

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rute pemberian obat secara oral merupakan rute yang paling umum digunakan karena memiliki biaya yang murah dan lebih mudah untuk diberikan dengan tingkat kepatuhan pasien yang tinggi. Lebih dari 50% sistem penghantaran obat yang ada di pasaran merupakan sistem penghantaran oral. Namun, kebanyakan rute pemberian secara oral memiliki beberapa keterbatasan fisiologi, seperti keterbatasan waktu tinggal dan retensi obat di dalam gastrointestinal (GI). Keterbatasan-keterbatasan tersebut dapat mengurangi efikasi dari dosis yang telah diberikan (Arunkumar *et al.*, 2008; Jain *et al.*, 2010).

Sistem penghantaran obat terkontrol yang diberikan melalui rute oral telah digunakan secara luas karena dapat meningkatkan efek terapeutik obat dengan adanya kontrol lokasi serta laju pelepasan obat. Sistem ini memiliki beberapa keuntungan seperti konsentrasi terapeutik obat di dalam darah dapat terpantau, meningkatkan durasi aktivitas obat yang memiliki waktu paruh pendek, dan mengurangi fluktuasi kadar obat setelah diberikan dosis ganda. Selain itu sistem penghantaran obat terkontrol yang diberikan melalui rute oral juga dapat mengurangi jumlah total obat yang diberikan dan jumlah obat yang terbuang, meningkatkan kepatuhan pasien, mengoptimalkan terapi, dan mengurangi efek samping (Narang, 2011; Meka *et al.*, 2015).

Salah satu sistem penghantaran obat terkontrol yang diberikan melalui rute oral adalah *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). Sistem ini memungkinkan untuk menahan obat lebih lama di dalam lambung dengan pelepasan obat yang terkontrol sehingga waktu tinggal obat menjadi lebih panjang dan bioavailabilitas obat menjadi lebih meningkat. *Floating drug delivery system* (FDDS) merupakan salah satu pendekatan GRDDS yang bekerja dengan cara membuat obat terapung di dalam lambung pada kurun waktu yang cukup lama tanpa mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung (Weh *et al.*, 2014; Ahmed *et al.*, 2014; Arunkumar *et al.*, 2008).

Sediaan dalam bentuk FDDS dapat memberikan keuntungan berupa meminimalisasi fluktuasi konsentrasi obat di dalam darah, meningkatkan bioavailabilitas dan efikasi obat yang bekerja secara lokal pada daerah lambung melalui tersedianya pelepasan obat dengan konsentrasi yang tinggi, meningkatkan efisiensi terapeutik, dan memungkinkan untuk mengurangi dosis yang digunakan (Weh *et al.*, 2014; Ahmed *et al.*, 2014; Arunkumar *et al.*, 2008). FDDS ini merupakan pendekatan GRDSS yang paling efisien jika dibandingkan dengan yang lain karena lebih mudah dalam formulasi dan pembuatan, lebih hemat waktu dan biaya, tidak dipengaruhi oleh kecepatan pergantian musin, serta dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Prajapati *et al.*, 2013).

FDDS dapat dibuat dalam berbagai macam bentuk sediaan seperti tablet, kapsul, *bead*, dan pil. Kapsul merupakan salah satu bentuk sediaan yang umum digunakan karena berbentuk menarik dan praktis serta dapat menutupi rasa dan bau obat yang tidak enak dengan adanya cangkang yang tidak berasa. Kapsul juga mudah untuk ditelan dan proses pengisiannya

dapat dilakukan secara manual (Syamsuni, 2006). Dalam hal *floating*, kapsul dapat langsung terapung tanpa adanya proses *lag time* karena adanya udara yang terperangkap di dalam cangkang kapsul membuat densitas kapsul menjadi lebih ringan jika dibandingkan dengan air (Macleod, 2003). Sediaan kapsul FDDS akan mengapung lebih lama karena densitasnya berkurang akibat polimer yang mengembang (Ali *et al.*, 2006).

FDDS dapat diformulasikan dengan menggunakan polimer sintesis, polimer alami, atau kombinasi antara keduanya. Salah satu polimer alami yang dapat digunakan dalam pembuatan FDDS adalah pektin. Keuntungan penggunaan pektin sebagai polimer alami adalah bersifat *biodegradable*, *biocompatible*, tidak toksik, biaya yang dikeluarkan lebih murah, proses pengolahannya lebih ramah lingkungan, dan lebih dapat ditoleransi oleh pasien (Kumar *et al.*, 2012). Pektin dapat segera membentuk larutan viskos dan gel ketika kontak dengan air sehingga dapat menghambat pelepasan obat. Pada pembuatan sediaan lepas lambat pektin biasa ditambahkan sebagai sistem *bioerodible* monolitik, sistem matriks hidrogel, dan pengikat (Sriamornsak, 2003).

Berdasarkan mekanisme terapung terdapat dua teknologi berbeda yang digunakan dalam mengembangkan FDDS yaitu FDSS *effervescent* dan FDDS *non effervescent*. Pektin merupakan polimer dengan kemampuan mengembang yang tidak terlalu tinggi sehingga perlu dibuat dalam bentuk FDDS *effervescent*. FDDS *effervescent* diformulasikan dengan komponen *gas generating agent*. Ketika kontak dengan cairan lambung FDDS *effervescent* dapat mengeluarkan gas CO₂ secara bebas dari bentuk sediaan karena adanya reaksi antara *gas generating agent* dengan asam

lambung. Gas tersebut kemudian akan terjebak dalam celah gel hidrokoloid yang mengakibatkan berkurangnya densitas sehingga kapsul dapat mengapung lebih lama di dalam cairan lambung (Weh *et al.*, 2014).

Ranitidin merupakan antagonis reseptor histamin 2 (H₂) yang digunakan secara luas untuk mengatasi ulser aktif di usus halus, ulser di lambung, sindrom Zollinger-Ellison, *gastroesophageal reflux disease* (GERD), dan erosi esofagitis. Ranitidin tergolong dalam obat *Biopharmaceutical classification system* (BCS) kelas III yang memiliki tingkat kelarutan tinggi dengan permeabilitas yang rendah. Mekanisme utama dari absorpsi ranitidin adalah difusi pasif paraseluler. Penelitian secara *in vitro* dan non-klinis menunjukkan bahwa ranitidin merupakan substrat dari P-glikoprotein (P-gp) (Kortejarvi *et al.*, 2005). Ranitidin memiliki waktu paruh yang pendek yaitu antara 2,5-3 jam, diabsorpsi di sebagian kecil usus halus, dan hanya memiliki bioavailabilitas absolut sebesar 50%-60%. Dosis konvensional ranitidin 150 mg dapat menghambat sekresi asam lambung hingga mencapai lima jam, namun tidak dapat mencapai sepuluh jam (Jain *et al.*, 2010; Trivedi *et al.*, 2011).

Pada pengobatan erosi esofagitis dosis terapi efektif ranitidin adalah 150 mg empat kali sehari, sedangkan pemberian dosis alternatif 300 mg dapat mengakibatkan fluktuasi kadar obat di dalam darah (Kortejarvi *et al.*, 2005; Jain *et al.*, 2010; Trivedi *et al.*, 2011). Terlalu seringnya waktu pemberian obat dapat mengakibatkan tingkat kepatuhan pasien menjadi rendah. Sehingga ranitidin ini merupakan kandidat yang sesuai untuk dikembangkan menjadi bentuk sediaan lepas lambat dengan target pelepasan hingga 12 jam agar dapat digunakan cukup 2 kali sehari.

Formulasi tradisional sediaan lepas lambat kebanyakan melepaskan obat di dalam kolon, sedangkan ranitidin juga mengalami metabolisme di dalam kolon sehingga formulasi tradisional sediaan lepas lambat ranitidin kurang sesuai dan kemungkinan tidak berhasil karena dapat mengakibatkan bioavailabilitasnya semakin lebih rendah. Formulasi GRDDS dalam bentuk FDDS dapat meningkatkan waktu tinggal ranitidin di dalam lambung dan membantu pelepasan obat secara berkelanjutan sebelum dapat mencapai jendela absorpsi sehingga bioavailabilitas obat menjadi optimal (Jain *et al.*, 2010).

Titik kritis dari pembuatan FDDS terdapat pada matriks yang digunakan, jumlah matriks yang digunakan sebagai *swelling agent* dapat mempengaruhi waktu tinggal dan penundaan pelepasan obat di dalam lambung. Oleh karena itu, perlu dilakukan suatu penelitian untuk mengetahui pengaruh perbedaan konsentrasi pektin sebagai matriks dalam pembuatan kapsul FDDS *effervescent* dengan bahan aktif ranitidin terhadap profil pelepasan obat kapsul yang dihasilkan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh konsentrasi pektin sebagai matriks terhadap profil pelepasan obat kapsul FDDS *effervescent* ranitidin?

1.3 Tujuan

Mengetahui pengaruh konsentrasi pektin sebagai matriks terhadap profil pelepasan obat kapsul FDDS *effervescent* ranitidin..

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Memberikan pengetahuan mengenai pengaruh konsentrasi pektin sebagai matriks dalam pembuatan kapsul FDDS *effervescent* ranitidin.
2. Sebagai salah satu aplikasi disiplin ilmu bidang farmasetika dalam menerapkan pembuatan sistem penghantaran obat terkontrol yang diberikan melalui rute oral.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dihasilkan kapsul FDDS *effervescent* ranitidin sebagai sediaan dengan sistem penghantaran obat terkontrol yang kecepatan pelepasan obatnya dapat diprediksi dan berlangsung secara berkelanjutan sehingga bioavailabilitas obat menjadi optimum.

