

## BAB II

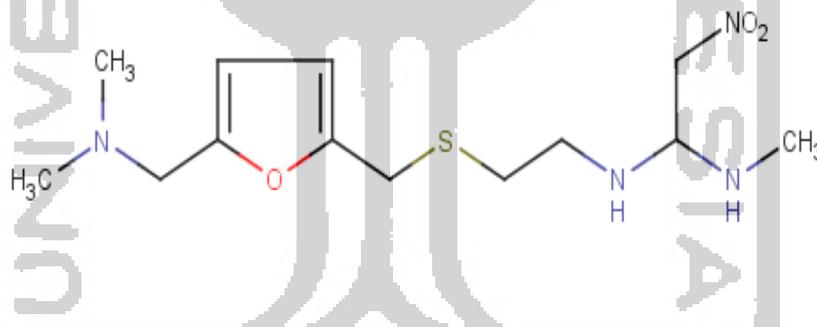
### STUDI PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Pustaka

##### 2.1.1 Ranitidin

Ranitidin dengan rumus molekul  $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$  merupakan antagonis reseptor histamin  $H_2$  yang menghambat produksi asam lambung (Naim, 2016). Obat ini biasa diresepkan untuk penyakit duodenal aktif seperti borok, tukak lambung, sindrom Zollinger-Ellison, penyakit refluks gastro esofagus dan erosi esofagitis (Dhaneria, 2015). Ranitidine HCl sendiri memiliki rasa pahit dan bau seperti belerang (Gupta, 2013). Karena rasa dan bau yang kurang menyenangkan maka dilakukan berbagai teknik penutupan rasa seperti penambahan pemanis dan rasa (Reo, 2002), pengisian kapsul, pelapis dengan polimer atau lipid yang tidak larut dalam air (Sharma, 2010).

Struktur kimia Ranitidine ditunjukkan pada **Gambar 1.1**



**Gambar 1.1** Struktur kimia Ranitidine (Desain menggunakan Marvin Sketch)

Menurut FDA, Ranitidin masuk kedalam kategori **B** sehingga masih aman digunakan untuk ibu hamil (Lalic-Popovic, 2016). Penggunaan ranitidin pun aman jika digunakan oleh anak-anak, orang tua, serta orang dewasa dengan gangguan fungsi ginjal karena efek samping yang tidak diinginkan jarang terjadi namun berpotensi berakibat fatal.

Ranitidin memiliki profil farmakokinetik yang mudah diserap pada saluran pencernaan hanya dari bagian atas GIT termasuk perut dan bagian proksimal usus memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 2,5 hingga 3 jam sedangkan waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak ( $t_{max}$ ) adalah antara 1 dan 3 jam. Obat ini

sangat larut dalam air kelarutan lebih dari 1500 mg dalam 1 ml air. Ranitidine 15% terikat protein, molekul obat terionisasi ini diserap lebih sedikit. Ini memiliki bioavailabilitas oral yang buruk (sekitar 50%). Volume distribusi dari ranitidin yaitu sekitar 1.41 L/Kg. Pada pemberian intravena, 70% ranitidineis diekskresikan dalam urin sedangkan pada dosis oral sekitar 30%. (Kesarla, 2014).

### 2.1.2 Floating Tablet

*Gastroretentive drug delivery system* merupakan teknologi yang dirancang dan dikembangkan untuk menambah waktu tinggal bentuk sediaan didalam perut, seperti sistem kepadatan tinggi (tenggelam) yang dipertahankan di bagian bawah perut, sistem kepadatan rendah (*floating*) yang menyebabkan daya apung di cairan lambung, sistem mukoadhesif, sistem hidrogel yang membengkak, sistem magnetik, dll. (Farshforoush, 2017)

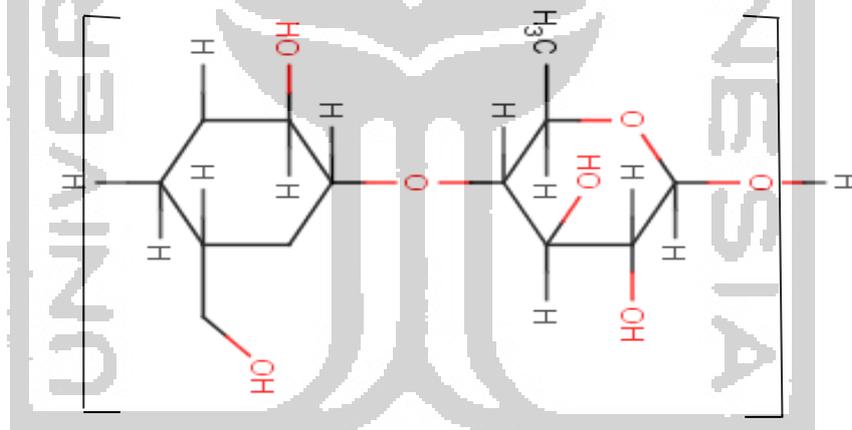
*Floating system* merupakan salah satu sistem yang termasuk dalam *Gastroretentive drug delivery system* yang memiliki keunggulan dibandingkan sistem retensi lambung yang lain yaitu sistem ini memiliki kepadatan yang lebih rendah dari cairan lambung dan dengan demikian tetap apung di perut tanpa mempengaruhi lambung tingkat pengosongan untuk jangka waktu yang lama. (Dhaneria, 2015). Sistem dibuat dengan tujuan untuk mengurangi jumlah dosis tunggal per hari yang meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi fluktuasi kadar plasma untuk mendapatkan kemanjuran terapi yang lebih baik dan lebih rendah toksisitas.

*Floating system* ditujukan untuk obat-obat yang memiliki kondisi fisiologis mengarah pada kebutuhan untuk pengembangan sistem gastroretentif seperti indeks terapi sempit, waktu paruh obat yang pendek, obat dalam stabilitas di lingkungan saluran pencernaan, aktivitas lokal di bagian atas saluran pencernaan, aktivitas lokal di bagian atas saluran pencernaan traktat, atau kelarutan yang buruk pada pH basa. (Yusif, 2016).

### 2.1.3 Hydroxypropyl Methyl Cellulose(HPMC)

HPMC (metil selulosa propilene glikol eter) memiliki rumus molekul yaitu  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ . Pemerian HPMC yaitu merupakan bubuk yang tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih hingga agak putih, berserat atau granular, mengalir bebas yang merupakan modifikasi sintetik dari polimer alami, selulosa (Shetty, 2016). HPMC biasa digunakan dalam sediaan farmasi sebagai *sustained release agent*, lapisan tablet, penstabil pada sediaan nanopartikel dan penghambat nukleasi (Ghosh, Bose et al. 2011). HPMC juga merupakan bahan yang sangat serbaguna karena tersedia dalam berbagai berat molekul, non-toksisitas, dan efektivitas biaya (Sayedlar, 2014). Sifat fisiko-kimia dari polimer ini sangat dipengaruhi oleh: (i) kandungan gugus etoksi; (ii) kandungan gugus hidroksipropoksi, dan (iii) berat molekul (Siepman, 2012).

Struktur kimia HPMC ditunjukkan pada **Gambar 1.2**



**Gambar 1.2.** Struktur kimia HPMC (Desain menggunakan Marvin Sketch)

Struktur kimia dari HPMC jelas mempengaruhi laju hidrasi dan sifat lapisan gel dan tidak larut dalam air karena struktur kristalnya. Karena struktur dan sifat yang demikian menjadikan HPMC bersifat mudah mengembang sehingga sering digunakan sebagai pembawa (Viriden, Wittgren et al. 2011).

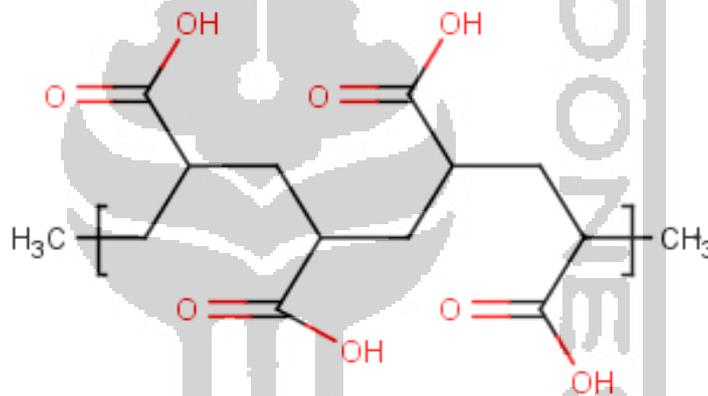
### 2.1.4 Carbopol

*Carbopol* merupakan polimer asam poliakrilat ikatan silang dengan alil

sukrosa atau alil pentaeritritol yang memiliki berat molekul tinggi dan juga memiliki sifat mukoadhesif (Singh, 2016). *Carbopol* merupakan bubuk berwarna putih, halus, asam, higroskopis, memiliki yang bau khas (Varges, 2019).

*Carbopol* memiliki sifat yaitu viskositasnya rendah dibandingkan dengan karbomer lainnya, toksisitas rendah, transparansi tinggi dan toleransi ion relatif baik (Lubrizol, 2017). *Carbopol* larut dalam senyawa polar dan air membentuk dispersi koloidal ketika terhidrasi dalam air pada suhu dan terkontrol menjadikannya dapat mengembang. (Weber et al., 2012)

Struktur kimia *carbopol* ditunjukkan pada **Gambar 1.3**



**Gambar 1.3** Struktur kimia *Carbopol* (Desain menggunakan Marvin Sketch).

Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya bahwa *floating tablet* memiliki daya apung dan pelepasan terkontrol yang lebih baik menggunakan *carbopol* (Misra, 2016).

### 2.1.5 Design Expert

*Design expert* merupakan metode statistik dengan pendekatan sistematis yang bertujuan untuk meminimalkan jumlah percobaan. (Bhavsar, 2018). *Design expert*, berhubungan dengan faktor-faktor di semua kemungkinan kombinasi, sering dianggap paling efisiensi memperkirakan pengaruh variabel individu dan variabelnya interaksi menggunakan percobaan nominal. Aplikasi ini berpengaruh dalam pengembangan farmasi formulasi telah membantu dalam memahami hubungan antara variabel independen dan respons terhadapnya (Chakraborty, 2013).

*Design Expert* menawarkan berbagai teknik analitik dan grafis untuk pemodelan dan interpretasi model seperti *factorial design*, *simplex-lattice*, *simplex-centroid*, *D-optimal* and *crossed mixture*. *Design Expert* secara otomatis dapat mengacak urutan percobaan.

Ada dua alasan untuk pengacakan yaitu (Buxton, 2007). :

- a. Mengurangi risiko sumber variasi yang tidak terduga memengaruhi estimasi efek
- b. Membantu memenuhi asumsi metode statistik yang digunakan dalam menganalisis data eksperimental.

Simplex Lattice Design merupakan salah satu metode yang ada pada design expert untuk mengetahui profil efek campuran terhadap suatu parameter yang optimal (Ogbonna, 2017). Metode ini menggunakan prinsip adanya dua variabel/ faktor A dan B yang kemudian di kombinasikan dan diamati respon yang didapat. Metode ini dapat memastikan distribusi poin desain dan memiliki kinerja yang baik dalam mengevaluasi efek dari faktor-faktor penyusun pada respon yang diinginkan (Shi, 2015).

#### 2.1.5.1 Simplex Lattice Design

Ada sejumlah metode untuk optimasi eksperimental dalam *Design Expert* (Pierlot, 2008). *Simplex lattice design* merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk optimasi formulasi dari *Design Expert*. Keuntungan dari metode

ini yaitu praktis dan cepat karena merupakan penentuan formula dengan coba-coba (*trial and error*) (Husnani, 2017).

Nilai-nilai variabel desain, dalam setiap percobaan berjumlah hingga 1 (100%), sehingga jika nilai variabel desain semakin mendekati 1 maka nilainya akan semakin baik (Scheffe, 1963). Simplex Lattice Design merupakan metode yang memungkinkan untuk menghitung berbagai model matematika, dalam bentuk polinomial dapat digunakan untuk menggambarkan efek campuran (Feldhstein, 2018).

Metode *simplex lattice design* biasanya menggunakan dua variabel bebas yaitu komponen A dan komponen B memiliki persamaan sebagai berikut:

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B) \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

Y = Respon (hasil percobaan)

A, B = Jumlah kedua komponen  $(A) + (B) = 1$

a, b, ab = Koefisien yang diperoleh dari hasil percobaan

Sehingga untuk menggunakan penerapan 2 komponen biasanya didapatkan minimal dengan 3 percobaan dengan perbandingan skala (Kurniawan, D. W, 2009).

## 2.2 Landasan Teori

Ranitidin adalah obat golongan antagonis reseptor H<sub>2</sub>. Yang biasa digunakan untuk mengatasi masalah asam lambung, ulkus peptikum, refluks esofagus, borok dan tukak. Namun, ranitidine memiliki waktu paruh yang cukup singkat yaitu sekitar 2-3jam saja dan memiliki bioavailabilitas sekita 50% sehingga akan terjadi peningkatan frekuensi pemakaian maka dari itu untuk memperbaiki absorpsi dan memperpanjang waktu paruh obat dilakukan pengembangan ranitidin dalam bentuk *floating tablet*.

*Floating tablet* bertujuan untuk memperlama waktu tinggal obat di dalam lambung sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Floating tablet merupakan sistem yang dirancang agar obat memiliki kepadatan yang lebih rendah dibandingkan dengan cairan lambung sehingga obat dapat mengapung di

lambung. Sistem ini dibuat dengan mengkombinasikan polimer. HPMC dan Carbopol merupakan polimer yang baik untuk dikombinasikan karena dapat mengembang jika didalam air.

Optimasi formula dilakukan dengan metode *Simplex Lattice Design* dalam *software Design Expert*. Metode *Simplex Lattice Design* merupakan metode dengan pendekatan model matematika yang biasanya menggunakan 2 variabel bebas. Metode ini ditujukan agar percobaan yang didapat optimal serta dapat meningkatkan efisiensi dan kualitas penelitian.

### 2.3 Hipotesis

1. Metode *Simplex Lattice Design* dapat digunakan untuk menentukan formula optimal polimer HPMC dan *carbopol* pada *floating tablet* ranitidin serta hasil dari formula optimal yang didapatkan memiliki karakteristik yang baik.
2. H<sub>0</sub> : tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari nilai hasil uji *floatinglag time* berdasarkan variasi kombinasi polimer HPMC dan *carbopol*.  
H<sub>1</sub> : terdapat perbedaan yang signifikan dari nilai hasil uji *floating lag time* berdasarkan variasi kombinasi polimer HPMC dan *carbopol*.
3. H<sub>0</sub> : tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari nilai hasil uji disolusi berdasarkan variasi kombinasi polimer HPMC dan *carbopol*.  
H<sub>1</sub> : terdapat perbedaan yang signifikan dari nilai hasil uji disolusi berdasarkan variasi kombinasi polimer HPMC dan *carbopol*.