

FORMULASI DAN EVALUASI TABLET FLOATING NON EFFERVESCENT RANITIDIN HCL MENGGUNAKAN AMILUM SINGKONG FULLY PREGELATINIZED

C.I.S. Arisanti, I.G.N.J.A. Prasetia, N.P.P.A. Dewi, I.M.A.G. Wirasuta

Jurusan Farmasi, FMIPA Universitas Udayana, Bukit Jimbaran, Bali- 82121

E-mail : cokorda_arisanti@yahoo.com

ABSTRAK

Ranitidin hidroklorida (HCl) merupakan inhibitor *reversible*, kompetitif dari reseptor histamin H₂ yang secara farmakologi digunakan dalam terapi tukak lambung. Obat ini memiliki waktu paruh yang singkat, ketersediaan hayati absolut hanya 50% dan sebagian besar diabsorpsi pada usus halus bagian atas. Oleh sebab itu, laju pelepasan obat ranitidin HCl perlu diturunkan dengan melakukan formulasi tablet lepas lambat dengan sistem *non effervescent floating*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* terhadap karakteristik tablet *floating non effervescent* ranitidine HCl. Amilum singkong *fully pregelatinized* digunakan sebagai eksipien tablet *floating non effervescent* ranitidin HCl dengan variasi konsentrasi 10, 15, dan 20%. Tablet yang diperoleh kemudian diuji sifat fisiknya, keseragaman kandungan serta karakteristik *floating*. Data yang diperoleh diuji statistik dengan uji non parametrik menggunakan *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan amilum singkong *fully pregelatinized* menghasilkan tablet dengan daya mengembang yang lebih rendah. Peningkatan konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* memberikan pengaruh yang tidak signifikan terhadap keseragaman kandungan namun berpengaruh signifikan terhadap kekerasan, kerapuhan, daya mengembang dan waktu mengapung tablet *floating non effervescent* ranitidin HCl.

Kata kunci : ranitidin HCl, tablet non effervescent floating, amilum singkong fullypregelatinized

ABSTRACT

Ranitidine hydrochloride (HCl) is an H₂-receptor antagonist used in the treatment of gastric ulceration. The oral bioavailability of this drug is 50%, the half-life of elimination phase is 1.7-2.1 hours and absorbed from the upper part of gastrointestinal tract. Hence, there is need to develop a sustained release dosage form to improve the bioavailability of ranitidine HCl. The purpose of this research was to know the influence of the various concentration of fully pregelatinized cassava starch towards characteristic of floating drug delivery system. Fully pregelatinized cassava starch was used as excipient in ranitidine hydrochloride floating tablet with various concentrations such as 10, 15, and 20%. Physical characteristic, uniformity of content and floating characteristic were done. The obtained data was statistically tested with a non-parametric test with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney with 95% confidence interval. The result showed that fully pregelatinized cassava starch inhibited expanding ability of the tablet. Enhancement of fully pregelatinized cassava starch concentration influenced the hardness, friability, swelling ability dan floating lag time of ranitidine HCl tablet significantly

Kata kunci : ranitidinHCl, tablet non effervescent floating, fullypregelatinized cassava starch

PENDAHULUAN

Absorpsi obat pada saluran pencernaan dibatasi oleh keadaan fisiologis serta sifat fisikokimia komponen yang terkandung di dalamnya [1]. Di lain sisi, penghantaran obat yang efisien diperoleh jika sediaan yang diberikan mampu melepaskan zat aktif yang dikandungnya pada waktu tertentu dan dapat mencapai sisi aktifnya. Salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk memperoleh profil pelepasan obat yang diperpanjang dengan kecepatan yang terkontrol adalah *Gastroretentive drug delivery system* (GDDS). Sistem GDDS ini diketahui mampu melepaskan zat aktif secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama sehingga ketersediaan hayati obat akan meningkat [2].

Salah satu sistem yang termasuk ke dalam GDDS adalah *floating drug delivery system* (FDDS). FDDS adalah sistem yang memiliki kerapatan bulk yang lebih rendah dibandingkan cairan lambung sehingga mampu mengapung dan lebih lama tinggal di dalam lambung [2]. Ketika sistem ini mengapung di dalam lambung, zat aktif yang terkandung di dalam sistem akan dilepaskan perlahan dengan kecepatan yang terkontrol. Oleh sebab sistem FDDS ini menghasilkan *gastric residence time* (GRT) yang lebih lama dan mampu mencegah fluktuasi konsentrasi obat di dalam plasma [3].

Ranitidin HCl merupakan antagonis histamin H₂ yang digunakan sebagai terapi tukak lambung dan tukak duodenum serta *Zollinger-Ellison syndrome* [4]. Diketahui waktu paruh ranitidin HCl yaitu 1,7 – 2,1 jam [5,6]. Waktu paro yang pendek ini menyebabkan kemampuan ranitidin untuk menghambat sekresi asam lambung hanya sampai 5 jam. Untuk memperpanjang efek dari ranitidin HCl, perlu dikembangkan tablet ranitidin HCl dengan sistem FDDS.

Dalam sistem FDDS *non effervescent* umumnya digunakan polimer yang dapat membentuk gel dan memiliki kemampuan mengembang yang tinggi jika kontak dengan cairan tubuh [2]. Salah satu polimer yang memiliki sifat ini adalah amilum. Amilum singkong yang dipregelatinasi pada suhu 100°C menghasilkan tablet dengan waktu hancur yang sangat lama yaitu lebih dari 8 jam [7, 8]. Selain itu, amilum termodifikasi *fully pregelatinized* juga memiliki kemampuan mengembang yang lebih baik dan mampu mengendalikan pelepasan dari zat aktifnya [9]. Berdasarkan hal tersebut, amilum singkong *fully pregelatinized* potensial dikembangkan sebagai eksipien sediaan FDDS. Adapun tujuan penelitian ini adalah mengetahui variasi konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* terhadap karakteristik tablet *floating non effervescent* ranitidine HCl.

METODOLOGI

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah singkong yang diperoleh dari Desa Sanggulan, Kecamatan Kediri, Kabupaten Tabanan, ranitidin hidroklorida, *low-substituted hydroxypropyl cellulose* (HPC LH-21), Avicel PH 102, magnesium stearat, dan talk.

Amilum singkong disuspensikan dengan *aquadest* perbandingan 1:1 (b/v) dan diaduk selama 10 menit. Suspensi tersebut selanjutnya dipanaskan di atas *waterbath* pada

suhu 100° C selama 10 menit sampai diperoleh massa kental. Massa tersebut kemudian dikeringkan dengan oven (Binder) suhu 50°C selama 48 jam. Amilum kering kemudian diayak dengan ayakan no. 20 [10].

Ranitidin HCl, amilum singkong *fully pregelatinized*, *low-substituted hydroxypropyl cellulose*, Avicel PH 102 dicampur selama 15 menit. Campuran kemudian ditambahkan magnesium stearat dan talk dan diaduk sampai homogen. Untuk memperoleh tablet, dilakukan mengempaan campuran menggunakan mesin tablet (*single punch* model UK FA-ITB-CIT 1.0 SB)

Uji Organoleptis

Diamati penampilan fisik dari tablet meliputi rasa, bau dan warna tablet yang dihasilkan.

Uji Kekerasan

Diambil 10 tablet diambil secara acak, kemudian diuji kekerasannya satu persatu yang diletakkan pada landasan mesin uji kekerasan ((ErwekaTipe TBH 225).

Uji Kerapuhan

Tablet yang akan diuji dibersihkan terlebih dahulu. Selanjutnya, tablet ditimbang dengan seksama (W₀). Kemudian, seluruh tablet dimasukkan ke dalam alat uji kerapuhan (ErwekaTipe TA/TR 120) dan alat dijalankan selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah selesai, lalu tablet dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali dengan seksama (W). Persen kerapuhan dihitung menggunakan persamaan

$$\%F = 100 \left(1 - \frac{W_0}{W} \right) \dots\dots\dots (1)$$

Uji Keseragaman Kandungan

Diambil satu tablet secara random kemudian ditimbang satu tablet dengan teliti, kemudian digerus hingga halus. Ditimbang seksama serbuk yang setara dengan 20 mg ranitidin HCl. Serta dilarutkan dalam HCl 0,1 N sehingga didapatkan larutan dengan kadar ranitidin HCl 10,0 ppm. Dihitung kadar ranitidin HCl menggunakan kurva baku ranitidin HCl.

Uji Daya Mengembang (*Swelling Test*)

Uji ini dilakukan dengan cara menimbang berat awal tablet (W₁) kemudian tablet tersebut dimasukkan ke dalam larutan 100 mL HCl 0,1 N pH 1,2 pada 37°C. Pengamatan dilakukan setiap 1 jam selama 8 jam. Berat setelah mengembang dinyatakan sebagai W₂. Daya mengembang dihitung dengan rumus berikut :

$$S = \frac{W_2 - W_1}{W_1} \times 100 \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan :

S = Dayamengembang (%)

W₁ = berat tablet sebelummengembang

W2 = berat tablet setelah mengembang

Uji Keterapungan In Vitro

Uji keterapungan in vitro ditentukan dari *floating lag time*. Sebuah tablet dimasukkan ke dalam gelas beaker yang mengandung 100 ml asam klorida 0,1 N pH 1,2 pada suhu 37°C. Waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk berada di permukaan dan mengapung dinyatakan sebagai *floating lag time* [11].

Analisis Data

Hasil pengujian kekerasan tablet, kerapuhan tablet, keseragaman kandungan, karakteristik *floating* serta profil disolusi dianalisis secara statistik menggunakan software SPSS for windows 17.0 dengan metode non parametric *Kruskal-Wallis* dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian untuk mengembangkan tablet ranitidine HCl yang memiliki kemampuan mengapung secara in vitro dengan menggunakan sistem *Gastroretentive drug delivery system* (GDDS). Untuk menghasilkan tablet yang mampu bertahan dalam jangka waktu yang lama, digunakan amilum singkong *fully pregelatinized* yang mampu membentuk gel jika kontak dengan cairan lambung. Adapun formula tablet dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula tablet *floating non effervescent* ranitidin HCl

No	Bahan	Formula (% b/b)			
		Kontrol	F1	F2	F3
1.	Ranitidin HCl	30	30	30	30
2.	Amilum singkong <i>fully pregelatinized</i>	0	10	15	20
3.	<i>Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose</i>	25	25	25	25
4.	Magnesium stearat	1	1	1	1
5.	Talk	2	2	2	2
6.	Avicel PH 102	42	32	27	22

Pemeriksaan kualitas fisik dari tablet yang dihasilkan dilakukan dengan melakukan pengujian terhadap organoleptis, kekerasan, kerapuhan dan keseragaman kandungan zat aktif di dalam tablet (Tabel 2.) Pada uji organoleptik tablet yang meliputi pemeriksaan warna, bau, dan bentuk tablet didapatkan hasil yang tidak berbeda.

Pada pengujian kekerasan tablet, semua formula telah memenuhi persyaratan karena memiliki kekerasan tablet pada rentang 4-8 Kg [13]. Formula 3 memiliki kekerasan yang paling besar dibandingkan formula lainnya. Semakin besar jumlah

amilum singkong *fully pregelatinized* yang ditambahkan ke dalam formula maka tablet yang dihasilkan semakin keras. Dari hasil pengujian pada Tabel 2 menunjukkan bahwa formula 3 memiliki kekerasan yang paling tinggi. Berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan bahwa variasi konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* berpengaruh signifikan terhadap kekerasan tablet ($P < 0,05$). Proses *fully pregelatinized* menyebabkan pecahnya granul amilum yang menyebabkan keluarnya amilopektin dimana komponen inilah yang berperan sebagai pengikat. Adanya komponen amilopektin menyebabkan ikatan antar partikel menjadi semakin kuat sehingga tablet yang dihasilkan akan memiliki kekerasan yang semakin tinggi [9].

Uji kerapuhan menunjukkan kekuatan ikatan partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet yang ditandai sebagai massa partikel yang terlepas dari tablet. Dari hasil pemeriksaan kerapuhan, semua formula telah memenuhi persyaratan dimana menunjukkan kerapuhan dibawah 1% [13]. Hasil penelitian yang dapat dilihat dari Tabel 2 menunjukkan bahwa formula 3 memiliki nilai kerapuhan yang paling rendah. Berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan bahwa variasi konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* berpengaruh signifikan terhadap kerapuhan tablet ($P < 0,05$). Besarnya jumlah komponen pengikat pada amilum yaitu amilopektin pada formula 3, mencegah pelepasan partikel-partikel kecil tablet

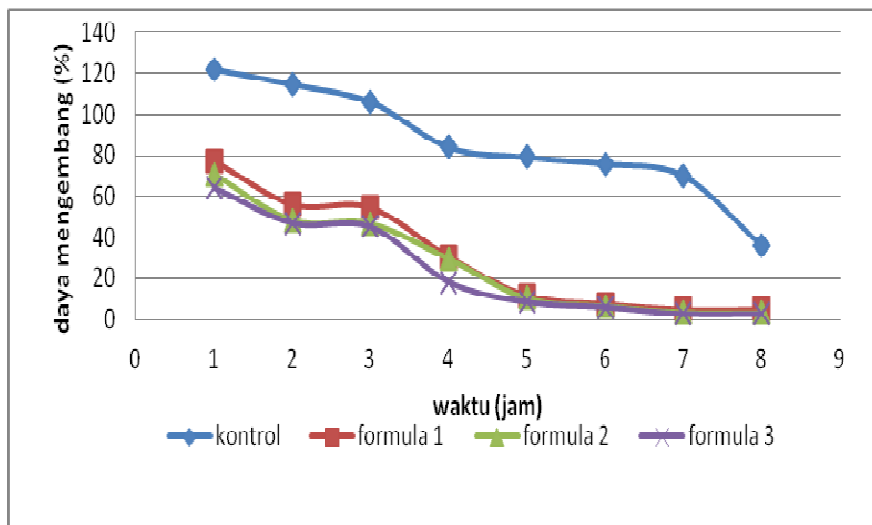
Uji keseragaman kandungan dilakukan untuk menjamin sediaan tersebut mengandung obat dalam jumlah yang sesuai dengan yang tertera pada etiket dan akan memberikan efek terapeutik yang diinginkan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh formula memenuhi persyaratan yaitu, tablet mengandung ranitidin HCl tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 % [12]. Berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan bahwa variasi konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* tidak berpengaruh signifikan terhadap keseragaman kandungan tablet ($P > 0,05$).

Tabel 2. Hasil uji sifat fisik tablet *floating non effervescent* ranitidin HCl dengan amilum singkong *fully pregelatinized* sebagai matrik

Uji sifat fisik tablet	Hasil			
	Kontrol	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Uji organoleptik	Berwarna putih, tidak berbau, berbentuk bulat, cembung, dan tidak terdapat <i>capping</i>	Berwarna putih, tidak berbau, berbentuk bulat, cembung, dan tidak terdapat <i>capping</i>	Berwarna putih, tidak berbau, berbentuk bulat, cembung, dan tidak terdapat <i>capping</i>	Berwarna putih, tidak berbau, berbentuk bulat, cembung, dan tidak terdapat <i>capping</i>
Ujikekerasan	4,68 ± 0,36	4,95 ± 0,62	5,71 ± 0,82	6,30 ± 0,69

(kg)				
Ujikerapuhan (%)	0,23 ±0,06	0,17 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,08 ± 0,02
Keseragaman kandungan (%)	98,42±0,88	99,03±0,71	98,97±0,61	99,29±0,60

Uji daya mengembang bertujuan untuk mengetahui persentase pengembangan sediaan dalam medium asam lambung. Hasil pengujian yang diperoleh ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Daya mengembang tablet ranitidin HCl

Pada Gambar 1 menunjukkan bahwa pada jam ke-1 formula 3 memiliki daya mengembang yang paling rendah dibandingkan formula lainnya. Berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan bahwa variasi konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* berpengaruh signifikan terhadap daya mengembang tablet ($P < 0,05$). Peningkatan konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* menyebabkan kandungan amilopektin di dalam tablet semakin besar dan kemampuan pembentukan gel semakin tinggi sehingga menghambat pengembangan tablet saat kontak dengan medium HCl. Hasil yang diperoleh dalam penelitian ini didukung oleh penelitian Adlina (2008) yang menggunakan pregelatinisasi amilum singkong propionat sebagai eksipien. Semakin besar konsentrasi amilum, maka daya mengembang menjadi lebih rendah [16].



Gambar 2. Uji keterapungan formula kontrol (A), formula 1 (B), formula 2 (C) dan formula 3 (D)

Uji keterapungan bertujuan untuk mengetahui lamanya sediaan tablet dapat mengapung dalam cairan lambung. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa formula kontrol memiliki *floating lag time* yang paling cepat ($7,30 \pm 0,58$ menit) dibandingkan dengan formula 1 ($20,30 \pm 0,58$ menit) sedangkan pada formula 2 dan 3 tablet tidak mampu untuk mengapung (Gambar 2). Berdasarkan hasil uji statistik menunjukkan bahwa variasi konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* berpengaruh signifikan terhadap keterapungan tablet ($P < 0,05$). Semakin tinggi konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized*, semakin banyak jumlah amilopektin, daya mengembangnya semakin rendah sehingga tablet tidak segera terangkat ke permukaan medium. Hal ini sesuai dengan penelitian Adlina (2008) yang menyatakan bahwa semakin besar konsentrasi amilum maka waktu yang dibutuhkan untuk mengapung menjadi semakin lama [16].

KESIMPULAN

Penambahan amilum singkong *fully pregelatinized* memberikan pengaruh yang signifikan terhadap karakteristik *floating* yang menyebabkan daya mengembang menjadi lebih rendah dan waktu awal mengapung menjadi lebih lama. Peningkatan konsentrasi amilum singkong *fully pregelatinized* memberikan pengaruh yang tidak

signifikan terhadap keseragaman kandungan namun berpengaruh signifikan terhadap kekerasan, kerapuhan, daya mengembang dan waktu mengapung tablet *floating non effervescent* ranitidin HCl.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] J. Hirtz. "The GIT absorption of drug in man: a review of current concepts and methods of investigation". *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 19, pp. 77S-85S. 1985
- [2] A.J. Moes. "Gastro retentive dosage forms". *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, Vol. 10, pp. 143-195. 1993
- [3] N. Sharma, D. Agarwal, M. Gupta and M.A. Khinchi. "comprehensive Review on Floating Drug Delivery System" *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2011;2:428-441. *International Journal Research Pharmaceutical Biomedical Science*, Vol. 2, pp. 428-441. 2011.
- [4] S. Sweetman. *Martindale: The complete drug reference*. Pharmaceutical Press. London UK. 2004
- [5] K. Bogoes, G.T. Dixon, P. Fowler, W.N. Jenner, J.G. Maconochie, L.E. Martin, B.A. Willoughby. "Pharmaco kinetics and bioavailability of ranitidin human". *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 73, pp. 275P-276P. 1980.
- [6] D.C. Garg, D.J. Weidler, N. Baltodano, F.N. Eshelman. "Pharmacokinetics of ranitidine , a new histamin H-2-receptor blocker". *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 29, pp. 247-248. 1981
- [7] Lizzaba. *Penggunaan Pati Singkong Terpregelatinasi yang Dibuat dari Air 55 % pada suhu 100° C dalam tablet Piridoksin Hidroklorida Cetak Langsung (Skripsi)*. Jakarta : Universitas Indonesia. 1999
- [8] N. Rustiana. *Kombinasi antara Pati Singkong Terpregelatinasi dan Pati Singkong Sebagai Bahan Penolong Tablet Parasetamol Cetak Langsung (Skripsi)*. Jakarta: Universitas Indonesia. 1999
- [9] H.A. Yusuf, D. Radjaram, Setyawan. "Modifikasi Pati Singkong Pregelatin sebagai Bahan Pembawa Cetak Langsung". *Jurnal Penelitian Media Eksakta* Vol. 7 (1). pp: 31-47. 2008
- [10] L.K. Sari. *Pengaruh Rasio Amilum:Air dan Suhu Pemanasan terhadap Sifat Fisik Amilum Singkong Pregelatin yang Ditujukan Sebagai Eksipien Tablet (Skripsi)*. Bukit Jimbaran: Universitas Udayana. 2011
- [11] M. Rosa, H. Zia, T. Rhodes. "Dosing and testing invitro of bioadhesive and floating drug delivery System for oral application" *International Journal of Pharmaceutical*. Vol. 105, pp. 105: 65-70. 1994
- [12] Depkes RI. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. pp : 107-108.
- [13] L. Lachman, H. A. Lieberman dan J. L. Kanig. 2008. Edisi Ketiga. Jakarta: UI Press. pp : 678-685; 893-896; 943.

- [14]H.C. Ansel. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. EdisiKeempat. Jakarta : UI-Press. 2005. pp : 202-204, 259
- [15]N. Kaliyan. Desification of Biomass. United States : ProQuest LLC. 2008. p. 80.
- [16]F.D. Adlina. Kombinasi Prigelatinisasi Pati Singkong Propionat dan Hidroksipropil Metil selulosa sebagai Matriks Tablet Mengapung (Skripsi). Depok : Universitas Indonesia. 2008