

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **1.1 Obat**

##### **1.1.1 Definisi Obat**

Obat merupakan semua zat baik kimiawi, hewani, maupun nabati yang dalam dosis layak dapat menyembuhkan, meringankan, atau mencegah penyakit (Thay, Rahardja, 2012).

##### **1.1.2 Definisi Obat Generik dan Obat Inovator**

###### **1.1.2.1 Obat Generik**

Obat Generik yaitu obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names* (INN) yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya (Permenkes, 2010).

###### **1.1.2.2 Obat Inovator**

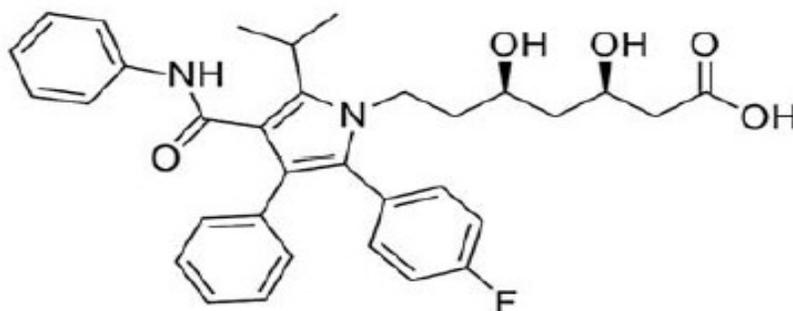
Obat inovator adalah nama sediaan obat yang diberikan oleh industri farmasi atau suatu pabrik obat yang bersangkutan dan terdaftar di Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia yang disebut merek terdaftar (Permenkes, 2010). Obat inovator atau obat merek dagang ialah obat milik dari suatu industri farmasi dengan nama khas yang dilindungi oleh hukum, yaitu merek terdaftar atau *proprietary name*. Obat inovator dengan bermacam-macam nama yang pada setiap tahun dikeluarkan oleh farmasi industri telah mendorong *World Health Organization* (WHO) untuk

menyusun Daftar Obat dengan nama-nama resmi. Obat inovator ini dapat digunakan di semua negara tanpa melanggar hak paten dari obat yang bersangkutan (Tjay, 2002).

Perbedaan antara obat generik dengan inovator adalah terletak pada penamaannya. Pada obat generik menggunakan nama yang sesuai dengan zat berkhasiat yang dikandungnya, tanpa dipromosikan, dan menggunakan kemasan yang sederhana. Sedangkan obat inovator menggunakan nama sesuai keinginan produsen yang memproduksinya.

## 1.2 Uraian Zat Aktif

### 1.2.1 Atorvastatin



**Gambar 2.1. Struktur kimia atorvastatin (Ramzi Shawahna dkk, 2016)**

Atorvastatin - (3R, 5R) -7- [2- (4-fluorophenyl) 3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl) -5-propan-2-yl pyrrol-1-yl] -3,5-dihydroxyheptanoic acid (Gambar 2.1) adalah inhibitor kompetitif reduktase 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) yang merupakan pilihan pertama dalam membatasi laju biosintesis kolesterol (Shitara dan Sugiyama, 2006). Pada saat ini, Atorvastatin digunakan sebagai garam kalsium untuk pengobatan

*hiperkolesterolemia* (Colhoun, dkk., 2004). Berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya, atorvastatin termasuk ke dalam senyawa yang tidak mudah larut namun memiliki permeabilitas yang tinggi (*Biopharmaceutics Classification System* case 2, BCS II) (Popy FA, 2012).

Atorvastatin tidak larut dalam larutan pada  $\text{pH} \leq 4$ ; tetapi sedikit larut dalam air dan buffer fosfat pH 7,4. Permeabilitas atorvastatin tinggi pada pH usus yang relevan secara fisiologis (Wu, dkk., 2000). Namun, telah dilaporkan bahwa bioavailabilitas absolut atorvastatin hanya 12% setelah dosis oral 40 mg (Corsini, dkk., 1999). Atorvastatin cepat diserap pada saluran pencernaan bagian atas. Ketersediaan hayati yang rendah ini kemungkinan disebabkan oleh disolusi yang buruk, pembersihan presistemik pada dinding usus dan *first pass effect*. Atorvastatin merupakan obat yang peka terhadap asam dan karena itulah formulasi tablet termasuk kalsium karbonat ( $\text{CaCO}_3$ ) untuk menjaga lingkungan basa di sekitar bahan aktif farmasi (API). Konsentrasi atorvastatin plasma maksimum dapat diperoleh dalam 2-3 jam dengan waktu paruh 20 jam. Ketersediaan sistemik yang rendah dikaitkan dengan disolusinya yang rendah, pembersihan pra-sistemik pada mukosa gastrointestinal dan metabolisme *first-pass effect hati* (Cilla, dkk., 1996; Lennernas, 2003).

Atorvastatin adalah salah satu pilihan pertama untuk terapi dislipidemia yang berhubungan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskuler khususnya penyakit jantung coroner yang bekerja dengan cara menghambat HMG-CoA *reductase* secara kompetitif dan sangat efektif dalam menurunkan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), *very-low density lipoprotein* (VLDL), dan *trigliserida*, serta mampu meningkatkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) pada pasien *dyslipidemia* (National Guideline Clearinghouse, 2012).

#### **1.2.1.1 Obat Inovator dan Obat bermerek Atorvastatin**

Berikut adalah beberapa contoh obat inovator dan obat bermerek dari atorvastatin:

1. Tavora: Atorvastatin 10 mg; Atorvastatin 20 mg
2. Truvas: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg; [Atorvastatin](#) calcium 40 mg
3. Actalipid: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg; Atorvastatin calcium 40 mg
4. Atostin: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg
5. Lipitor: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg; Atorvastatin calcium 40 mg
6. Stator: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg; Atorvastatin calcium 40 mg
7. Avesco: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg; Atorvastatin calcium 40 mg
8. Simtor: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg
9. Litocom: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg; Atorvastatin calcium 40 mg
10. Atopar: Atorvastatin calcium 10 mg; Atorvastatin calcium 20 mg; Atorvastatin calcium 40 mg

### **1.3 Tablet**

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa adanya bahan pengisi (Anonim, 2014).

#### **1.3.1 Jenis tablet**

Berbagai jenis tablet dijelaskan sebagai berikut.

1. Bolus yaitu tablet besar yang digunakan sebagai obat untuk hewan, umumnya untuk yang berukuran hewan besar.
2. Tablet triturat merupakan tablet kempa atau cetak berukuran kecil, biasanya berbentuk silindris, digunakan untuk menghasilkan jumlah dengan ukuran yang tepat untuk peracikan obat. Jenis tablet ini sekarang sudah jarang digunakan (Anonim, 2014). Pada saat ini, hanya terdapat beberapa produk tablet triturat yang tersedia secara

komersial. Karena tablet triturat harus mudah dan sepenuhnya larut dalam air, hanya sedikit tekanan yang diberikan saat pembuatannya. Kombinasi dari sukrosa dan laktosa biasanya digunakan sebagai pengencer. Beberapa tablet triturat yang tersisa digunakan secara *sublingual*, seperti tablet nitrogliserin. Apoteker juga menggunakan tablet triturat dalam peracikan. Misalnya, triturat dimasukkan ke dalam kapsul atau dilarutkan dalam cairan untuk memberikan jumlah zat obat kuat yang akurat (Ansel, 2009).

3. Tablet hipodermik merupakan tablet cetak yang dibuat dari bahan yang mudah melarut atau melarut dengan sempurna dalam air, dulu umumnya digunakan untuk membuat sediaan injeksi hipodermik.
4. Tablet bukal digunakan dengan cara meletakkan tablet di antara pipi dan gusi. Dan tablet sublingual digunakan dengan cara meletakkan tablet di bawah lidah, sehingga zat aktif dapat diserap secara langsung melalui mukosa mulut. Beberapa obat mudah diserap dengan cara ini (seperti nitrogliserin dan hormon steroid tertentu) dan mempunyai banyak keuntungan (Anonim, 2014). Mereka memungkinkan penyerapan obat secara oral yang dihancurkan oleh jus lambung dan atau diserap dengan buruk dari saluran pencernaan. Tablet bukal dirancang untuk terkikis secara perlahan, sedangkan tablet untuk penggunaan *sublingual* (seperti nitrogliserin) larut dengan cepat dan memberikan efek obat yang cepat. *Lozenges* atau *troches* adalah bentuk sediaan padat berbentuk cakram yang mengandung agen obat dan umumnya zat penguat dalam permen keras atau gula. Mereka dimaksudkan untuk secara perlahan larut dalam rongga mulut, biasanya untuk efek lokal, meskipun beberapa diformulasikan untuk penyerapan sistemik. Contohnya adalah Mycelex Troches (Bayer) (Ansel, 2009).
5. Tablet efervesen yang larut, dibuat dengan cara dikempa, selain zat aktif, juga mengandung campuran asam (asam sitrat, asam tartrat) dan natrium bikarbonat, yang jika dilarutkan dalam air akan menghasilkan

karbon dioksida. Tablet dilarutkan ke dalam air sebelum pemberian. Tablet efervesen harus disimpan dalam wadah tertutup rapat atau pada kemasan yang tahan terhadap lembab, dan pada etiket tertera tidak untuk langsung ditelan. Tablet effervescent diproduksi dengan cara mengompresi garam efervesen granular yang melepaskan gas ketika kontak dengan air. Tablet ini mengandung zat obat yang larut dengan cepat ketika ditambahkan ke air. "Aksi gelembung" dapat membantu memecah tablet dan meningkatkan disolusi zat aktif. Contohnya termasuk Alka-Seltzer Original dan Tablet Extra-Strength (Bayer) dan Zantac EFFERdose (GlaxoSmithKline) (Ansel, 2009).

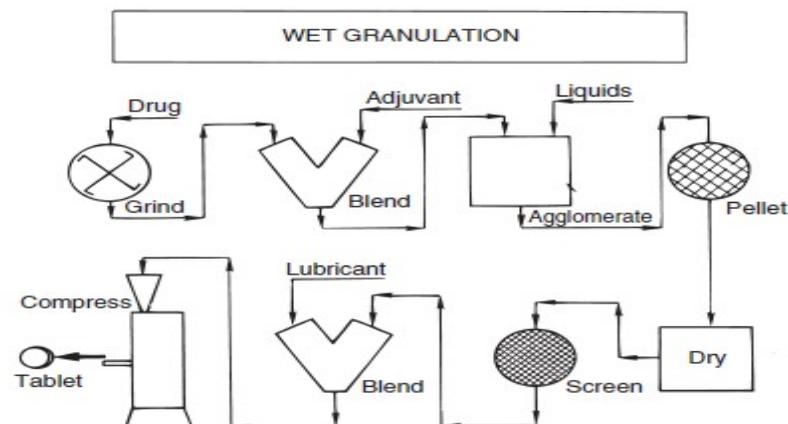
6. Tablet kunyah yaitu yang dimaksudkan untuk dikunyah, memberikan residu dengan rasa enak dalam rongga mulut, mudah ditelan dan tidak meninggalkan rasa pahit atau tidak enak. Jenis tablet ini digunakan pada formulasi tablet untuk anak-anak, terutama untuk formulasi multivitamin, antasida, dan antibiotika tertentu. Tablet kunyah sendiri dibuat dengan metode kempa, umumnya untuk bahan pengikat dan bahan pengisi menggunakan manitol, sorbitol atau sukrosa, mengandung bahan pewarna dan bahan pengaroma untuk dapat meningkatkan penampilan dan rasa.
7. Tablet Hisap (*Lozenges*) merupakan sediaan padat mengandung satu atau lebih bahan obat, umumnya dengan bahan dasar beraroma dan manis, yang dapat membuat tablet melarut atau hancur perlahan dalam mulut. Tablet diproduksi dengan cara tuang (menggunakan bahan dasar gelatin dan atau sorbitol atau sukrosa yang dilelehkan) atau dengan metode kempa tablet yang menggunakan bahan dasar gula. Tablet hisap tuang terkadang disebut sebagai pastiles, sedangkan tablet hisap kempa disebut sebagai *troches* (Anonim, 2014).

### **1.3.2 Metode Pembuatan Tablet**

Tablet dapat dibuat dengan tiga metode dasar: granulasi basah, granulasi kering, dan kompresi langsung. Salah satu syarat penting dalam pembuatan tablet adalah bahwa campuran obat mengalir bebas dari

*hopper* tablet yang ditekan ke dalam cetakan untuk memungkinkan kompresi kecepatan tinggi dari campuran bubuk ke dalam tablet.

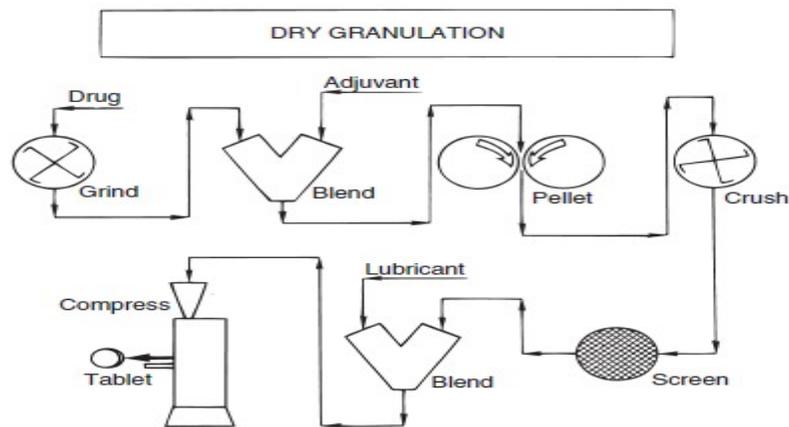
1. Granulasi basah merupakan metode yang banyak digunakan untuk produksi tablet terkompresi. Langkah-langkah yang diperlukan adalah (a) menimbang dan mencampur bahan-bahan, (b) menyiapkan bubuk yang dibasahi atau massa lembab, (c) menyaring bubuk yang dibasahi atau massa basah menjadi *pelet* atau butiran, (d) pengeringan granulasi, (e) mengukur granulasi dengan penyaringan kering, (f) menambahkan pelumas dan campuran, dan (g) membentuk tablet dengan kompresi (Ansel,1989). Proses pembuatan tablet dengan metode granulasi basah dapat dilihat pada Gambar 2.2.



**Gambar 2.2. Pembuatan tablet metode granulasi basah (Ansel, 2009).**

2. Granulasi kering, pada metode ini, campuran serbuk dipadatkan dalam potongan besar dan kemudian dipecah atau berukuran menjadi butiran. Untuk metode ini, bahan aktif atau pengencer harus memiliki sifat kohesif. Granulasi kering terutama berlaku untuk bahan yang tidak dapat dibuat dengan granulasi basah karena mereka menurunkan kelembaban atau suhu tinggi yang diperlukan untuk pengeringan granula (Ansel, 2009). Setelah dilakukan penimbangan dan pencampuran bahan, serbuk di *slug* atau dikompresi menjadi tablet

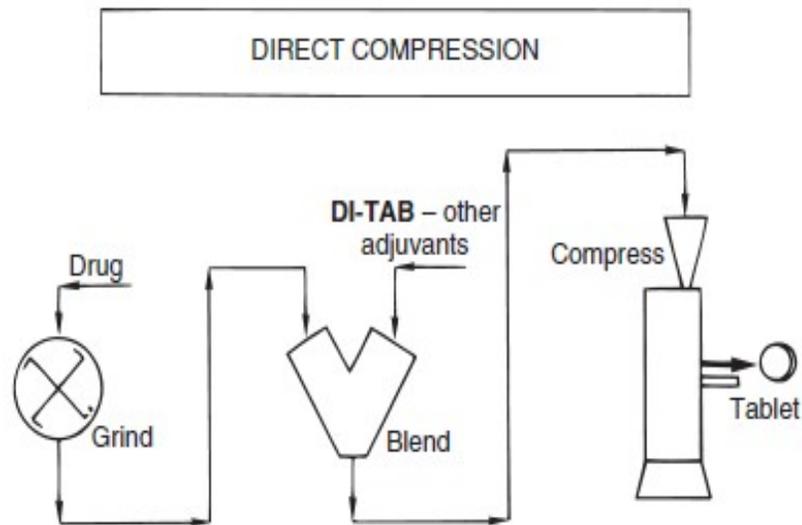
yang besar dan datar dengan garis tengah sekitar 1 inci. Pengempaan harus cukup keras agar ketika dipecahkan tidak menghasilkan serbuk yang berceceran. Tablet kempa ini kemudian dipecahkan dengan tangan atau alat dan diayak dengan lubang yang diinginkan, pelicin ditambahkan dan tablet dikempa (Ansel, 1989). Keuntungan granulasi kering yaitu tidak diperlukan panas dan kelembaban dalam proses granulasi. Granulasi kering juga dapat dilakukan dengan cara meletakkan massa serbuk diantara mesin rol yang dijalankan secara *hidrolik* untuk menghasilkan massa padat yang tipis, selanjutnya digiling atau diayak hingga dihasilkan granul dengan ukuran yang diinginkan (Aonim, 2014).



Ga

**mbar 2.3. Pembuatan tablet metode granulasi kering (Ansel, 2009).**

3. Tablet cetak langsung. Beberapa bahan kimia granular, seperti potasium klorida, memiliki sifat kohesif yang mengalir bebas dan memungkinkan mereka untuk dicetak langsung dalam mesin tablet tanpa perlu granulasi. Untuk bahan kimia yang kurang kualitas ini, eksipien farmasi khusus dapat digunakan untuk memberikan kualitas yang diperlukan untuk produksi tablet dengan cetak langsung (Ansel, 2009).



**Gambar 2.4. Pembuatan tablet metode kempa langsung(Ansel, 2009).**

### 1.3.3 Bahan Tambahan Tablet

Secara umum, tablet mengandung zat aktif dan bahan tambahan berupa bahan pengikat bahan pengisi, disintegran dan lubrikan, dapat juga mengandung bahan pewarna dan lak (bahan pewarna yang diadsorpsikan pada alumunium hidroksida yang tidak larut) yang diperbolehkan, bahan perasa dan bahan pengaroma.

#### 1. Bahan Pengisi

Bahan pengisi dapat ditambahkan apabila jumlah zat aktif sedikit dan atau sulit dikempa. Pada umumnya bahan pengisi tablet adalah laktosa, pati, selulosa mikrokristal dan kalsium fosfat dibasa. Pada tablet kunyah biasanya mengandung sukrosa, sorbitol atau manitol yang digunakan sebagai bahan pengisi. Jika kandungan zat aktifnya kecil, maka sifat tablet secara menyeluruh ditentukan oleh besarnya jumlah bahan pengisi yang digunakan. Akibat ketersediaan hayati obat

hidrofobik yang kelarutannya kecil didalam air, maka bahan pengisi yang digunakan adalah yang larut dalam air.

2. Bahan Pengikat

Bahan pengikat dapat memberikan daya adhesi pada massa serbuk pada saat granulasi dan pada saat tablet di Kempa serta dapat menambah daya kohesi pada bahan pengisi yang telah ada. Zat pengikat dapat ditambahkan berupa bahan kering, tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam bentuk larutan. Pada umumnya, yang termasuk bahan pengikat adalah sukrosa, gelatin, gom akasia, metilselulosa, karboksimetilselulosa povidon, dan pasta pati terhidrolisis. Bahan pengikat kering yang paling efektif digunakan ialah selulose mikrokristal, yang secara umum digunakan pada pembuatan tablet kempa langsung.

3. Bahan Penghancur (*disintegran*)

Bahan penghancur membantu hancurnya tablet setelah ditelan. Bahan penghancur tablet yang paling banyak digunakan adalah pati. Pati dan selulosa yang dimodifikasi secara kimiawi, selulose mikrokristal, asam alginate dan povidon sambung-silang juga dapat digunakan sebagai bahan penghancur. Campuran efervesen dapat digunakan sebagai disintegran pada sistem tablet terlarut. Kandungan disintegran, perosedur penambahan dan derajat kepadatan menjadi faktor dalam efektivitas daya hancur tablet.

4. Lubrikan

Lubrikan berfungsi untuk mengurangi gesekan selama proses pengempaan tablet dan juga berguna untuk mencegah massa tablet melekat pada cetakan. Yang digunakan sebagai lubrikan diantaranya adalah senyawa asam stearat dengan logam, asam stearat, minyak nabati terhidrogenasi dan talk. Secara umum lubrikan memiliki sifat *hidrofobik*, sehingga cenderung dapat menurunkan kecepatan waktu hancur dan disolusi tablet. Oleh sebab itu, kadar yang berlebihan dari lubrikan harus dihindarkan. Yang digunakan sebagai lubrikan yang larut ialah polietilen glikol dan beberapa garam lauril sulfat, akan

tetapi jenis lubrikan yang seperti ini biasanya tidak memberikan sifar lubrikasi yang optimal, dan diperlukan kadar yang lebih tinggi.

5. Glidan

Glidan merupakan bahan yang dapat meningkatkan kemampuan mengalir serbuk, umumnya digunakan dalam kempa langsung tanpa proses granulasi. Silika pirogenik koloidal merupakan glidan yang paling efektif.

6. Bahan Pewarna

Bahan pewarna dan lak yang diizinkan sering ditambahkan pada formulasi tablet untuk menambah nilai estetik atau untuk identitas produk. Kebanyakan bahan pewarna peka terhadap cahaya dan warnanya akan memudar jika terpapar cahaya (Anonim, 2014).

#### 1.4 Uji Karakteristik Fisik Tablet

##### 1.4.1 Uji Keseragaman Bobot

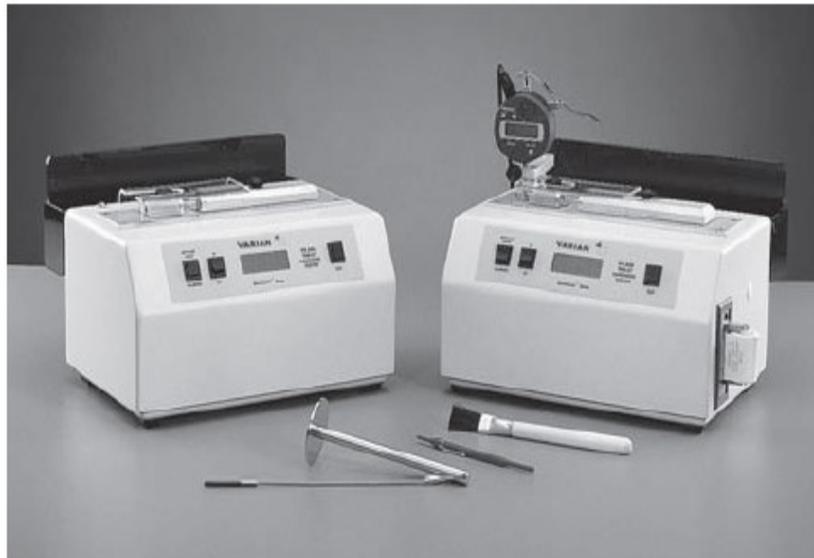
Tablet harus memenuhi uji keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut : Timbang 20 tablet, kemudian hitung bobot rata-rata tablet, jika ditimbang satu persatu tidak boleh ada tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari dua tablet yang masing-masing bobot penyimpangannya dari bobot rata-rata tablet yang lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang lebih dari harga yang ditetapkan oleh kolom B. Jika tidak memungkinkan memakai 20 tablet dapat digunakan tablet sebanyak 10 tablet, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditentukan kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata kolom B (Anonim, 1979).

**Tabel 2.1 Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Farmakope Indonesia edisi tiga, 1979)**

Bobot rata-rata (mg)	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
Kurang dari 25	15	30
26 – 150	10	20
151 – 300	7,5	15

#### 1.4.2 Uji Kekerasan Tablet

Kekerasan merupakan batas yang dipakai untuk menentukan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan terjadinya keretakan tablet selama pengemasan, pendistribusian, dan pemakaiannya. Kekerasan tablet berhubungan erat dengan kompleksibilitas masa yang dikempa. Tablet yang baik memenuhi persyaratan baik memiliki kekerasan sekitar 4-8 kg (Parrott, 1971). Sedangkan menurut Sulaiman (2007), tablet yang baik adalah yang mempunyai kekerasan antara 4-10 kg. Pada uji kekerasan tablet menggunakan alat bantu yang disebut *hardness tester*.



**Gambar 2.5** Alat uji kekerasan (*hardness tester*) (Ansel, 2009).

#### 1.4.3 Uji Kerapuhan Tablet

Syarat kerapuhan tablet yang masih diperbolehkan adalah apabila kurang dari 0,8 %. Kerapuhan di atas 0,8 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang kuat (Lachman, dkk., 1994). Kerapuhan tablet diuji dengan 20 tablet yang sudah dibersihkan dari debu ditimbang, kemudian dimasukkan dalam alat *friability tester* dan diputar sebanyak 100 putaran dengan kecepatan 25 rpm. Tablet diambil, dibersihkan debunya kemudian

ditimbang. Faktor yang mempengaruhi kerapuhan tablet adalah kandungan air (kelembaban) granul pada saat penabletan (Ansel, 1989). Pada uji kerapuhan tablet menggunakan alat bantu yang disebut *friability tester*.



**Gambar 2.6** Alat uji kerapuhan (*friability tester*) (Ansel, 2009).

#### **1.4.4 Uji Waktu Hancur Tablet**

Waktu hancur merupakan waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet kecuali dinyatakan lain. Waktu hancur yang baik menurut Farmakope Indonesia III adalah tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak tersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet yang tersalut gula dan tersalut selaput (Anonim, 1979). Pada uji waktu hancur tablet menggunakan alat bantu yang disebut *disintegration tester*.



**Gambar 2.7** Alat uji waktu hancur (*disintegration tester*) (Ansel, 2009).

## **1.5 Penetapan Kadar**

Penetapan kadar dimaksudkan untuk mengetahui kadar dan banyak obat yang berkhasiat yang terkandung dalam suatu tablet. Apabila keseragaman distribusi obat atau zat dalam granul benar-benar sempurna biasanya kadar zat aktif dalam tiap tablet juga akan sama. Terdapat tiga faktor yang secara langsung dapat menyebabkan masalah keseragaman isi pada tablet yaitu ketidakseragaman distribusi bahan obat dalam pencampuran bubuk atau granulasi, pemisahan dari campuran bubuk atau granulasi selama proses pembuatan tablet dan penyimpangan bobot tablet (Lachman, dkk., 1986).

## **1.6 Uji Disolusi**

### **1.6.1 Definisi Uji Disolusi**

Disolusi merupakan suatu proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut (Shargel, 2004). Secara sederhana, disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu sediaan solid. Bentuk sediaan farmasetik padat yang terdispersi dalam cairan setelah dikonsumsi oleh seseorang kemudian akan melepaskan diri dari

sediaannya dan mengalami disolusi dalam media biologis, dan diikuti dengan proses absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik sehingga pada akhirnya menunjukkan respons klinis (Siregar, 2010).



Ga

**mbar 2.8 Alat uji disolusi (*dissolution tester*) (Ansel, 2009).**

Uji disolusi merupakan salah satu tes yang paling umum digunakan dalam karakterisasi obat dan dalam kontrol kualitas bentuk sediaan tertentu. Uji disolusi digunakan untuk mengkonfirmasi kepatuhan dengan spesifikasi *kompensial* untuk menentukan apakah telah memenuhi syarat otorisasi pemasaran. Selain itu mereka digunakan selama pengembangan produk dan pengujian stabilitas sebagai bagian dari spesifikasi pengembangan untuk produk (Ansel, 2009).

Uji disolusi *in vitro* dari bentuk sediaan padat penting untuk sejumlah alasan:

1. Sebagai pemandu formulasi dan pengembangan produk menuju optimalisasi produk. Studi disolusi pada tahap awal pengembangan produk memungkinkan diferensiasi antara formulasi dan korelasi yang diidentifikasi dengan data bioavailabilitas *in vivo*.
2. Manufaktur dapat dimonitor dengan pengujian disolusi sebagai komponen dari program jaminan kualitas keseluruhan. Pelaksanaan pengujian tersebut dari pengembangan produk awal melalui

persetujuan dan produksi komersial memastikan kontrol terhadap setiap variabel bahan dan proses yang dapat mempengaruhi disolusi dan standar kualitas.

3. Pengujian disolusi *in vitro* yang konsisten memastikan bioekivalensi dari *batch* ke *batch*. Dalam menilai bioekivalensi semacam itu, Administrasi Makanan dan Obat AS (FDA) memungkinkan produsen untuk memeriksa *batch* peningkatan skala 10% dari ukuran yang diusulkan dari *batch* produksi aktual atau 100.000 unit dosis, mana yang lebih besar.
4. Merupakan persyaratan untuk persetujuan pengaturan pemasaran untuk produk yang terdaftar di FDA dan badan pengatur negara lain. Aplikasi obat baru (NDA) yang diserahkan ke FDA mengandung data disolusi *in vitro* yang umumnya diperoleh dari *batch* yang digunakan dalam studi klinis dan atau *bioavailabilitas* yang sangat penting dan dari studi pada manusia yang dilakukan selama pengembangan produk. Setelah spesifikasi ditetapkan dalam NDA yang disetujui, mereka menjadi spesifikasi resmi (USP) untuk semua *batch* berikutnya dan produk bioekivalensi (Ansel, 2009).

### 1.6.2 Medium Uji Disolusi

Medium pada pengujian disolusi hendaknya tidak jenuh obat, medium yang dipakai seperti cairan lambung yang diencerkan, HCl 0.1 N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan, air dan cairan usus tiruan tergantung sifat kelarutan obat terjadi (Anonim, 1979).

### 1.6.3 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Disolusi Zat Aktif

Menurut Martin 2008, faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi adalah sebagai berikut:

1. Suhu  
Suhu mempengaruhi kecepatan melarut zat. Perbedaan sejauh 5% dapat disebabkan oleh adanya perbedaan suhu satu derajat.
2. Media  
Media disolusi yang umum adalah air, dapar dan HCl 0,1 N. Zat yang tidak larut dalam air perlu ditambah kelarutannya dengan *surfaktan*

atau suatu zat organik untuk membantu kondisi *sink* sehingga kelarutan obat di dalam media bukan merupakan faktor penentu dalam proses disolusi. Kondisi *sink* dapat dicapai dengan menjaga perbandingan zat aktif dengan volume media yaitu tetap pada kadar 3-10 kali lebih besar daripada jumlah yang diperlukan bagi suatu larutan jenuh. Masalah yang mungkin mengganggu adalah adanya gas dalam media sebelum digunakan. Gelembung udara yang terjadi dalam media karena suhu naik dapat mengangkat tablet, sehingga dapat menaikkan kecepatan melarut.

3. Kecepatan Perputaran  
Pengadukan yang semakin cepat maka akan mempercepat kelarutan. Kecepatan pengadukan umumnya adalah 50 atau 100 rpm. Data pengadukan di atas 100 rpm tidak dapat dipakai untuk membedakan hasil kecepatan melarut. Kecepatan pengadukan apabila lebih dari 100 rpm lebih baik dilakukan dengan penambahan media, tidak mempercepat rpm. Penyimpangan 4% masih diperbolehkan, tapi sebaiknya dihindari.
4. Ketepatan letak vertical poros  
Posisi dayung/keranjang yang kurang sentral dapat menimbulkan hasil yang tinggi, karena hal ini mengakibatkan pengadukan yang lebih hebat di dalam bejana.
5. Goyang poros  
Goyangan pada poros dapat menimbulkan pengadukan yang lebih besar di dalam media. Poros dan bejana yang sama sebaiknya digunakan dalam posisi sama untuk setiap percobaan karena masalah yang timbul karena adanya poros yang goyang akan lebih dapat mudah dideteksi.
6. Vibrasi  
Hasil yang diperoleh lebih tinggi jika vibrasi timbul. Hampir semua masalah *vibrasi* yang ditemukan berasal dari poros motor, pemanas penangas air atau adanya penyebab dari luar.
7. Gangguan pola aliran

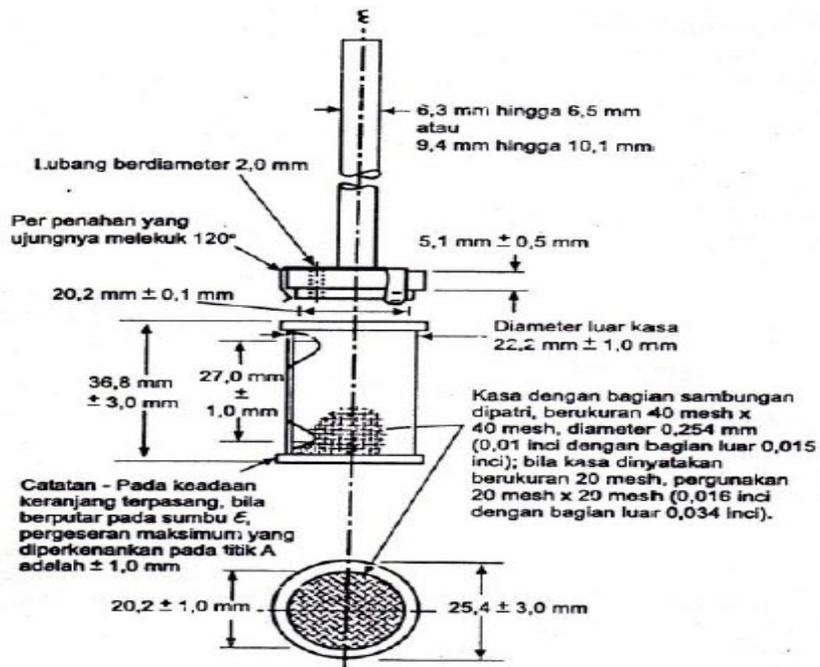
Pola aliran di dalam alat disolusi dapat mengakibatkan hasil disolusi menjadi tinggi. Gangguan tersebut dapat disebabkan karena alat pengambil cuplikan serta adanya *filter* pada ujung pipet selama percobaan berlangsung.

8. Posisi pengambilan cuplikan  
Posisi yang dianjurkan untuk pengambilan cuplikan adalah di antara bagian puncak dayung (atau keranjang) dengan permukaan media (*code of GMP*). Pengadukan yang baik telah diperkirakan bahwa cuplikan harus diambil 10-25 mm dari dinding bejana disolusi.
9. Formulasi bentuk sediaan  
Faktor yang berperan adalah ukuran partikel dan zat berkhasiat, Mg stearat yang berlebih sebagai *lubricant*, penyalutan terutama dengan *shellac* dan tidak memadainya zat penghancur.
10. Kalibrasi alat disolusi  
Kalibrasi alat disolusi untuk melihat adanya kelainan pada alat. Tes dilakukan pada kecepatan dayung atau keranjang 50 dan 100 rpm. Kalibrasi harus dilakukan secara teratur minimal enam bulan sekali.

#### **1.6.4 Metode Uji Disolusi**

Farmakope Indonesia Edisi IV menyebutkan bahwa jenis metode disolusi ada 4 yaitu alat 1, alat 2, alat 3 dan alat 4. Keempat metode tersebut metode yang biasa digunakan hanya alat 1 (metode basket) dan alat 2 (metode gayung).

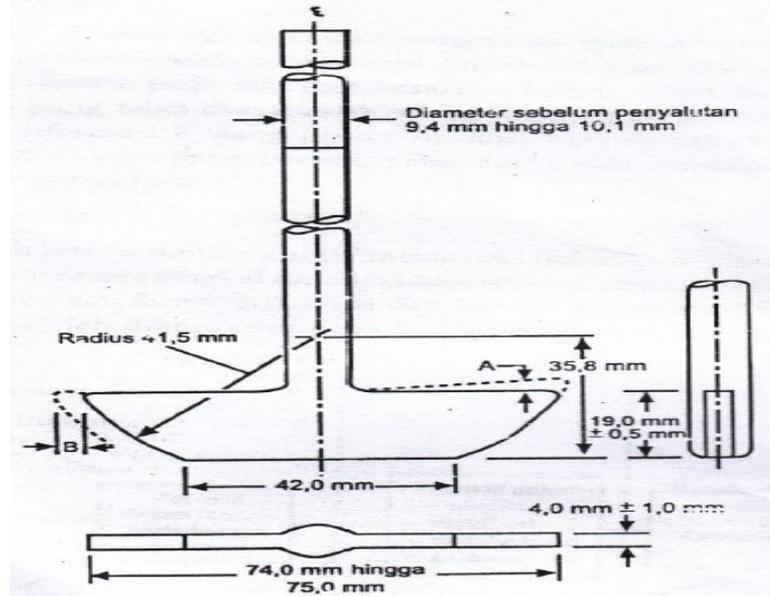
1. Metode Basket (keranjang)



**Gambar 2.9.** Alat uji disolusi tipe keranjang (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Rangkaian alat ini terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang *inert*, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam sebuah penangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian atas wadah ujungnya melebar, untuk mencegah penguapan dapat digunakan penutup yang pas. Logam berada dalam posisi demikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti. Alat tersebut terdapat suatu alat pengatur kecepatan sehingga memungkinkan kita untuk mengatur kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.

## 2. Metode Dayung



**Gambar 2.10. Alat uji disolusi tipe dayung (Siregar dan Wikarsa, 2010).**

Rangkaian alat disolusi tipe 2 (tipe dayung) terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang *inert*, suatu motor, berbentuk dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa guncangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi pada gambar. Dengan jarak  $25\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$  antara daun dan bagian dalam di dasar wadah harus dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang berupa satu kesatuan dapat disalut dengan menggunakan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan tersebut dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum akhirnya dayung mulai berputar. Potongan kecil dari bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan sebagai pencegah mengapungnya sediaan. Alat uji disolusi baik metode basket/keranjang maupun metode dayung

mempunyai fungsi untuk melepaskan zat aktif dan melarutkannya dari sediaan dalam satuan waktu dibawah antar permukaan cairan-solid, suhu dan komposisi media yang dilakukan (Siregar dan Wikarsa, 2010).

#### 1.6.5 Uji Disolusi Terbanding

Uji disolusi terbanding dapat digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan monitor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat.

Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan (f2) dan faktor perbedaan (f1). Faktor f1 mengukur perbedaan persen antara dua kurva konsentrasi dan faktor f2 menunjukkan kesamaan antara mereka atas semua titik waktu. f1 adalah nol dan f2 adalah 100 ketika tes dan referensi profil obat identik. f1 meningkat dan f2 menurun secara proporsional sebagai perbedaan yang meningkatkan. Dua profil disolusi diverifikasi serupa jika f1 antara 0 dan 15 dan jika f2 antara 50 dan 100 , f1 dapat dihitung dengan persamaan berikut (Milani,dkk., 2012).

$$f1 = \{[\sum_{t=1}^n |Rt-Tt|] / [\sum_{t=1}^n Rt]\} \times 100$$

Uji disolusi terbanding sendiri dilakukan dengan menggunakan metode basket (tipe 2) dengan kecepatan 100 rpm atau metode *paddle* dengan kecepatan 50 rpm dalam media larutan HCl (pH 1.8), bufer sitrat (pH 4,5) dan bufer fosfat (pH 6.8). Waktu-waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat ialah pada 10, 15, 30, 45 dan 60 menit. Produk obat yang digunakan minimal 12 unit dosis. Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan (*similarity factor*) f2 yang dihitung dengan persamaan berikut:

$$f2 = 50 \log \{[1+1/n\sum_{n=1}^n(Rt-Tt)^2]^{-0,5} \times 100\}$$

Keterangan :

$R_t$  = persentase kumulatif obat yang terlarut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding ( $R = reference$ )

$T_t$  = persentase kumulatif obat yang terlarut pada setiap waktu sampling dari produk uji ( $T = test$ )

Nilai  $f_2$  50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau kemiripan atau ekivalensi kedua kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi dari kedua produk. Jika produk “Copy” dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat ( $> 85\%$  terlarut dalam waktu  $< 15$  menit dalam ketiga media dengan metode uji yang dianjurkan), maka perbandingan profil disolusi tidak diperlukan (BPOM, 2004).

#### 1.6.6 Sistem Klasifikasi Biofarmasetik

Menurut PBOM 2004, Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutic Classification System* = BCS) zat aktif dari karakteristik disolusi dan profil disolusi dalam produk obat. Obat digolongkan menjadi beberapa macam kelas atau disebut juga *Biopharmaceutic Classification System*.

1. *Biopharmaceutic Classification System I.*

Obat yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas yang tinggi. Produk obat yang memiliki disolusi sangat cepat dan profil disolusinya mirip dengan produk pembanding.

2. *Biopharmaceutic Classification System II.*

Obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas yang tinggi.

3. *Biopharmaceutic Classification System III.* obat yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas yang rendah. Produk obat kelas 3 ini memiliki profil disolusi yang cepat pada pH 6.8 dan memiliki profil disolusi yang mirip dengan produk pembanding.

4. *Biopharmaceutic Classification System IV.* obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas yang rendah. Biasanya BCS kelas 4 merupakan obat yang bekerja lepas lambat.

#### 1.6.7 Bioavailabilitas dan Bioekuivalensi

Bioavailabilitas ialah persentase dan kecepatan dari zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk aktif setelah pemberian produk obat. Pengukuran dari kadar dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresi dalam urin. Dua produk disebut bioekivalen apabila mempunyai ekivalensi farmasetik (mengandung zat aktif yang sama) atau merupakan alternatif farmasetik (mengandung zat aktif yang sama tetapi bentuk sediaan atau kekuatannya berbeda).

Produk obat dapat dinyatakan sebagai ekivalen farmasetik apabila mengandung bahan aktif yang identik, baik secara jenis maupun kekuatan, dalam bentuk sediaan dan jalur penghantaran yang sama. Produk ekivalen farmasetik juga diharuskan memenuhi persyaratan kompendial atau persyaratan dari standar lain yang berlaku, yakni dalam hal kekuatan, kemurnian, kualitas, dan identitas. Tetapi, produk ekivalen farmasetik tidak harus sama dalam hal karakteristik seperti bentuk, mekanisme pelepasan, konfigurasi garis pemecah (scoring), pengemasan, eksipien (termasuk pewarna, perasa, pengawet), waktu daluarsa, dan dalam batas tertentu, penandaan (misalnya, ada atau tidaknya informasi farmakokinetik yang spesifik), serta cara penyimpanan (FDA, 2015). Dan pada pemberian dengan dosis yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, baik dalam hal efikasi maupun keamanan (BPOM, 2004).

Bioekuivalensi menggambarkan suatu produk ekuivalen farmasetik atau alternatif farmasetik yang menunjukkan bioavailabilitas sebanding bila diteliti di bawah kondisi percobaan yang sama (Shargel, 2012). Dua produk obat dapat dikatakan bioekivalen jika keduanya mempunyai ekivalensi farmasetik atau merupakan alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan (BPOM, 2004).

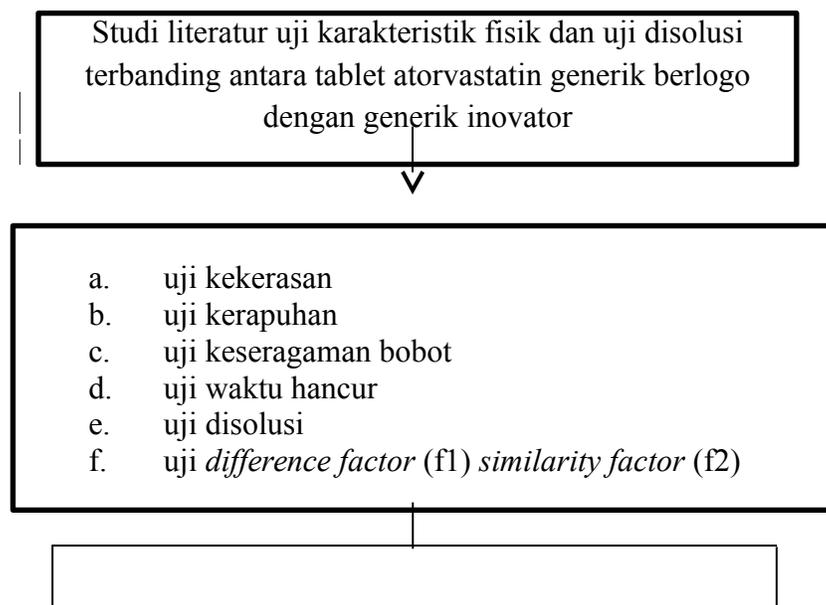
Uji bioavalabilitas digunakan untuk mengevaluasi farmakokinetik dan kinerja dari produk obat terkait dengan penyerapan, distribusi, dan eliminasi obat secara *in vivo*. Sedangkan uji bioekivalensi menitikberatkan pada perbandingan formulasi berdasarkan analisa yang lebih difokuskan pada pelepasan bahan aktif (atau senyawa aktif) dari produk obat dan penyerapannya ke dalam peredaran sistemik (FDA, 2015).

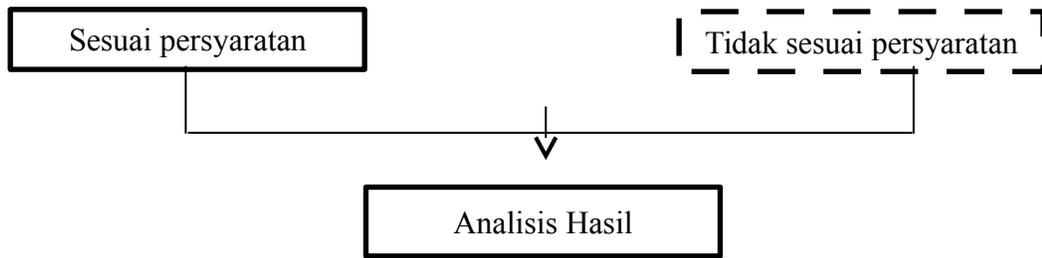
### 1.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep merupakan abstraksi yang terbentuk oleh generalisasi dari hal-hal khusus, serta model konseptual yang berkaitan dengan bagaimana seorang peneliti menghubungkan secara logis, beberapa faktor yang dianggap penting dalam penelitian (Notoatmodjo, 2010).

Studi literatur adalah cara yang digunakan untuk mengumpulkan data-data atau sumber-sumber yang berhubungan dengan topik yang diangkat dalam penelitian ini. Studi literatur didapat dari berbagai sumber, seperti jurnal, buku dokumentasi, internet dan pustaka lainnya.

Kerangka konsep pada penelitian ini adalah sebagai berikut:





**Gambar 2.11. Kerangka Konsep**