

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dewasa ini, penyakit saluran cerna merupakan penyakit yang sangat sering dialami oleh banyak orang karena aktivitas dan rutinitas masing-masing orang, yang membuat jadwal makan jadi tidak teratur. Berbagai macam penyakit saluran cerna, diantaranya adalah *maag*, diare, tifus, tukak usus dan tukak lambung.

Terdapat beberapa macam bentuk sediaan yang cocok untuk penyakit saluran cerna, diantaranya adalah suspensi dan tablet. Tablet telah berkembang menjadi berbagai jenis tablet seperti tablet salut, tablet lepas lambat dan tablet kunyah. Tablet yang diformulasi secara lepas lambat, melepaskan sebagian besar obat di kolon, sehingga sangat sesuai untuk obat yang memiliki tempat absorpsi di kolon dan sekitar saluran pencernaan (Ravat *et al.*, 2012).

Berbagai macam bahan aktif juga telah diteliti dan digunakan untuk mengatasi penyakit saluran cerna, salah satunya adalah ranitidin. Ranitidin merupakan obat antagonis reseptor histamin H₂ yang secara luas diresepkan untuk pengobatan tukak usus, tukak lambung, sindrom Zollinger Ellison, refluk gastroesofagus, dan erosi esofagitis. Ranitidin memiliki aksi dan penggunaan yang hampir sama dengan cimetidin. Tidak seperti cimetidin, ranitidin tidak terikat pada reseptor androgen, sehingga ranitidin tidak menyebabkan perubahan pada konsentrasi plasma testosteron (Sweetman, 2009). Ranitidin yang terutama digunakan adalah ranitidin hidroklorida.

Dosis ranitidin hidroklorida yang direkomendasikan adalah 150 mg dua kali sehari atau 300 mg sekali sehari (Ravat *et al.*, 2012). Dosis

konvensional 150 mg dapat menghambat sekresi asam lambung hingga 5 jam, tetapi kurang dari 10 jam. Dosis alternatif 300 mg dapat meningkatkan fluktuasi kadar obat dalam plasma (Ravat *et al.*, 2012). Ranitidin hidroklorida diabsorbsi pada lambung dan usus halus bagian atas dan hanya memiliki ketersediaan hayati absolut 50% (Ravat *et al.*, 2012). Waktu paruh ranitidin hidroklorida juga cukup singkat, yaitu hanya 2 sampai 3 jam (Sweetman, 2009). Oleh karena itu ranitidin hidroklorida cocok untuk diformulasikan sediaan lepas lambat karena sediaan lepas lambat dapat memperlama efek dan memperkecil fluktuasi kadar obat dalam darah.

Ketersediaan hayati obat yang diabsorbsi di lambung dan usus bagian atas umumnya tergantung pada bentuk sediaan farmasinya, sehingga apabila bentuk sediaan konvensional yang digunakan, maka waktu tinggal obat dari sistem tersebut menjadi singkat, dan pelepasan obat pada lambung dan usus bagian atas menjadi singkat (Dehghan *and* Khan, 2009). *Gastroretentive drug delivery system (GRDDS)* mampu menahan obat untuk tetap berada di lambung, sehingga meningkatkan kontak antara obat dengan permukaan lambung dan usus halus bagian atas, sehingga pelepasan obat akan terjadi secara terus-menerus (Ravat *et al.*, 2012). Oleh karena itu, gastroretentif dapat menjadi pilihan yang baik untuk mengatasi keterbatasan tersebut serta meningkatkan ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Dehghan *and* Khan, 2009).

Sediaan gastroretentif terdiri dari berbagai bentuk yaitu sistem *bioadhesive*, sistem *floating*, sistem *swelling* dan sistem *expandable* (Kavitha, Puneeth *and* Tamizh, 2010). Sistem *floating* dapat diaplikasikan untuk obat dengan aksi lokal di lambung, terabsorpsi di lambung, kelarutan rendah pada pH alkali, memiliki lokasi penyerapan yang sempit, dan tidak stabil pada lingkungan usus (Ravat *et al.*, 2012). Dengan demikian ranitidin

hidroklorida yang memiliki sifat-sifat di atas sangat cocok untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan gastroretentif.

Sistem *floating* memiliki densitas lebih kecil dari cairan lambung, sehingga sistem ini akan tetap terapung di lambung dalam jangka waktu tertentu, tanpa terpengaruh kecepatan pengosongan lambung (Uddin *et al.*, 2011). Berdasarkan mekanisme mengapungnya, sistem *floating* terbagi dalam dua kelompok yaitu *floating effervescent* dan *floating non-effervescent*.

Pada sistem *floating* efervesen, polimer pembentuk matriks harus mempunyai permeabilitas yang tinggi pada media disolusi sehingga gas CO₂ cepat terbentuk dan sediaan mampu mengapung (Ravat *et al.*, 2012). Sistem *floating* efervesen menggunakan bahan penghasil gas dan asam organik untuk menghasilkan gas karbon dioksida (CO₂) yang akan mengurangi densitas sistem dan membuat tablet mengapung (Uddin *et al.*, 2011). Keuntungan lainnya adalah gas CO₂ dihasilkan dari tablet *floating* efervesen ini meningkatkan penetrasi dan absorpsi dari zat aktif (Aslani and Hajar, 2013).

Ranitidin hidroklorida merupakan obat yang tergolong sangat sensitif terhadap kelembaban. Ranitidin hidroklorida cenderung terhidrolisis dan stabilitasnya buruk bila terkena suhu tinggi. Dari sebab itu, metode cetak langsung dipilih untuk pembuatan tablet *floating* efervesen ini agar ranitidin hidroklorida tetap stabil dan tidak terdekomposisi (Anonim, 2005).

Pada penelitian sebelumnya, Parveen, Nyamathulla and Murthy (2012) melaporkan tentang formulasi dan evaluasi tablet *floating* metformin hidroklorida menggunakan polimer pektin dan *xanthan gum* secara tunggal dan kombinasi pada berbagai macam konsentrasi. Pada hasil tunggal menggunakan pektin sebesar 17%, diperoleh hasil *floating lag time* yang paling lama yaitu 7 menit 21 detik. Hal ini dikarenakan kurang baiknya

kemampuan mengembang dari polimer tunggal pektin. Hasil paling baik dan efisien diperoleh secara *in vitro* yaitu kombinasi pektin dan *xanthan gum* dengan rasio perbandingan (1:2) dan total konsentrasi sebesar 17% dengan *floating time* mencapai 24 jam dan pelepasan obat terjadi secara bertahap hingga mencapai 100% (Parveen, Nyamathulla and Murthy, 2012). Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan formulasi tablet *floating* efervesen ranitidin hidroklorida dengan kombinasi polimer pektin dan *xanthan gum*.

Berdasarkan derajat esterifikasinya, pektin dibagi menjadi 2 kelompok yaitu *Low Methoxyl pectin* (LM pektin) dan *High methoxyl pectin* (HM pektin) (Whistler and BeMiler, 1993). HM pektin hanya akan membentuk gel ketika konsentrasi padatan terlarut cukup tinggi, sedangkan LM pektin dapat membentuk gel, bahkan ketika konsentrasi padatan terlarut sangat rendah. Oleh karena itu pada penelitian ini, pektin yang digunakan adalah LM pektin.

Pendekatan yang digunakan menggunakan metode *factorial design* dengan dua faktor yaitu total konsentrasi dan rasio perbandingan. Masing-masing terdiri dari dua level yaitu level rendah (-) dan level tinggi (+). Modifikasi konsentrasi yang digunakan diperoleh dari total konsentrasi pektin dan *xanthan gum* sebesar 17%, kemudian dibuat rentang dari 15-25%, dimana 15% sebagai total konsentrasi level rendah (-) dan 25% sebagai total konsentrasi level tinggi. Modifikasi rasio perbandingan yang digunakan adalah 1:5 dan 5:1 dimana 1:5 adalah rasio perbandingan level rendah (-) dan 5:1 (+) adalah rasio perbandingan level tinggi (+).

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah: bagaimanakah komposisi formula optimum dari optimasi polimer pektin dan *xanthan gum* yang dapat menghasilkan profil mengapung tablet ranitidin hidroklorida yang

baik, dan bagaimanakah pengaruh dari berbagai komposisi matriks terhadap *floating time*, *floating lag time*, konstanta laju disolusi, persen obat terlepas pada jam ke-12, dan persen efisiensi disolusi pada jam ke-12 tablet ranitidin hidroklorida.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah: untuk mengetahui komposisi formula optimum dari optimasi polimer *xanthan gum* dan pektin yang dapat menghasilkan profil mengapung yang baik, dan mengetahui pengaruh berbagai komposisi matriks terhadap *floating time*, *floating lag time*, konstanta laju disolusi, persen obat terlepas pada jam ke-12, dan persen efisiensi disolusi pada jam ke-12 tablet ranitidin hidroklorida.

1.4. Hipotesis Penelitian

Dari rumusan masalah di atas, maka dapat diperoleh hipotesis : ranitidin hidroklorida dapat diformulasikan menjadi tablet mengapung yang baik dengan optimasi polimer pektin dan *xanthan gum* dan perubahan komposisi pektin dan *xanthan gum* dalam matriks akan mempengaruhi *floating time*, *floating lag time*, konstanta laju disolusi, persen obat terlepas pada jam ke-12, dan persen efisiensi disolusi pada jam ke-12 tablet ranitidin hidroklorida.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi yang berguna tentang pengembangan formulasi tablet *floating* ranitidin hidroklorida dengan menggunakan kombinasi pektin dan *xanthan gum* sebagai matriks.