

## I. PENDAHULUAN

Famotidin merupakan antagonis reseptor H<sub>2</sub> dengan aksi yang mirip dengan simetidin. Secara umum, famotidin digunakan untuk pengobatan tukak lambung, tukak duodenum, sindrom Zollinger-Ellison dan penyakit refluks gastroesofagus. Famotidin menghambat reseptor H<sub>2</sub> secara selektif dan reversibel. Perangsangan reseptor H<sub>2</sub> akan merangsang sekresi asam lambung sehingga pada pemberian famotidin sekresi asam lambung dapat dihambat (McEvoy, 2011). Dibandingkan dengan antagonis reseptor histamin H<sub>2</sub> lainnya, famotidin dilaporkan 7,5 kali lebih poten dibandingkan ranitidin dan 20 kali lebih poten dibandingkan simetidin (Dammann *et al.*, 1983). Famotidin lebih baik dari simetidin karena tidak menimbulkan efek antiandrogenik sehingga tidak mengakibatkan disfungsi seksual (impoten) dan ginekomastia (Katzung *et al.*, 2012).

Famotidin merupakan golongan kelas IV berdasarkan *Biopharmaceutics Classification Sistem* (BCS) dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang juga rendah (Fernandes *et al.*, 2009). Ketersediaan obat dalam darah yang diberikan secara oral seperti famotidin bergantung terutama pada kelarutannya dalam cairan saluran cerna dan permeabilitas obat melewati membran sel saluran cerna. Molekul obat harus berada dalam bentuk terlarut agar dapat ditransportasikan melewati membran biologis (Chivate *et al.*, 2012).

Kelarutan dari suatu obat akan mempengaruhi bioavailabilitas. Obat yang memiliki kelarutan rendah sering menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang rendah. Hal ini terjadi karena buruknya kelarutan obat dalam cairan

gastrointestinal yang menyebabkan bioavailabilitas obat oral yang rendah. Bioavailabilitas dari obat yang kelarutan dalam air rendah sering dibatasi oleh laju disolusi yang dikendalikan oleh luas permukaan yang tersedia untuk terdisolusi. Semakin besar luas permukaan, maka laju disolusi juga akan meningkat (Reddy *et al.*, 2013).

Kelarutan dan laju disolusi merupakan faktor yang menentukan dalam proses absorpsi, terutama untuk sediaan-sediaan oral. Obat-obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air memerlukan usaha untuk meningkatkan kelarutan dan disolusinya. Sejumlah metode telah dikembangkan untuk mengatasi masalah kelarutan dan laju disolusi obat. Metode tersebut seperti pembentukan garam (David *et al.*, 2012), *prodrug*, mikronisasi (Kawabata *et al.*, 2011), kompleksasi siklodekstrin (Borba *et al.*, 2015), misellisasi (Li *et al.*, 2010) dan dispersi padat (Nikghalb *et al.*, 2012).

Dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi dari zat aktif di dalam pembawa inert atau matrik dalam keadaan padat. Dispersi padat adalah salah satu cara yang efektif untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air. Dalam pembuatan sistem dispersi padat ini, sangat penting memahami sifat-sifat fisikokimia obat dan pembawa yang cocok agar dapat meningkatkan laju disolusi obat (Ankit *et al.*, 2014).

Manitol merupakan salah satu pembawa yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat. Manitol termasuk ke dalam kelompok senyawa gula yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi. Selain itu, manitol memiliki toksisitas yang lebih rendah sehingga bisa digunakan sebagai pembawa (*carrier*)

dalam pembuatan dispersi padat. Titik leleh dari manitol yaitu 165-168°C dan terdekomposisi pada suhu di atas 250°C (Nikghalb *et al.*, 2012).

Berbagai cara dapat dilakukan untuk membentuk dispersi padat salah satunya yaitu dengan teknik *co-grinding* menggunakan berbagai pembawa (Runa *et al.*, 2013). *Co-grinding* menyebabkan terjadinya perubahan sifat padatan senyawa obat. Mekanisme peningkatan kelarutannya yaitu pengurangan ukuran partikel, perubahan bentuk kristal menjadi amorf dan pembentukan kompleks yang larut (Zhong *et al.*, 2013). Jika dibandingkan dengan berbagai teknik peningkatan kelarutan lain, teknik *co-grinding* merupakan cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik (Barzegar *et al.*, 2010).

Penelitian yang berkaitan dengan peningkatan kelarutan dan laju disolusi famotidin telah dilakukan seperti pembentukan dispersi padat menggunakan pembawa yang larut air seperti urea, manitol dan sorbitol dengan teknik *kneading* dan penguapan pelarut (Someshwar *et al.*, 2011). Penelitian lain juga menyatakan peningkatan laju disolusi dispersi padat famotidin dengan pembawa polietilenglikol (PEG) 6000 dengan metode pelelehan (Geneidi *et al.*, 2004). Hasil penelitian pembuatan dispersi padat famotidin-PEG 6000 memberikan informasi bahwa laju disolusi sistem dispersi padat famotidin-PEG 6000 mengalami peningkatan satu setengah kali dibandingkan famotidin murni dimana persen zat terdisolusi pada menit ke 60 adalah 89,69% (Geneidi *et al.*, 2004) dan sistem dispersi padat famotidin-manitol dengan metode *kneading* dan pelarutan menunjukkan peningkatan laju disolusi dua kali dibandingkan famotidin murni dengan persen terdisolusi pada menit ke 60 mencapai 85% (Someshwar *et al.*, 2011). Berdasarkan hasil penelitian tersebut terlihat bahwa pembentukan dispersi

padat famotidin dengan berbagai pembawa dapat meningkatkan laju disolusi famotidin dibandingkan senyawa famotidin murni.

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan sistem dispersi padat famotidin dengan manitol sebagai pembawa yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan juga toksisitas rendah, dengan tujuan dapat meningkatkan kelarutan dari famotidin sehingga dapat pula meningkatkan laju disolusinya. Karakterisasi dari dispersi padat yang terbentuk dilakukan dengan analisis *Scanning Electron Microcopy* (SEM), analisis difraksi sinar-X, analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR), analisis ukuran partikel, uji kelarutan dan uji disolusi.

