

**FORMULASI TABLET RANITIDIN HIDROKLORIDA
MENGUNAKAN KITOSAN DARI LIMBAH UDANG**

TESIS

OLEH:

WIDYASTUTI
06213011



**PROGRAM STUDI FARMASI
PASCA SARJANA UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2009**

Formulasi Tablet Ranitidin Hidroklorida Menggunakan Kitosan dari Limbah Udang

Oleh: Widyastuti

(Di bawah bimbingan Muslim Suardi dan Deddi Prima Putra)

RINGKASAN

Ranitidin hidroklorida termasuk obat yang disarankan penggunaannya pada pasien yang mengalami tukak lambung. Sejak diperkenalkan pada tahun 1981, ranitidin banyak digunakan karena efek sampingnya yang lebih kecil. Sediaan ranitidin ada yang berupa kapsul, tablet, tablet buih dan injeksi. Serta ada pula yang dikombinasi dengan obat lain (Anonim, 2005^a). Karena sifat ranitidin hidroklorida yang tidak tahan terhadap panas dan lembab menyebabkan pada proses pencetakan tablet digunakan metoda cetak langsung. Bahan-bahan pengisi untuk formula tablet cetak langsung sangat terbatas. Bahan pengisi yang digunakan untuk pembuatan tablet ranitidin antara lain starch, mikrokristal selulosa dan laktosa (Kortejärvi *et.al*, 2005).

Kitosan merupakan suatu kopolimer polisakarida yang dapat digunakan sebagai eksipien potensial dalam formulasi farmasetik. Dalam sediaan farmasi kitosan digunakan sebagai bahan pengisi, penyalut tablet, bahan penghancur dan bahan pengikat tablet (Marczyński & Bodek, 2007). Kitosan adalah produk alamiah yang merupakan derivat kitin, sejenis polisakarida yang ditemukan pada

cangkang hewan laut berkulit keras (*Crustacea*) seperti udang dan kepiting. Limbah kulit udang yang dihasilkan dari proses pembekuan udang, pengalengan udang dan pengolahan kerupuk udang sangat besar sehingga jumlah bagian yang terbuang dan menjadi limbah dari usaha pengolahan udang tersebut sangat tinggi.

Pada penelitian ini dihasilkan kitosan yang berasal dari udang jerbung (*Penaeus merguensis*) dan udang windu (*Penaeus monodon*) sebagai bahan pengisi tablet. Sebagai pembanding digunakan bahan pengisi lain seperti kitosan (Araminta Sidhakarya), Avicel PH 102[®] dan Starch 1500[®]. Bahan pengisi ini digunakan dalam formulasi tablet ranitidin hidroklorida dengan bobot masing-masing tablet 300 mg yang mengandung ranitidin hidroklorida 168 mg.

Sediaan tablet terdiri dari 20 formula, dimana F1 – F3 mengandung bahan pengisi kitosan 100%, F4 mengandung bahan pengisi Avicel PH 102[®] 100% dan F5 mengandung bahan pengisi Starch 1500[®] 100%. F6 – F11 merupakan formula yang mengandung campuran kitosan dengan Avicel PH 102[®] atau Starch 1500[®] dengan perbandingan 75% : 25%. F12 – F17 merupakan formula yang mengandung campuran kitosan dengan Avicel PH 102[®] atau Starch 1500[®] dengan perbandingan 50% : 50%. F18 – F20 merupakan formula yang mengandung campuran kitosan, Avicel PH 102[®] dan Starch 1500[®] sama banyak. Dari tablet yang dihasilkan dilakukan evaluasi tablet meliputi keseragaman bobot, diameter dan tebal tablet, kekerasan, kerenyahan, kadar obat dalam tablet, waktu hancur dan uji disolusi. Persen obat terdisolusi pada menit ke-30 masing-masing formula dibandingkan secara uji statistik ANOVA satu arah dan uji lanjut SNK pada $p < 0,05$.

Bobot tablet yang didapat berkisar $298,9 \pm 0,8$ mg (F4) – $305,4 \pm 5,5$ mg (F1). Tebal tablet berkisar antara $3,226 \pm 0,016$ mm (F20) – $3,848 \pm 0,018$ mm (F2) dan diameter $10,082 \pm 0,011$ mm (F4) – $10,212 \pm 0,010$ mm (F2). Pada uji kekerasan terlihat F1, F2 dan F3 memiliki kekerasan yang lebih rendah (< 4 kg/cm²), sedangkan tablet F4 memiliki kekerasan yang tinggi (> 8 kg/cm²). Kerenyahan tablet dari semua formula berkisar $0,0234\%$ (F9) – $0,4743\%$ (F10). Kadar obat yang terkandung didalam tablet didapatkan $90,49 \pm 1,35\%$ (F2) – $101,82 \pm 2,43\%$ (F18). Waktu hancur berkisar $2,23 \pm 2,13$ menit (F1) – $10,62 \pm 1,16$ menit (F5) kecuali F4 dimana waktu hancurnya $18,75 \pm 2,28$ menit.

Pada uji disolusi didapatkan F4 pada menit ke-45 baru terdisolusi $50,24 \pm 4,45\%$, dari hasil statistik didapatkan bahwa tablet ranitidin hidroklorida pada menit ke-30 menunjukkan F4 berbeda nyata ($p < 0,05$) dengan formula lainnya ($41,96 \pm 4,17\%$). Sedangkan formula lain pada menit ke-30 telah terdisolusi $86,71 \pm 1,34\%$ (F2) – $94,55 \pm 3,63\%$ (F20). Formula tablet yang terbaik didapatkan pada F20 berdasarkan hasil statistik uji disolusi pada menit ke-30.

Dari hasil penelitian, didapatkan bahwa kitosan dapat digunakan sebagai bahan pengisi tablet untuk zat aktif ranitidin hidroklorida dan dengan mengkombinasikannya dengan bahan pengisi lain didapatkan bentuk fisik tablet yang lebih baik.

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tukak peptik atau sering disebut dengan tukak lambung merupakan keadaan di mana kontinuitas mukosa lambung terputus dan meluas sampai ke bawah epitel. Destruksi sawar mukosa lambung ini bisa disebabkan oleh obat seperti aspirin, alkohol, garam empedu dan zat lain. Zat tersebut di atas memungkinkan difusi balik asam klorida dengan akibat kerusakan jaringan. Histamin dikeluarkan, merangsang sekresi asam dan pepsin lebih lanjut dan meningkatkan permeabilitas kapiler terhadap protein (Price & Wilson, 1995).

Salah satu obat untuk mengurangi gejala tukak lambung tersebut adalah antagonis reseptor H_2 . Antagonis H_2 berkompetisi secara reversibel dengan histamin pada reseptor H_2 . Kerja antagonis reseptor H_2 yang paling penting adalah mengurangi sekresi asam lambung, menghambat sekresi asam yang dirangsang oleh histamin, gastrin dan obat-obatan, serta menurunkan keasaman dengan obat-obat antimuskarinik dan antasida. Namun, obat antimuskarinik harus digunakan dalam dosis tinggi sehingga menyebabkan efek samping yang cukup besar. Antasida mengurangi gejala dan dalam dosis tinggi akan mempercepat kesembuhan, namun diperlukan dosis berulang (Katzung, 1997).

Ranitidin menghambat reseptor H_2 secara selektif dan reversibel, sehingga pada pemberian ranitidin, sekresi cairan lambung dihambat. Pengaruh fisiologi ranitidin terhadap reseptor H_2 lainnya tidak begitu penting. Ranitidin mengurangi kadar ion hidrogen dan volume cairan lambung, keadaan ini akan mengakibatkan

perubahan pepsinogen menjadi pepsin juga menurun. Insidens efek samping ranitidin lebih rendah dibandingkan simetidin. Ranitidin lebih baik diberikan daripada simetidin untuk pasien yang mendapat banyak obat, pasien yang tidak tahan efek samping simetidin dan pada pasien usia lanjut. Efek yang penting pada ranitidin adalah efek penghambatannya selama 24 jam. Sekresi asam lambung dihambat 50% bila kadar ranitidin dalam plasma 100 ng/mL. Pemberian ranitidin 300 mg/hari menyebabkan penurunan 70% sekresi asam lambung (Ganiswarna *et.al*, 1995).

Sediaan ranitidin ada yang berupa kapsul, tablet, tablet buih dan injeksi. Serta ada pula yang dikombinasi dengan obat lain (Anonim, 2005^a). Bahan pengisi yang digunakan untuk pembuatan tablet ranitidin antara lain starch, mikrokristal selulosa dan laktosa. Sedangkan bahan pelincir yang digunakan aerosil dan magnesium stearat (Kortejärvi *et.al*, 2005)

Kitosan adalah produk alamiah yang merupakan derivat kitin, sejenis polisakarida yang ditemukan pada cangkang hewan laut berkulit keras (*Crustacea*) seperti udang dan kepiting. Udang adalah komoditas andalan sektor perikanan yang umumnya diekspor dalam bentuk beku. Potensi produksi udang di Indonesia dari tahun ke tahun terus meningkat. Selama ini potensi udang Indonesia rata-rata meningkat sebesar 7,4% per tahun (Firdaus *et.al*, 2006). Limbah kulit udang yang dihasilkan dari proses pembekuan udang, pengalengan udang dan pengolahan kerupuk udang sangat besar. Limbah udang mengandung konstituen utama yang terdiri atas protein, kalsium karbonat, kitin, pigmen dan abu. Kulit udang yang mengandung kitin dan kitosan merupakan limbah yang

mudah didapat dalam jumlah yang banyak, yang selama ini belum dimanfaatkan secara optimal (Marganof, 2003).

Sebagian besar limbah udang berasal dari kulit, kepala dan ekornya. Kulit udang mengandung protein (25 – 40%), kalsium karbonat (45 – 50%) dan kitin (15 – 20%). Tetapi besarnya kandungan komponen tersebut tergantung pada jenis udangnya. Kandungan kitin dalam kulit udang lebih sedikit dibandingkan kandungannya dalam kulit kepiting, tetapi kulit udang lebih mudah didapat dan tersedia dalam jumlah yang banyak sebagai limbah (Focher *et.al*, 1992).

Kitosan mempunyai sifat mukoadesif yang dapat melapisi permukaan mukosa yang dapat mencegah atau memperkecil iritasi pada lambung (Dhawan *et.al*, 2004). Uji mukoadesif *in vivo* menunjukkan bahwa tablet kitosan (18 mg/200g BB) dapat menekan secara bermakna keparahan tukak lambung tikus yang diinduksi dengan etanol dibanding kontrol positif namun tidak berbeda secara bermakna jika dibandingkan dengan tablet sukralfat dosis yang sama (Ben *et.al*, 2008)

Kitosan merupakan suatu kopolimer polisakarida yang dapat digunakan sebagai eksipien potensial dalam formulasi farmasetik. Penggunaan kitosan adalah sebagai bahan pengisi, penyalut tablet, bahan penghancur dan bahan pengikat tablet (Marczyński & Bodek, 2007). Penggunaan kitosan sebagai eksipien dalam formulasi berdasarkan sifat-sifatnya yang biokompatibel dan biodegradabilitasnya yang bagus, tidak beracun, sifat adsorpsi, mudah dimodifikasi secara kimia dan sumber kitosan yang melimpah di alam (Patel *et.al*, 2007).

1.2. Perumusan Masalah

Ranitidin hidroklorida termasuk obat yang disarankan penggunaannya pada pasien yang mengalami tukak lambung. Sejak diperkenalkan pada tahun 1981, ranitidin banyak digunakan dibandingkan dengan simetidin sebagai antagonis reseptor H_2 karena efek sampingnya yang lebih ringan. Karena sifat ranitidin hidroklorida yang tidak tahan terhadap panas dan lembab menyebabkan pada proses pencetakan tablet digunakan metoda cetak langsung. Bahan-bahan pengisi untuk formula tablet cetak langsung sangat terbatas.

Kitosan sebagai zat tambahan yang digunakan berasal dari limbah udang, mudah didapat dan tersedia dalam jumlah yang banyak. Kitosan merupakan suatu kopolimer polisakarida yang dapat digunakan sebagai eksipien potensial dalam formulasi farmasetik. Penggunaan kitosan adalah sebagai bahan pengisi, penyalut tablet, bahan penghancur dan bahan pengikat tablet (Marczyński & Bodek, 2007). Kitosan sebagai bahan pengisi tablet bisa digunakan untuk formula tablet *sustained released* ataupun *immediate released*.

Pada penelitian ini dilihat apakah kitosan yang diperoleh dari limbah udang dapat digunakan dalam formula tablet ranitidin hidroklorida sebagai bahan pengisi tablet untuk cara cetak langsung, sebagai pembanding dilihat formula yang mengandung bahan pengisi tablet seperti Avicel PH 102[®] dan Starch 1500[®] serta produk inovator dan generik.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Isolasi kitosan dari limbah berbagai jenis udang dan kitosan yang beredar di pasaran.
2. Karakterisasi kitosan.
3. Memformulasi tablet ranitidin hidroklorida dengan bahan pengisi kitosan, Avicel PH 102[®] dan Starch 1500[®].
4. Evaluasi tablet ranitidin hidroklorida.

1.4. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan menghasilkan kitosan yang berasal dari limbah berbagai jenis udang yang nantinya digunakan untuk formula tablet ranitidin hidroklorida. Pada hasil akhir dilihat apakah kitosan yang diisolasi dari limbah udang dapat digunakan sebagai bahan pengisi dalam formula tablet ranitidin hidroklorida.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Kitosan yang diperoleh dari isolasi limbah udang jerbung mempunyai rendemen 14,87% dari berat kering dengan nilai derajat deasetilasi 76,09% dan dari isolasi udang windu mempunyai rendemen 13,71% dari berat kering dengan nilai derajat deasetilasi 83,82%.
2. Formula tablet ranitidin hidroklorida yang menggunakan kitosan sebagai pengisi tunggal mempunyai daya kekerasan tablet yang kurang baik dan formula tablet ranitidin hidroklorida yang menggunakan Avicel PH 102[®] sebagai pengisi tunggal mempunyai waktu hancur dan disolusi yang lama.
3. Dari hasil statistik didapatkan bahwa tablet ranitidin hidroklorida pada menit ke-30 menunjukkan F4 berbeda nyata ($p < 0,05$) dengan formula lainnya ($41,96 \pm 4,17\%$). Sedangkan formula lain pada menit ke-30 telah terdisolusi $86,71 \pm 1,34\%$ (F2) – $94,55 \pm 3,63\%$ (F20). Formula tablet yang terbaik didapatkan pada F20 berdasarkan hasil statistik uji disolusi pada menit ke-30.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1989, *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*, MACK Publishing Company, Easton, Pennsylvania.
- Anonim, 2007^a. *USP 30 NF 25*, Volume III, The United States Pharmacopeial Convention.
- Anonim, 2007^b. *USP DI Drug Information For The Health Care Professional*, Volume I, 20th edition. Micromedex.
- Anonim, 2006, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Anonim, 2005^a. *AHFS Drug Information*, American Society of Health- System Pharmacists
- Anonim, 2005^b, Direct compression formulation using Starch 1500[®] with Ranitidine HCl (150 mg) tablets, film coated with Opadry[®] II (85F series), www.colorcon.org
- Anonim, 2004, Shrimp Library, www.KGTgroup.com.
- Anonim, 1995, Farmakope Indonesia, Edisi IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Anonim, 1979, Farmakope Indonesia, Edisi III, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Ansel, H.C. 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Universitas Indonesia Press, Jakarta.
- Banakar, U.V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker. Inc., New York.
- Banarti, S., D. Ariani L & Liana, 2003, Daya antibakteri *chitosan* terhadap *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* dan *Bacillus subtilis*, *Jurnal Obat Bahan Alam*, Vol. 1, No. 2: 6 – 10.
- Basavaiah, K., P. Nagegowda & V. Ramakrishna, 2005, Determination of drug content of pharmaceuticals containing ranitidine by titrimetry and spectrophotometry in non-aqueous medium, *ScienceAsia* 31, 207 – 214.