

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang masalah

Perkembangan ilmu pengetahuan dalam bidang farmasi semakin pesat, khususnya dalam pengembangan berbagai macam rancangan sediaan obat. Rancangan sediaan obat telah banyak dilakukan untuk mencapai efek terapi yang maksimum dan efek samping yang minimum. Tablet merupakan sediaan obat yang umum dikembangkan dengan menggunakan berbagai metode. Sediaan tablet banyak diminati oleh masyarakat, karena lebih stabil dan praktis dalam penggunaannya dibandingkan dengan sediaan lain. Tablet telah berkembang menjadi berbagai jenis tablet, seperti tablet salut, tablet lepas lambat, tablet kunyah, dan tablet *floating effervescent*.

Ranitidin HCl dikenal sebagai antagonis reseptor H-2, memiliki mekanisme kerja yang mampu menurunkan sekresi asam lambung. Ranitidin HCl memiliki bioavailabilitas 50-60%, diabsorpsi baik di lambung, dimetabolisme di hati, tereksresi 30-70% di ginjal, dan memiliki waktu paruh yang singkat yaitu 2-3 jam sehingga harus diberikan berulang kali (Kortejarvi, *et al.*, 2005; TAJ Pharmaceutical Ltd, 2009).

Dosis ranitidin HCl adalah 150 mg untuk dua kali sehari dan 300 mg untuk dosis sehari diberikan dalam bentuk garam klorida (Kortejarvi, *et al.*, 2005). Penggunaan ranitidin HCl dengan dosis 300 mg meningkatkan fluktuasi kadar obat dalam plasma darah, sehingga formulasi sediaan lepas lambat diperlukan untuk mengontrol pelepasan obat (Sulaiman, *et al.*, 2011).

Perancangan sediaan lepas lambat bertujuan untuk mengendalikan kadar obat dalam plasma dengan fluktuasi yang minimal, memperpanjang

efek terapeutik yang diinginkan umumnya 8-12 jam, mengurangi frekuensi pemakaian sediaan, dan meningkatkan kepatuhan pasien (Rathbone, *et al.*, 1999). Formula tablet lepas lambat yang melepaskan sebagian besar obat di usus tidak sesuai untuk ranitidin HCl yang memiliki bioavailabilitas rendah jika berada di usus (Ravat, *et al.*, 2012). Sediaan lepas lambat terus dikembangkan dengan berbagai metode pembuatan. Salah satu metode tersebut adalah sediaan dirancang untuk lebih lama tinggal di dalam lambung. Sediaan lepas lambat ini disebut juga *gastroretentive drug delivery systems* (GRDDS).

GRDDS bertujuan untuk mempertahankan obat di dalam lambung dalam waktu yang lebih lama sehingga mampu memperpanjang waktu absorpsi. Beberapa sistem dalam GRDDS adalah *floating systems*, *raft systems*, *expanding systems*, *mucoadhesive systems*, *high density systems*, dan *swelling systems* (Christian, *et al.*, 2011). *Floating systems* sesuai untuk diaplikasikan pada obat dengan mekanisme aksi lokal di lambung, diabsorpsi baik pada lambung, kelarutan rendah pada pH alkali, dan stabilitas rendah pada lingkungan usus atau kolon (Ravat, *et al.*, 2012). Dengan demikian ranitidin HCl memiliki kriteria yang sesuai untuk dirancang dengan menggunakan *gastroretentive floating systems*.

Floating systems memiliki densitas yang lebih kecil dibandingkan cairan lambung sehingga memiliki kemampuan mengapung dan dapat tinggal lebih lama di dalam lambung (Shinde, *et al.*, 2012). *Floating systems* terklasifikasi dalam dua kelompok, yaitu *effervescent system* dan *non-effervescent system*. *Floating systems effervescent* dipilih dalam penelitian ini karena diperkirakan mampu meningkatkan bioavailabilitas ranitidin HCl dalam tubuh.

Effervescent system digunakan pada penelitian ini. Pada sistem ini formula tablet mengandung komponen polimer dengan kemampuan mengembang seperti *xanthan gum*, *guar gum*, *carrageenan*, bahan pembentuk gas seperti natrium bikarbonat, kalsium karbonat, dan asam sitrat. Setelah sediaan diminum secara oral, sediaan ini mengembang ketika kontak dengan cairan lambung dan memiliki densitas yang rendah. Udara yang terperangkap dalam matriks yang mengembang memberikan daya apung (Shinde, *et al.*, 2012).

Struktur utama *xanthan gum* terdiri dari *backbone* selulosa, rantai samping diganti bergantian dengan trisakarida. *Xanthan gum* merupakan suatu polielektrolit anionik dengan β -(1,4)-Dglukopiranosid sebagai rantai utama dengan rantai samping adalah $-(3,1)\text{-}\alpha$ - yang dihubungkan dengan D-mannopiranosid-(2,1)- β -D-asam glukuronat-(4,1)- β -Dmannopiranosid-6-asetat sebagai residu. Memiliki struktur bimolekuler antiparalel heliks rangkap. Struktur tulang belakang glukon dilindungi oleh rantai samping yang berada di sepanjang sisinya, sehingga *xanthan gum* relatif stabil pada pemanasan maupun dalam kondisi asam ataupun basa (Anonim, 2005). Ketika dicampur dengan polisakarida tertentu seperti galaktomanan dan glukomanan, *xanthan gum* dapat membentuk gel yang baik karena terjadinya *crosslinking*. *Locust bean gum* merupakan suatu galaktomanan yaitu suatu polisakarida alam, berasal dari beberapa sumber yang memiliki struktur kimia yang hampir sama, terdiri dari rantai utama berupa β -(1,4)-D-manosa yang disubstitusi pada posisi keenam oleh residu α -D-galaktosa, dengan derajat substitusi yang berbeda-beda. Rasio optimal *xanthan gum* dibanding *locust bean gum* untuk tujuan kontrol pelepasan obat secara lepas lambat adalah 1:1 (Baichwal, 2001). *Locust bean gum* dan *guar gum* adalah dua *galactomannan* yang banyak digunakan sehingga

penggantian *locust bean gum* dengan *guar gum* juga mampu menghasilkan viskositas yang lebih baik (Mao and Rwei, 2006).

Efek sinergis antara *guar gum* dengan *xanthan gum* disebabkan adanya ikatan intramolekular (Khouryieh, 2007). Ikatan intramolekuler tersebut membentuk formasi gel. Kemampuan membentuk gel tergantung pada jumlah total polisakarida yang digunakan (Whistler and Bemiller, 1993). *Xanthan gum* dan *guar gum* memiliki viskositas yang jauh lebih baik dari yang diprediksikan jika digunakan dengan perbandingan kombinasi 1:1 masing-masing dalam larutan 50% (Whistler and Bemiller, 1993).

Pada penelitian terdahulu digunakan *xanthan gum* dan *guar gum* sebagai matriks untuk membuat sediaan lepas lambat yang mengandung bahan aktif atenolol. Dilaporkan bahwa kombinasi polimer dengan konsentrasi total 20% yang terdiri dari *xanthan gum* (10%) dan *guar gum* (10%) merupakan formula yang lebih efisien jika dibandingkan dengan menggunakan polimer tunggal. Formula kombinasi *xanthan gum* (10%) dan *guar gum* (10%) menghasilkan *floating time* lebih dari 12 jam, *floating lag time* 5,36 menit dan persen pelepasan obat kurang dari 90% dalam waktu 8 jam (Dey, *et al.*, 2012). Atenolol dan ranitidin termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas III.

Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan formulasi tablet ranitidin HCl *floating efervesen* dengan *xanthan gum* dan *guar gum*. Dibuat empat formula dengan kombinasi *xanthan gum* dan *guar gum* total konsentrasi 25; 35; 37,5; dan 40 % dari bobot tablet. Keduanya merupakan polimer alam hidrofilik. Kedua polimer ini mampu membentuk suatu lapisan gel yang dapat mengontrol pelepasan obat secara perlahan. Sistem matriks hidrofilik memiliki beberapa keuntungan yaitu mampu

mengendalikan pelepasan obat, bersifat *biodegradable*, dan tidak toksik (Dey, *et al.*, 2012).

Rumusan masalah penelitian ini adalah apakah dapat dikembangkan formula tablet *floating* efervesen ranitidin HCl dengan menggunakan kombinasi polimer *xanthan gum* dan *guar gum* dan apakah perbedaan konsentrasi kombinasi matriks *xanthan gum* dan *guar gum* berpengaruh terhadap *floating lag time*, *floating time*, konstanta laju disolusi, %ED₇₂₀ dan persen pelepasan obat setelah 12 jam.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengembangkan formula tablet *floating* efervesen ranitidin HCl dengan menggunakan kombinasi matriks *xanthan gum* dan *guar gum* dan untuk mengetahui apakah kombinasi matriks *xanthan gum* dan *guar gum* berpengaruh terhadap *floating lag time*, *floating time*, konstanta laju disolusi, %ED₇₂₀ dan persen pelepasan obat setelah 12 jam.

Hipotesa penelitian ini adalah dapat dikembangkan formula tablet *floating* efervesen ranitidin HCl dengan menggunakan kombinasi polimer *xanthan gum* dan *guar gum*.

Manfaat penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan formulasi sediaan tablet *floating* efervesen ranitidin HCl dengan matriks hidrofilik alam yaitu *xanthan gum* dan *guar gum*.