kitosan bersifat nontoksik, biokompatibel dan biodegradabel sehingga aman digunakan. Kitosan merupakan padatan amorf yang berwarna putih kekuningan. Kelarutan kitosan yang paling baik ialah dalam larutan asam asetat 2%. Kitosan mudah mengalami degradasi secara biologis dan tidak beracun, kationik kuat, flokulan dan koagulan yang baik, mudah membentuk membran atau film serta membentuk gel dengan anion bervalensi ganda (Sugita, 2009).

Penambahan kitosan ke dalam sediaan tablet dapat membentuk perangkat monolitik sehingga dapat memperluas biopolimer. Ketebalan film, media disolusi dan pembebasan obat dari film kitosan bervariasi dari yang cepat larut hingga untuk tablet lambat rilis tergantung pada jumlah penambahan kitosan (Akbari *et al*, 2010).

c) HPMC

HPMC yang merupakan salah satu matriks turunan selulosa bersifat hidrofilik yang ketika kontak dengan air atau cairan GIT akan mengalami hidrasi dan peregangan rantai sehingga membentuk lapisan gel kental. HPMC umumnya ditambahkan dalam kelarutan yang tinggi dengan konsentrasi 15-35% (Cabelka *et al*, 2010). Sifat HPMC praktis tidak larut dalam air panas (di atas 60°C), aseton, etanol (95%), eter dan toluen. Larut dalam air dingin yang berguna dalam pembentukan larutan koloid (Harwood, 2009).

d) NaHCO₃

Natrium Bikarbonat merupakan serbuk berwarna putih, tidak berbau, berbentuk serbuk kristal salin dan memiliki sedikit rasa basa. Na-Bikarbonat biasa digunakan dalam formulasi sediaan farmasi sebagai pembentuk gas karbon dioksida pada tablet dan granul *effervescent*. Selain itu juga banyak digunakan untuk menghasilkan atau menjaga suasana basa (Gable, 2009). Dalam tablet dan granul *effervescent*, Na-Bikarbonat biasa diformulasikan bersama dengan asam sitrat dan atau asam tartrat. Saat tablet atau granul kontak dengan air, akan timbul

reaksi kimia, terbentuknya karbon dioksida, dan selanjutnya produk akan mengalami proses disintegrasi (Gable, 2009).

e) Mg Stearat

Mg stearat merupakan serbuk, putih, licin, mudah melekat pada kulit, bau dan rasa yang khas, tidak larut dalam air, alkohol, eter, dan aseton, serta sedikit larut dalam alkohol dan benzen panas. Mg stearat mempunyai titik lebur 88,5°C dan memiliki BM 591,34, kemampuan untuk mengalir rendah dan merupakan serbuk kohesif. Mg stearat secara luas digunakan dalam kosmetik, makanan dan formulasi farmasi. Mg stearat dapat digunakan sebagai pelicin dalam pembuatan tablet pada konsentrasi antara 0,25% dan 5,0% b/b (Allen & Luner, 2009).

f) Asam sitrat

Asam sitrat memiliki penampakan tidak berbau atau hampir tidak berbau, kristal tidak berwarna atau serbuk kristal putih dan memiliki bobot molekul 192,12. Memiliki densitas 1,665 g/cm³ dan titik lebur 153°C. Asam sitrat monohidrat digunakan dalam preparasi granul *effervescent*, sedangkan Asam sitrat anhidrat banyak digunakan dalam preparasi tablet *effervescent* (Amidon, 2009).

g) Carbomer 940

Carbomer 940 berwarna putih, bersifat asam, serbuk halus, higroskopik dan sedikit berbau. Kelarutannya larut dalam air, dalam etanol (95%) dan gliserin, dapat terdispersi didalam air untuk membentuk larutan koloidal yang bersifat asam dan sifat merekatnya rendah. Penambahan temperatur dapat mengakibatkan kekentalan menurun sehingga dapat menurunkan stabilitas carbomer 940 (Rowe *et al*, 2009).

h) Talk

Talk merupakan magnesium silika hidrat alam, terkadang mengandung aluminium silikat dengan kadar yang rendah. Talk merupakan serbuk hanlur sangat halus, putih atau putih kelabu, mudah melekat pada kulit, berkiat dan

terbebas dari butiran. Pada dasarnya talk digunakan sebagai bahan pelicin (Depkes RI, 1999)

E. Landasan Teori

Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Atul Kumar Sahu (2011) campuran dari HPMC dan kitosan sangat cocok digunakan untuk tablet oral furosemid dengan *control release* untuk memperlama waktu mengapung yaitu lebih dari 8 jam. Pada tablet *effervescent floating* yang dibuat oleh Harsharan Pal Singh (2014) bersamaan dengan polimer alami kitosan sangat penting dalam mencapai daya apung *in vitro*. Selain itu kombinasi polimer tersebut menunjukkan waktu mengambang tablet yang lama yaitu lebih dari 17 jam. Menurut Wajid Chaus (2015) kombinasi HPMC, kitosan dan karbopol dalam tablet levofloksasin dapat memperpanjang waktu tinggal obat di dalam lambung dan dapat dikendalikan di lingkungan lambung sehingga dapat mencapai efek yang maksimal. Penggunaan kombinasi kitosan dan HPMC sebagai matriks pada sediaan *floating tablet* diharapkan dapat menghasilkan formula yang optimum ditinjau dari sifat fisik dan profil disolusi.

F. Hipotesis

Berdasarkan beberapa uraian di atas, hipotesis dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Kombinasi antara kitosan dan HPMC dapat menghasilkan *floating tablet* ranitidin yang memiliki sifat fisik dengan pelepasan yang baik.
2. Sediaan *floating tablet* ranitidin dengan kombinasi matriks kitosan dan HPMC dapat menghasilkan profil disolusi obat mendekati orde nol.