



hiperasiditas lambung, salah satunya adalah famotidin yang merupakan obat dari golongan antagonis histamin 2 (Siregar & Kumolosari, 2006).

Famotidin adalah antagonis reseptor H-2 yang diindikasikan untuk pengobatan tukak lambung dan duodenum. Reseptor H-2 yang terletak pada sel parietal akan di hambat sehingga menghambat sekresi asam lambung, menekan kadar asam dan volume sekresi lambung (Goodman & Gilman, 1996). Obat ini dilaporkan 7,5 dan 20 kali lebih kuat dalam menekan kadar asam lambung dari ranitidin dan simetidin (Hassan *et al.*, 1990). Selain itu, obat ini sangat selektif dengan masa kerja yang panjang serta lebih baik dari simetidin karena tidak menimbulkan efek antiandrogenik sehingga tidak mengakibatkan disfungsi seksual (impoten) dan ginekomastia (Siswandono & Soekardjo, 1995; Sweetman, 2009).

Efektivitas famotidin dalam menghambat sekresi asam lambung tergolong sangat baik, namun obat ini juga memiliki kelemahan dalam aspek fisikokimianya. Famotidin termasuk senyawa obat golongan kelas IV berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) yang memiliki permeabilitas membran rendah dan kelarutan rendah (Fernandes *et al.*, 2009). Obat yang memiliki kelarutan rendah menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang rendah karena buruknya kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang menyebabkan bioavailabilitas obat oral yang rendah (Reddy *et al.*, 2013). Bioavailabilitas famotidin di dalam tubuh rendah yaitu sekitar 40 sampai 45% (Sweetman, 2009). Pendekatan aspek fisikokimia perlu dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi famotidin, sehingga mampu meningkatkan bioavailabilitas obat famotidin yang rendah.

Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat, di antaranya pembuatan dispersi padat, pembentukan *prodrug*, kompleks inklusi obat dengan pembawa, dan modifikasi senyawa menjadi bentuk garam dan solvat (Zaini *et al.*, 2011). Cara lain juga dapat dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi obat seperti triturasi, *grinding*, *ball milling*, mikronisasi energi fluida, pembentukan garam dan presipitasi (Chivate *et al.*, 2013).

Dispersi padat adalah dispersi zat aktif di dalam pembawa inert atau matriks dalam keadaan padat. Dispersi padat merupakan salah satu cara yang efektif untuk meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air (Ankit *et al.*, 2014). Dispersi padat memiliki banyak kelebihan seperti: dapat mengurangi ukuran partikel, meningkatkan kemampuan keterbasahan zat aktif, meningkatkan porositas obat, mengurangi struktur kristal obat sehingga menjadi bentuk amorf, meningkatkan laju disolusi obat dalam air terutama obat yang sukar larut dalam air, dapat menutupi rasa dari zat obat, dapat mempersiapkan tablet oral dengan disintegrasi cepat dan dapat digunakan untuk mendapatkan distribusi homogen sejumlah kecil obat pada keadaan padat (Mogal, 2012).

Salah satu metode yang menarik dan sederhana dikembangkan untuk meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat yang sukar larut adalah dengan teknik *co-grinding* dengan menggunakan polimer hidrofilik (Garg *et al.*, 2009; Barzegar-Jalali *et al.*, 2010). Mekanisme peningkatan laju disolusinya melalui pengurangan ukuran partikel, perubahan bentuk kristal menjadi amorf, dan pembentukan kompleks yang larut (Zhong *et al.*, 2013). *Co-grinding* dipilih karena

metodanya yang sederhana, ramah lingkungan dan tidak memerlukan pelarut organik (Barzegar-Jalali *et al.*, 2010; Garg *et al.*, 2009).

*Hydroxy propyl methyl cellulose* (HPMC) adalah salah satu dari polimer hidrofilik yang dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat dengan kelarutan yang buruk (Nielsen *et al.*, 2013). HPMC merupakan polimer non ionik yang merupakan campuran selulosa eter yang penting sebagai pembawa pada sistem dispersi padat obat. HPMC mampu meningkatkan sifat biofarmasetik suatu obat (Riekes *et al.*, 2014). HPMC memiliki banyak kelebihan seperti: inert, stabilitasnya baik, bahan non-toksik dan non-iritasi, viskositas obat dapat diatur, tidak diserap dan dimetabolisme dalam tubuh, dan tidak bisa memberikan panas, sehingga bahan yang aman dalam persiapan obat (Huichao *et al.*, 2014).

Manitol merupakan senyawa kimia lain yang umum digunakan sebagai pembawa dalam pembuatan sistem dispersi padat. Manitol termasuk ke dalam kelompok senyawa gula yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi. Manitol memiliki toksisitas yang lebih rendah sehingga bisa digunakan sebagai pembawa (carier) dalam pembuatan dispersi padat (Nikghalb *et al.*, 2012).

Beberapa penelitian telah dilakukan berkaitan dengan peningkatan laju disolusi famotidin. Beberapa penelitian seperti, pembentukan dispersi padat menggunakan pembawa yang larut air seperti urea, manitol dan sorbitol dengan teknik *kneading* dan penguapan pelarut (Someshwar *et al.*, 2011), dispersi padat famotidin dengan pembawa polietilenglikol (PEG) (Geneidi *et al.*, 2004), formulasi

tablet liguissolid (Fahmy *et al.*, 2008), serta pembentukan dispersi padat famotidin dengan pembawa HPMC E5LV dan manitol (Kurniawan, 2016; Ramadhani, 2016).

Evaluasi dispersi padat dapat dilakukan dengan 2 metoda uji aktivitas obat, yaitu secara *in vitro* maupun *in vivo*. Beberapa penelitian sebelumnya telah memaparkan cara evaluasi *in vivo* dispersi padat dengan melihat efektivitas anti ulkus peptik pada dispersi padat sulindak (Haggag *et al.*, 2016), dan dispersi padat ketorolak (El-Deen *et al.*, 2015), serta uji anti ulkus peptik pada lambung dan usus menggunakan tablet lepas terkendali famotidin (Ramachandran *et al.*, 2011).

Penelitian ini melakukan pengujian *in vivo* terhadap dispersi padat famotidin-HPMC E5LV dan dispersi padat famotidin-manitol dengan metoda *co-grinding* yang memiliki hasil uji *in vitro* terbaik dari penelitian sebelumnya Kurniawan (2016) dan Ramadhani (2016). Pengaruh dan efektivitas anti hiperasiditas sistem dispersi padat tersebut diamati dari pH cairan lambung tikus putih jantan yang diinduksikan aspirin yang dibagi menjadi beberapa kelompok (Ramachandran *et al.*, 2011). Kemudian data yang diperoleh dilakukan analisis statistik dengan metoda ANOVA (*Analysis of Variance*).

