

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Obat**

##### **2.1.1 Definisi Obat**

Obat adalah segala sesuatu yang mencakup zat baik kimiawi, hewani, maupun nabati yang apabila dalam dosis yang sesuai bisa mencegah, mengurangi, dan menyembuhkan penyakit dan gejalanya. Obat merupakan sesuatu seperti zat yang dapat digunakan sebagai pengobatan, penyembuhan, dan dapat juga digunakan untuk mencegah terjadinya penyakit pada manusia dan hewan (Tanzil, Astuti, dan Rachmawati, 2016).

##### **2.1.2 Definisi Obat Generik Berlogo, Generik Bermerek dan Paten**

###### **2.1.2.1 Obat Generik Berlogo**

Obat generik berlogo adalah salah satu obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names (INN)* yang sudah ditetapkan dalam buku Farmakope Indonesia dan buku standar lainnya untuk zat yang berkhasiat yang dikandungnya (Wijaya, Ratnapuri, dan Fitriana, 2017). Obat generik berlogo biasanya juga disebut dengan obat generik yang mana obat tersebut menggunakan nama zat berkhasiat yang terdapat pada obat dengan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang telah memproduksinya pada kemasan obat yang akan dijual (Agustina dan Nurhaini, 2011).

###### **2.1.2.2 Obat Generik Bermerek**

Obat generik bermerek adalah salah satu obat yang sudah dimiliki oleh suatu perusahaan dengan nama dagang atau nama yang khusus yang dilindungi oleh hukum, dan merek yang sudah terdaftar di suatu badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) (Wijaya, *et al.*, 2017). Obat generik bermerek merupakan obat generik yang telah dibuat sesuai dengan komposisi obat paten setelah masa

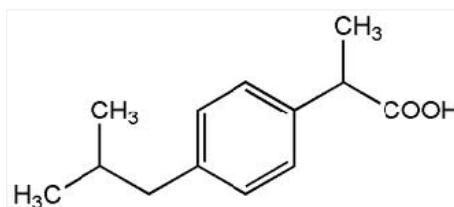
patennya atau siklus obatnya berakhir dipasaran dengan merek dagang dari produsennya (Ramadhan, *et al.*, 2016). Obat generik bermerek merupakan obat generik tertentu yang dilabeli dengan merek produk yang sesuai dengan keinginan pemilik perusahaan farmasi dengan harga obat yang bermacam-macam (Safii dan Silvia, 2018).

### 2.1.2.3 Obat Paten

Obat paten adalah obat yang awal mulanya diedarkan dan ditemukannya suatu zat aktif yang berkhasiat oleh suatu perusahaan dengan berbagai penelitian yang panjang. Obat tersebut telah dijaga masa patennya sekitar 20-25 tahun dimulai dari ditemukannya zat yang berkhasiat pada obat yang kemudian akan dipatenkan. Sebelum diedarkan dan di pasaran, zat aktif yang berkhasiat tersebut perlu melampaui berbagai macam uji coba terlebih dahulu. Selama hak patennya masih dijaga, obat tersebut tidak diizinkan untuk dijadikan suatu produk oleh perusahaan yang sudah menemukannya, melainkan sudah ada kesepakatan tertentu dengan pihak lain yang terkait. Setelah masa berlaku obat paten tersebut habis, barulah obat tersebut boleh ditiru serta diproduksi dan dipasarkan oleh perusahaan Farmasi lainnya. Obat yang telah ditiru tersebut disebut dengan obat generik (Yusuf, 2016).

## 2.2 Uraian Zat Aktif

### 2.2.1 Ibuprofen



Gambar 2.1 Struktur Ibuprofen (Anonim, 2020).

|               |                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------|
| Rumus Molekul | : C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> |
| Berat Molekul | : 206,28                                         |

|                       |                                                                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nama Kimia            | : ( $\pm$ )-2-( <i>p</i> -Isobutilfenil)asam propionat[15687-27-1]                                                                |
| Pemerian              | : Serbuk hablur; putih hingga hampir putih; berbau khas lemah.                                                                    |
| Kelarutan             | : Sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan kloroform; sukar larut dalam etil asetat; praktis tidak larut dalam air.   |
| Disolusi              | : Toleransi dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q), $C_{13}H_{18}O_2$ , dari jumlah yang tertera pada etiket. |
| Wadah dan penyimpanan | : Dalam wadah tertutup rapat (Anonim, 2020)                                                                                       |

Ibuprofen merupakan golongan *Non Steroid Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) tidak selektif turunan asam propionat, salah satu fungsi ibuprofen sebagai pengobatan nyeri dan inflamasi yang disebabkan beberapa kondisi yaitu Rheumatoid Arthritis dan Osteoarthritis. Ibuprofen memiliki efek samping reaksi alergi paling rendah yang berkaitan dengan intoleransi obat NSAID, sehingga ibuprofen menjadi alternatif yang baik untuk pasien yang tidak toleran terhadap obat NSAID lainnya. Ibuprofen memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan aspirin dan indometasin. Ibuprofen memiliki profil keamanan yang baik pada jaringan tubuh. Ibuprofen memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase-1 (COX-1) dan cyclooxygenase-2 (COX-2) sehingga mengganggu sintesis prostaglandin. Penghambatan enzim COX-1 menyebabkan ibuprofen pada penggunaan oral dapat menimbulkan efek samping yaitu gangguan gastrointestinal, dispepsia, diare, infeksi saluran cerna atas, mual dan kembung. (Nurahmanto, *et al.*, 2017). Ibuprofen merupakan obat yang tergolong dalam *Biopharmaceutics Classification System II* (BCS

II) dimana obat tersebut kelarutannya rendah tetapi memiliki permeabilitas membran yang baik (Qisti, Nurahmanto, dan Rosyidi, 2018).

## **2.3 Tablet**

Tablet merupakan suatu sediaan padat yang telah mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Anonim, 2020).

### **2.3.1 Jenis Tablet**

Menurut (Anonim, 2020) berbagai macam tablet adalah sebagai berikut :

1. Bolus merupakan tablet yang besar dan biasanya digunakan sebagai obat untuk hewan, dan bisa juga untuk hewan yang berukuran besar.
2. Tablet triturat merupakan tablet kempa atau cetak yang berukuran kecil, dan biasanya berbentuk silindris, dan digunakan untuk mendapatkan jumlah yang terukur dan tepat untuk peracikan suatu obat. Untuk jenis tablet ini sekarang sudah mulai jarang digunakan.
3. Tablet hipodermik merupakan tablet cetak yang telah dibuat dari bahan yang mudah melarut atau melarut dengan sempurna di dalam air, umumnya tablet ini dulu digunakan untuk mengolah sediaan injeksi hipodermik. Umumnya diberikan secara oral atau jika sangat dibutuhkan ketersediaan obat yang cepat contohnya seperti tablet Nitrogliserin yang akan diberikan secara sublingual.
4. Tablet bukal digunakan dengan cara meletakkan suatu tablet di antara pipi dan gusi. Untuk tablet sublingual digunakannya dengan cara meletakkan suatu tablet tersebut di bagian bawah lidah, sehingga zat aktif yang terkandung di dalam tablet dapat diserap secara langsung melalui mukosa mulut. Ada beberapa obat yang mudah diserap dengan cara ini (contohnya nitrogliserin dan hormon steroid tertentu) dan memiliki banyak keuntungan.

5. Tablet effervescent yang mudah larut dibuat dengan cara metode dikempa, selain zat aktif, tablet ini juga mengandung campuran asam (seperti asam sitrat, asam tartrat, dan natrium bikarbonat), yang apabila dilarutkan di dalam air akan menimbulkan karbon dioksida. Tablet ini dilarutkan atau didispersikan di dalam suatu air sebelum digunakan. Tablet effervescent ini harus disimpan di dalam tempat yang tertutup rapat atau pada suatu kemasan yang tahan dengan lembab, kemudian biasanya pada etiket akan tertera keterangan tidak untuk langsung ditelan.
6. Tablet kunyah merupakan tablet yang dibuat dengan tujuan untuk dikunyah, memberikan residu dengan rasa yang enak di dalam rongga mulut, gampang untuk ditelan dan tidak meninggalkan rasa pahit atau tidak enak dimulut. Untuk jenis tablet ini biasanya digunakan dalam formulasi tablet yang diperuntukkan kepada anak-anak, terutama formulasi multivitamin, antasida dan antibiotik tertentu. Tablet kunyah biasanya dibuat dengan cara metode kempa, biasanya menggunakan manitol, sorbitol atau sukrosa untuk bahan pengikat dan bahan pengisi, juga mengandung bahan pewarna dan pengaroma untuk menambahkan keindahan pada penampilan dan rasanya.
7. Tablet lepas lambat yaitu tablet yang telah dibuat sedemikian rupa sehingga zat aktif yang terkandung akan tersedia dalam jangka waktu tertentu setelah obat tersebut diberikan. Maksud dari efek diperpanjang, efek pengulangan dan lepas-lambat telah dipakai untuk menjelaskan kesediaan obat tersebut. Tetapi maksud dari lepas-lambat dipakai untuk tujuan farmakope dan persyaratan pelepas obat yang dijelaskan untuk masing-masing monografi tersebut.
8. Tablet hisap (Lozenges) merupakan sediaan padat yang mengandung satu atau lebih suatu bahan obat yang umumnya dengan menggunakan bahan dasar beraroma dan rasa manis,

yang dapat membuat tablet tersebut melarut atau hancur secara perlahan didalam mulut. Tablet hisap dibuat dengan cara dituang (dengan menggunakan bahan dasar gelatin dan atau sukrosa yang telah dilelehkan atau sorbitol) atau dapat dilakukan dengan cara dikempa tablet tersebut menggunakan bahan dasar gula.

### 2.3.2 Metode Pembuatan Tablet

Tablet umumnya dapat dibuat dengan 3 macam metode, yaitu granulasi basah, granulasi kering, (mesin rol atau mesin slag) dan dengan kempa langsung. Tujuan dari granulasi basah dan kering adalah untuk meningkatkan aliran campuran dan atau kemampuan suatu kempa.

1. Granulasi basah, dapat dilakukan dengan cara mencampurkan suatu zat yang berkhasiat, zat pengisi, dan zat penghancur sampai dengan homogen, kemudian dibasahi dengan suatu larutan bahan pengikat, jika perlu ditambahkan dengan bahan pewarna. Kemudian diayak menjadi granul dan dikeringkan di dalam lemari pengering pada suhu 40-50°C (tidak boleh lebih dari pada suhu 60°C). Setelah granul kering kemudian diayak kembali untuk mendapatkan granul dengan ukuran yang diinginkan, dan setelah itu ditambahkan bahan pelicin (lubrikan), kemudian granul dicetak menjadi suatu tablet dengan menggunakan mesin tablet. Untuk metode dengan cara granulasi basah mempunyai keuntungan dapat menghasilkan suatu tablet yang lebih baik, dan tabletnya juga dapat disimpan lebih lama dibandingkan dengan metode granulasi kering (Syamsuni, 2006).
2. Granulasi kering/ *shungging/ precompression*, dapat dilakukan dengan cara mencampurkan suatu zat yang berkhasiat, zat penghancur, dan dapat ditambahkan suatu zat pengikat dan zat pelicin jika diperlukan sampai menjadi massa serbuk yang homogen dan tercampur, kemudian dikempa cetak dengan tekanan yang tinggi, sehingga dapat menjadi suatu tablet yang

besar (slug), yang bentuknya tidak terlalu baik, kemudian digiling dan diayak sampai dengan didapatkan granul yang ukuran partikelnya diinginkan, dan yang terakhir dikempa cetak kembali sesuai dengan ukuran suatu tablet yang diinginkan. Adapun keuntungan dan kerugian dari metode granulasi kering yaitu, keuntungannya tidak diperlukan panas yang tinggi dan kelembapan dalam proses pada granulasi kering ini pada penggunaan alatnya juga lebih sederhana. Sedangkan untuk kerugian dari metode ini adalah dapat menghasilkan suatu tablet yang kurang baik dan tidak tahan dibandingkan dengan metode granulasi basah (Syamsuni, 2006).

3. Tablet cetak atau kempa langsung dapat dilakukan apabila jumlah suatu zat yang berkhasiat per tabletnya cukup untuk dicetak. Untuk zat berkhasiatnya memiliki suatu sifat alir yang baik (*free-flowing*). Zat yang berkhasiat juga berbentuk kristal dan bersifat *free-flowing*. Untuk bahan pengisi pada metode kempa langsung yang paling banyak digunakan yaitu selulosa mikrokristal, laktosa anhidrat, laktosa semprot-kering yang bisa dikempa dan ada beberapa pati yang termodifikasi, seperti tablet Hexamin, tablet NaCl dan tablet  $\text{KMnO}_4$  (Syamsuni, 2006).

Keuntungan dari metode kempa langsung adalah :

- a. Untuk biaya, dapat lebih ekonomis dikarenakan validasi dari prosesnya lebih sedikit.
- b. Untuk prosesnya lebih singkat, dikarenakan proses yang telah dilakukan lebih sedikit, sehingga waktu yang dibutuhkan untuk menggunakan metode ini lebih sedikit tenaga dan mesin yang digunakan juga lebih sedikit.
- c. Dapat digunakan untuk sediaan yang zat aktifnya tidak tahan terhadap panas dan tidak tahan lembab. Untuk waktu hancur dan disolusinya lebih baik, dikarenakan tablet yang dihasilkan dari metode ini tidak perlu melewati proses granul, tetapi langsung menjadi suatu partikel.

Untuk tablet dari kempa langsung ini mengandung partikel halus terlebih dahulu (Hasyim, Megawati, dan Henriani, 2019).

### 2.3.3 Komponen Pada Tablet

Menurut (Syamsuni, 2006), secara umum, suatu tablet mengandung komponen atau formulasi dari suatu tablet yang terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan lainnya seperti, bahan pengikat, bahan pengisi, desintegran, dan lubrikan, serta dapat juga mengandung bahan pewarna dan lak (bahan warna yang telah diadsorpsikan pada alumunium hidroksida yang tidak larut) yang telah diperbolehkan, bahan perasa seperti manis dan bahan pengaroma.

1. Zat aktif, harus memenuhi syarat yang sudah ditetapkan oleh suatu Farmakope.
2. Bahan tambahan atau eksipien :
  - a. Bahan pengisi (*diluent*) adalah bahan yang berfungsi untuk membesarkan suatu volume massa supaya mudah untuk dicetak atau dibuat. Ditambahkan suatu bahan pengisi, apabila suatu zat aktifnya kurang dan sulit untuk dikempa. Contohnya seperti kalsium fosfat dibase, laktosa, pati, dan selulosa mikrokristal.
  - b. Bahan pengikat (*binder*) adalah bahan yang berfungsi untuk memberikan adhesi pada suatu massa serbuk sewaktu granulasi serta untuk menambahkan daya kohesi pada suatu bahan pengisi, misalnya seperti CMC, gelatin, gom akasia, metilselulosa, pasta pati terhidrolisis, povidon, selulosa mikrokristal, dan sukrosa.
  - c. Bahan penghancur/ pengembang (*disintegrant*) yang berfungsi untuk membantu hancurnya suatu tablet setelah ditelan. Misalnya seperti asam alginat, pati, pati dan selulosa yang sudah dimodifikasi secara kimia, povidon sambung-silang, dan selulosa mikrokristal.

- d. Bahan pelicin (*lubrikan/ lubricant*) yang berfungsi dengan cara mengurangi gesekan pada saat proses pengempaan suatu tablet dan juga dapat berguna untuk menahan masa tablet untuk melekat pada cetakan. Misalnya pada asam stearat, minyak nabati terhidrogenasi, senyawa asam stearat dengan logam, dan talcum. Biasanya lubrikan ini bersifat hidrofob, sehingga bisa menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi suatu tablet. Oleh sebab itu, kadar lubrikan yang berlebihan harus dihindari. PEG dan garam lauril sulfat bisa digunakan, akan tetapi kurang dapat memberikan daya lubrikan yang lebih optimal dan akan dibutuhkan dalam kadar yang lebih tinggi.
  - e. Glidan merupakan suatu bahan yang dapat digunakan untuk meningkatkan kemampuan mengalirnya serbuk, biasanya digunakan dalam metode kempa langsung tanpa perlu adanya proses granulasi. Contohnya adalah silica pirogenik koloidal.
  - f. Bahan penyalut (*coating agent*) dapat dilihat dari jenis bahan penyalutnya.
3. Adjuvant
- a. Bahan pewarna (*colouring agent*) dan lak dapat berfungsi untuk meningkatkan nilai estetika atau untuk identitas suatu produk. Contohnya seperti zat pewarna pada tumbuhan.
  - b. Bahan pengaroma (*flavour*) yang dapat berfungsi untuk menutupi rasa dan bau pada suatu zat berkhasiat yang tidak enak (seperti tablet isap penisilin), umumnya digunakan untuk tablet yang penggunaanya lama di dalam mulut. Contohnya adalah berbagai macam minyak atsiri.

## 2.4 Uji Karakteristik Fisik Tablet

### 2.4.1 Uji Organoleptis Tablet

Pemeriksaan organoleptis merupakan pengenalan awal yang sederhana terhadap tablet. Penampilan umum suatu tablet, sangat

penting bagi penerimaan konsumen, maupun pengontrolan keseragaman antar bahan. Warna suatu produk harus seragam dan merata pada suatu tablet. Warna yang tidak merata tidak hanya dapat menyebabkan hilangnya nilai estetik, namun dapat menyebabkan ketidakpercayaan konsumen terhadap keseragaman isi dan rendahnya mutu produk (Khaidir, Murrukumihadi, dan Kusuma, 2015).

#### **2.4.2 Uji Keseragaman Ukuran**

Keseragaman ukuran dilakukan untuk mengetahui dan menentukan bahwa suatu tablet tersebut memiliki ketebalan dan diameter yang seragam. Salah satu tujuan dari evaluasi ini adalah untuk mengetahui penyesuaian antara tebal dan diameter tablet, sehingga dapat memberikan daya tarik tablet dan juga dapat berpengaruh pada kerapuhan dan kekerasan suatu tablet. Alat yang digunakan untuk mengukur diameter dan ketebalan dari suatu tablet tersebut dalam pegujian ini adalah jangka sorong (Gusmayadi dan Azwar, 2014). Syarat untuk uji keseragaman ukuran yaitu diameter suatu tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari  $1 \frac{1}{3}$  kali tebal tablet (Syamsuni, 2006).

#### **2.4.3 Uji Keseragaman Bobot**

Keseragaman bobot merupakan salah satu penilaian baik atau tidaknya suatu produk tablet yang dihasilkan. Uji keseragaman bobot suatu tablet bertujuan untuk melihat apakah suatu tablet yang dicetak tersebut memiliki bobot yang seragam atau tidak. Keseragaman bobot suatu tablet dapat memberikan pengaruh pada keseragaman kandungan suatu zat aktif yang hasilnya akan mempengaruhi efek terapi yang didapatkan. Selama proses produksi suatu tablet, bobot tablet harus diperiksa secara rutin untuk memastikan bahwa suatu bobot tablet yang didapatkan sesuai dengan yang diinginkan (Khaidir, Murrukumihadi, dan Kusuma, 2015).

Suatu tablet harus memenuhi syarat untuk uji keseragaman bobot yang telah ditetapkan sebagai berikut :

Tablet ditimbang 20 tablet satu persatu, dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom B (Anonim, 2020).

#### **2.4.4 Uji Kekerasan Tablet**

Untuk pengukuran kekerasan suatu tablet dilakukan untuk mengetahui kekerasan suatu tablet, agar tablet tersebut tidak terlalu rapuh atau tidak terlalu keras. Kekerasan suatu tablet erat kaitannya dengan ketebalan suatu tablet, bobot tablet, dan waktu hancur suatu tablet. Alat yang digunakan untuk melakukan uji pengukuran kekerasan suatu tablet adalah *hardness tester* (Syamsuni, 2006).

Tablet umumnya dikatakan baik, ketika memiliki kekerasan antara 4-8 kg. Kekerasan tablet yang kurang dari 4 kg masih bisa diterima apabila kerapuhannya tidak melewati batas yang sudah ditentukan. Kekerasan tablet yang lebih dari 10 kg masih bisa diterima, apabila masih memenuhi persyaratan waktu hancur dan uji disolusi yang sudah dipersyaratkan (Banne, Ulaen, dan Lombeng, 2012)

#### **2.4.5 Uji Kerapuhan Tablet**

Kerapuhan tablet merupakan suatu parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai macam tindakan yang menyebabkan pecah/ retak pada permukaan suatu tablet. Semakin besar persentase kerapuhan yang didapatkan, maka semakin besar pula massa tablet yang hilang. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi konsentrasi/ kadar zat aktif yang terdapat didalam suatu tablet (Khaidir, *et al.*, 2015).

Alat yang digunakan untuk melakukan uji kerapuhan suatu tablet disebut dengan *friability tester*. *Friability* merupakan persen dari bobot yang hilang setelah tablet diguncang. Penentuan kerapuhan

suatu tablet dilakukan terutama pada waktu tablet tersebut akan dilapisi (*coating*). Kerapuhan suatu tablet tersebut dapat dihitung dengan rumus

$$\frac{W1 - W2}{W1} \times 100\%$$

W1 : Berat awal tablet

W2 : Berat tablet setelah di uji

Batas kerapuhan yang diperbolehkan adalah maksimal 0,8% (Syamsuni, 2006).

#### 2.4.6 Uji Waktu Hancur Tablet

Uji waktu hancur dilakukan untuk menetapkan waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet dengan suatu alat yang disebut dengan *disintegration tester*. Suatu tablet dinyatakan hancur apabila tidak ada bagian tablet yang tertinggal di dalam keranjang pada alat tersebut. Waktu yang dibutuhkan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut, dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput. Apabila suatu tablet yang diuji tidak memenuhi syarat, ulangi pengujian dengan menggunakan 5 tablet dengan cakram penuntun (Syamsuni, 2006).

### 2.5 Penetapan Kadar

Penetapan kadar dimaksudkan untuk mengetahui kadar zat yang berkhasiat yang terkandung di dalam suatu obat tablet. Penetapan kadar dapat dianggap sebagai pengujian versi kuantitatif dari pengujian identifikasi, 10-20 tablet digerus, dan bahan aktif yang larut diekstrak menggunakan pelarut yang sesuai menurut prosedur yang sudah ditetapkan. Penetapan kadar zat aktif perlu dilakukan untuk memastikan bahwa setiap tablet mengandung zat aktif yang sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Indonesia. Setiap tablet memiliki persyaratan masing-masing kadar zat aktif yang dikandungnya (Agoes, 2008).

Konsentrasi larutan terekstraksi ditetapkan dengan cara spesifik dan spektroskopi yang telah divalidasi atau cara kromatografi dengan cara

membandingkan dengan larutan baku pembanding. Hasil uji ini dinyatakan dalam bentuk persentase terhadap hasil/ pernyataan dalam bentuk label. Walaupun spesifikasi untuk hasil penentuan berbeda dari satu produk terhadap produk lainnya, biasanya rentang kadar individual bahan aktif yang ditentukan berada diantara 90-110% dari pernyataan pada label (Agoes, 2008). Pada Farmakope Edisi VI persyaratan untuk tablet ibuprofen toleransi dalam waktu 60 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q),  $C_{13}H_{18}O_2$ , dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 2020).

## 2.6 Uji Disolusi

### 2.6.1 Definisi

Uji disolusi dilakukan sebagai tahap pertama untuk mengetahui ketersediaan hayati suatu bentuk sebelum uji pelepasan obat secara *in vivo* yang dilakukan (Siswanto, *et al.*, 2014). Uji disolusi adalah suatu metode yang digunakan dalam pengembangan formulasi obat baru, mengontrol kualitas produk obat, dan memprediksi kinerja *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi adalah pengganti untuk uji bioekivalen karena merupakan pendekatan yang praktis dan ekonomis di negara berkembang dimana teknologi dan sumber daya terbatas untuk penelitian *in vivo*. Dalam studi disolusi, pelepasan bahan aktif farmasi (API) dari produk obat di media disolusi yang sebanding dengan cairan saluran cerna ditentukan. Berdasarkan ini, pelarutan secara *in vitro* mungkin dapat menilai kinerja penyerapan obat *in vivo*. Kecepatan disolusi dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya medium uji disolusi (Susanti, 2019).

### 2.6.2 Medium Uji Disolusi

Medium disolusi yang digunakan adalah medium yang menggambarkan keadaan cairan pada lambung dan usus. Medium lambung dan usus berbeda pada kondisi pH. Komposisi cairan lambung pada keadaan puasa simulasi (pH 1,2) cukup sederhana. Dalam keadaan tidak berpuasa, kondisi lambung sangat bergantung pada jenis dan jumlah makanan yang dimakan. Sedangkan cairan

usus simulasi (*simulated intestinal fluid*, SIF dijelaskan dalam USP 26, merupakan larutan dapar 0,05 M yang mengandung kalium dihidrogen fosfat. pH dapar ini adalah 6,8 dan berada dalam kisaran pH usus normal (Sinila, 2016).

### 2.6.3 Prosedur Disolusi

Prosedur disolusi meliputi wadah, suhu, volume media disolusi, posisi pengambilan sampel, waktu pengambilan sampel, dan penentuan kadar zat terlarut.

#### a. Wadah

Wadah untuk uji disolusi mempunyai ukuran dan bentuk yang bervariasi. Wadah yang digunakan dapat berupa gelas piala, labu alas bulat, labu khusus seperti sel dialisis. Sebaiknya menggunakan wadah gelas dengan dasar bundar (bulat), agar granul dapat terdispersi secara merata ke seluruh sisi dari gelas kimia, sehingga hasil disolusi homogen.

#### b. Suhu

Suhu dalam wadah adalah salah satu kondisi yang mempengaruhi proses disolusi suatu zat karena kelarutan zat bergantung dari suhu. Oleh karena itu, suhu dalam wadah disolusi harus sesuai dengan syarat dan dapat dikendalikan serta fluktuasi suhu selama pengujian harus dihindari. Untuk mengatur suhu media, wadah dicelupkan ke dalam tangas air yang dilengkapi thermostat. Suhu media adalah  $37 \pm 0,5$  °C, karena suhu ini merupakan parameter suhu *in vivo*.

#### c. Volume media disolusi

Penentuan volume disolusi sangat dipengaruhi oleh kelarutan zat. Zat yang memiliki kelarutan kecil memerlukan volume yang lebih besar.

#### d. Posisi pengambilan sampel

Sampel diambil pada daerah pertengahan antara bagian atas keranjang berputar atau daun dari alat dayung dan permukaan media dan tidak kurang dari 1 cm dari dinding wadah.

e. Waktu pengambilan sampel

Selang waktu pengambilan harus sama untuk setiap pengukuran agar hasil tidak terlalu menyimpang.

f. Penentuan Kadar Zat Terlarut

Pada tiap sampel dilakukan analisis terhadap zat aktif yang terlarut secara kuantitatif. Penentuan dilakukan dengan cara yang tepat, teliti, keberulangan yang tinggi dan murah. Biasanya menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis (Sinila, 2016).

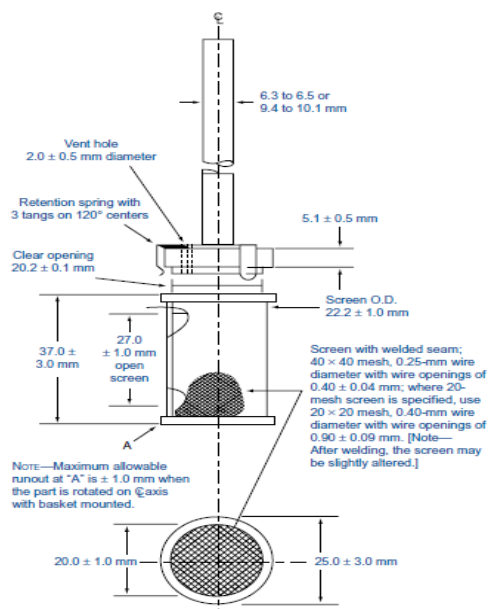
#### 2.6.4 Metode Uji Disolusi

Menurut (Sataloff, Johns, dan Kost, 2013) untuk uji disolusi, terdapat 7 apparatus yang dapat digunakan, antara lain :

1. Metode 1 (Metode Keranjang Putar) USP / NF berputar

Metode keranjang pengujian disolusi pada dasarnya terdiri dari keranjang kawat 40 mesh berdiameter  $25.0 \pm 3.0 \text{ mm} \times 37.0 \pm 3.0 \text{ mm}$ , diputar dengan kisaran kecepatan konstan dari 25 hingga 150 rpm. Itu direndam dalam 900 ml pelarutan medium dalam wadah berkapasitas 1000 ml. Media di kapal dipertahankan pada suhu konstan  $37 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$  oleh sarana pemandian air yang sesuai. Lingkungan tempat file aparat ditempatkan tidak boleh memberikan kontribusi gerakan yang signifikan, agitasi, atau getaran ke perakitan. Mungkin penutup yang tepat digunakan untuk memperlambat penguapan. Poros diposisikan sedemikian rupa sumbu tidak lebih dari 2 mm pada titik mana pun dari sumbu vertikal kapal dan berputar dengan mulus tanpa goyangan yang berarti. Satuan dosis ditempatkan dalam keranjang kering di awal setiap tes. Jarak antara dasar bagian dalam kapal dan keranjang dipertahankan pada  $25 \pm 2 \text{ mm}$  selama pengujian. Dalam kasus bentuk sediaan yang tidak hancur, alat ini adalah lebih tinggi dari apparatus 2, karena membatasi bentuk sediaan dalam aliran fluida kondisi tunak. Metode ini mungkin tampak lebih rendah untuk pengujian

bentuk sediaan, yang mengandung getah, karena tersumbatnya dari matriks layar. Dalam kasus bentuk sediaan mengambang, ini metode berkinerja baik, tetapi eksipien harus berhati-hati jangan menyumbat jaring keranjang.

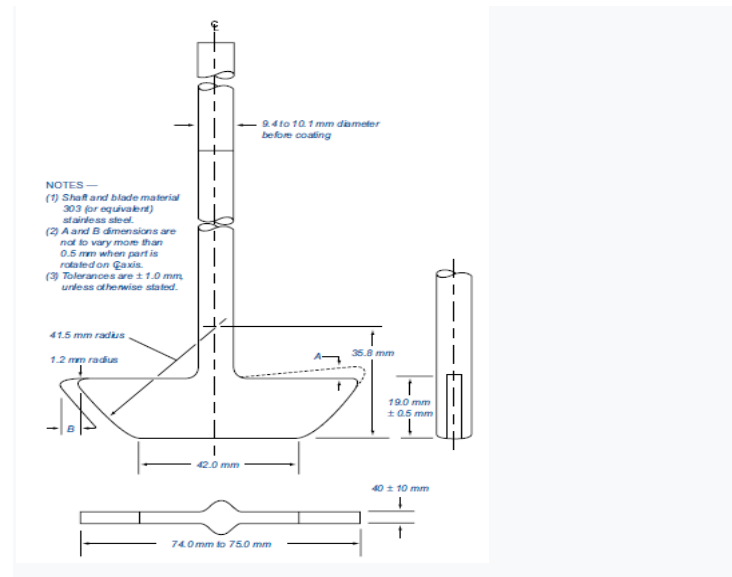


Gambar 2.2 USP Apparatus 1 (Sataloff, *et al.*, 2013).

## 2. Metode 2 (Metode Dayung Berputar)

Untuk semua tujuan praktis, spesifikasi kompendial yang diuraikan untuk ini metode ini identik dengan metode 1, kecuali paddle tersebut diganti dengan keranjang berputar. Terdiri dari bilah dan poros kaku dan logam atau lembam yang sesuai satu kesatuan. Batang dayung dan bilah bisa dilapisi lapisan lembam yang cocok. Bentuk sediaan dibiarkan tenggelam sebagian bawah bejana sebelum putaran bilah dimulai. Aparatus ini sering digunakan baik untuk bentuk sediaan hancur dan tidak terpecah pada 50 rpm. Kecepatan agitasi lainnya dapat diterima dengan justifikasi yang tepat. USP / NF mengizinkan variasi dalam metode dayung yang melibatkan penggunaan heliks bahan non-reaktif sebagai "pemberat" untuk mengambang bentuk sediaan. Penahan dilakukan oleh perangkat semacam itu telah dipelajari secara serius. Dalam kasus metode keranjang dan dayung, "formasi kerucut" masalah telah dilaporkan dalam kasus

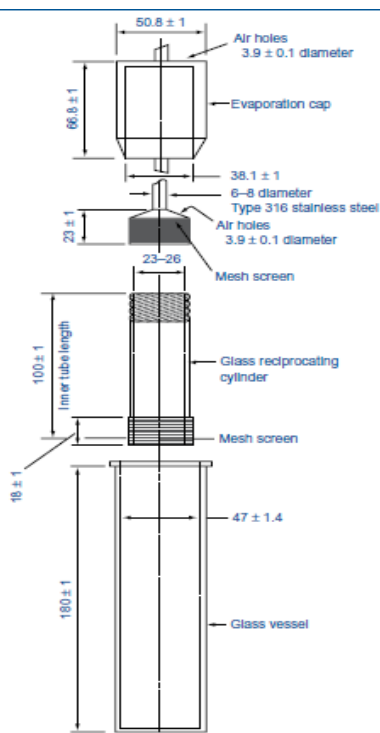
beberapa produk. Bentuk sediaan yang mengandung eksipien tidak larut dalam jumlah tinggi diperkirakan akan membentuk massa padat di bagian bawah kapal. Pembentukan kerucut ini diamati baik untuk buruk maupun tinggi obat terlarut, tetapi berdampak lebih besar pada obat yang sulit larut. Pembentukan kerucut kurang terlihat dalam kasus metode keranjang, karena dosis ditempatkan di keranjang, bukan dijatuhkan di dasar kapal, seperti pada metode dayung. Untuk menghilangkan masalah ini kebanyakan terlihat pada metode dayung, untuk meningkatkan reproduktifitas uji disolusi, beberapa modifikasi pada metode dayung disarankan dan diselidiki. Mereka adalah kapal miring, dengan kapal Peak <sup>TM</sup> bentuk kerucut yang dibentuk di bagian bawah bejana, strip logam, spindel berbentuk bulan sabit, megadayung, dan berbagai baling-baling bentuk. Ada diskusi tentang penggunaan kapal puncak, karena itu bukan perlengkapan standar. Penggunaan kapal puncak membutuhkan justifikasi terdokumentasi. Hal itu menunjukkan peningkatan itu kecepatan dayung sering menghilangkan kerucut, tetapi ada batasan seperti seberapa tinggi kecepatan dayung bisa berjalan tanpa kehilangan diskriminasi kekuasaan. Meski ada komentar yang dibuat mereduksi itu jumlah eksipien dalam formulasi dapat mengurangi atau menghapuskan kerucut, itu menunjukkan formasi kerucut itu dan pembubaran seharusnya tidak menjadi kekuatan pendorong untuk memodifikasi formulasi. Sebuah peralatan sel aliran disarankan, sebagai alternatif untuk meminimalkan pembentukan kerucut.



Gambar 2.3 USP Apparatus 2 (Sataloff, *et al.*, 2013)

### 3. Metode 3 (*Silinder Reciprocating*)

Perakitan terdiri dari satu set bejana kaca berbentuk silinder dan datar; satu set silinder bolak-balik kaca; fitting baja tahan karat (tipe 316 atau setara) dan layar yang terbuat dari bahan non-sorbing yang sesuai bahan dan bahan non-reaktif yang dirancang agar sesuai atas dan bawah silinder bolak-balik; dan motor dan drive perakitan untuk membalas silinder secara vertikal di dalam kapal dan, jika diinginkan, indeks silinder resiprokal secara horizontal ke baris bejana yang berbeda. Kapal-kapal itu dibenamkan di bak air yang sesuai dengan ukuran berapa pun yang memungkinkan memegang suhu pada  $37 \pm 0,5$  °C selama pengujian. Komponennya sesuai dengan spesifikasi, kecuali jika tidak ditentukan dalam monograf individu. Salah satu keuntungan dari silinder bolak-balik adalah saluran pencernaan itu kondisi saluran dapat dengan mudah disimulasikan, karena mudah untuk membuat perubahan pH tergantung waktu. Alat ini paling banyak digunakan dan cocok untuk bentuk sediaan non-disintegrasi (pelepasan diperpanjang) atau pelepasan tertunda (pelepasan enterik).

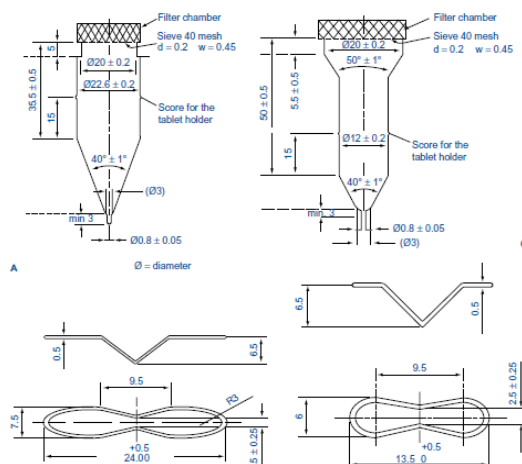


Gambar 2.4 USP Apparatus 3(Semua pengukuran dinyatakan dalam mm kecuali dinyatakan lain.) (Sataloff, *et al.*, 2013).

#### 4. Apparatus 4 (*Flow-Through Cell*)

Perakitan terdiri dari reservoir dan pompa untuk medium disolusi; sel mengalir; dan penangas air yang mempertahankan media pelarutan pada  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ . Pompa memaksa pembubaran media ke atas melalui sel *flow-through*. Pompa memiliki kisaran pengiriman antara 240 dan 960 ml / jam, dengan kecepatan aliran standar 4, 8, dan 16 ml / menit. Ini harus volumetrik untuk memberikan aliran konstan tidak tergantung pada hambatan aliran di filter alat; profil aliran adalah sinusoidal dengan denyut  $120 \pm 10$  denyut/ menit. Komponen sesuai dengan spesifikasi, seperti yang ditunjukkan pada gambar, kecuali ditentukan lain dalam monografi. Keuntungan aliran melalui peralatan sel paling sering diikuti adalah kemampuan untuk menguji obat dengan kelarutan air yang sangat rendah dalam mode loop terbuka dan kemampuan untuk mengubah pH secara nyaman selama pengujian. Kerugian yang terkait dengannya mungkin kesulitan

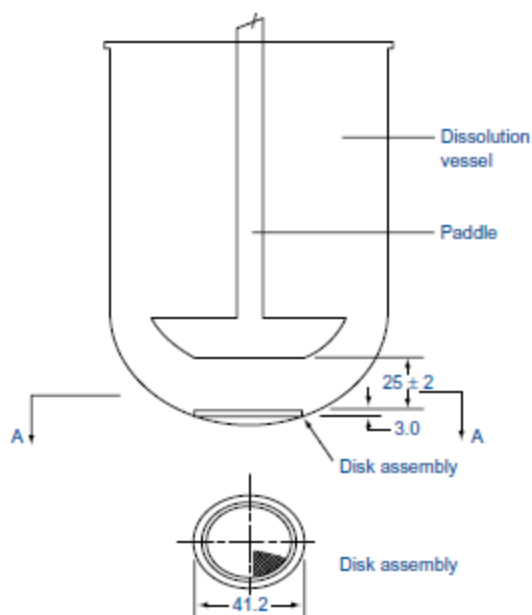
operasional untuk menyiapkan volume besar media untuk operasi dalam mode loop terbuka dan ditambahkan waktu dalam pengaturan dan pembersihan sistem.



Gambar 2.5 USP Apparatus 4 A. Sel besar untuk tablet dan kapsul. Semua pengukuran dinyatakan dalam mm kecuali dinyatakan lain. B. Tempat tablet untuk sel besar Semua pengukuran dinyatakan dalam mm kecuali dinyatakan lain. C. Sel kecil untuk tablet dan kapsul. Semua pengukuran diekspresikan dalam mm kecuali dinyatakan lain. D. Tempat tablet untuk sel kecil. Semua pengukuran dinyatakan dalam mm kecuali dinyatakan lain (Sataloff, *et al.*, 2013).

##### 5. Apparatus 5 (*Paddle Over Disk*)

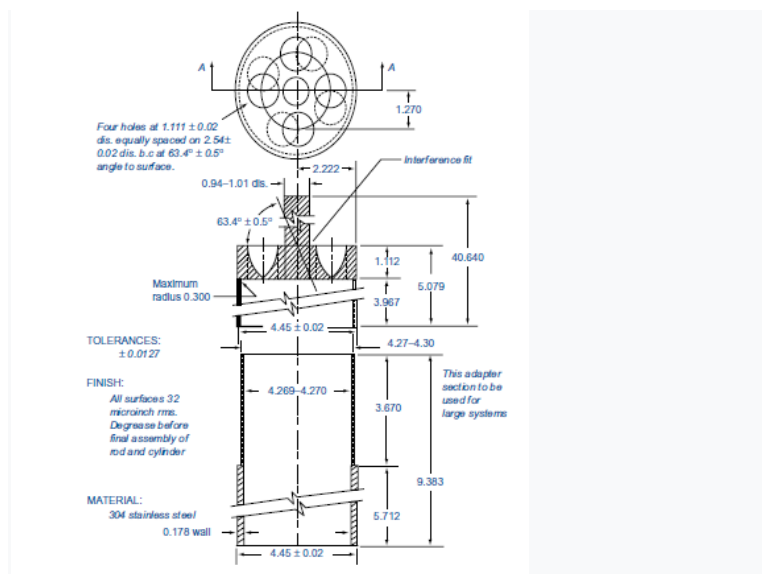
Alat 2 digunakan dengan tambahan rakitan disk baja tahan karat, dirancang untuk menahan sistem transdermal di bagian bawah kapal. Temperatur dipertahankan pada  $32 \pm 0,5$  ° C. Sebuah jarak  $25 \pm 2$  mm antara dayung dan bilah dan permukaan perakitan disk dipertahankan selama pengujian. Kapal dapat ditutup selama pengujian untuk meminimalkan penguapan. Perakitan disk untuk menahan sistem transdermal dirancang untuk meminimalkan volume "mati" antara rakitan disk dan bagian bawah kapal. Perakitan disk menahan sistem agar tetap rata dan diposisikan sedemikian rupa sehingga permukaan pelepasan sejajar dengan bagian bawah bilah dayung. (Untuk spesifikasi lebih lanjut, lihat pada gambar ).



Gambar 2.6 USP Apparatus 5 (*Paddle over disk*). (Semua pengukuran dinyatakan dalam mm kecuali dinyatakan lain.) (Sataloff, *et al.*, 2013).

#### 6. Apparatus 6 (*Rotating Cylinder*)

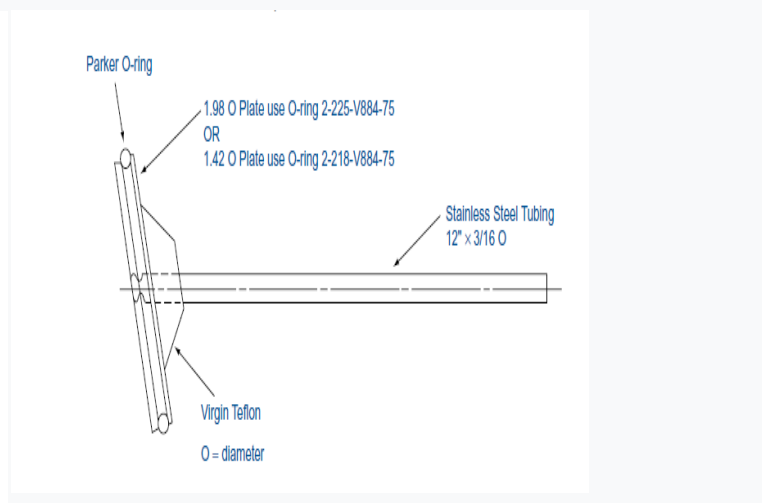
Perakitan kapal yang digunakan sama dengan Aparatur 1, kecuali keranjang dan poros diganti dengan elemen pengaduk silinder baja tanpa noda untuk mempertahankan suhu pada  $32 \pm 0,5$  ° C selama pengujian. Komponen poros dan silinder dari elemen pengaduk dibuat dari baja tahan karat sesuai spesifikasi, seperti yang ditunjukkan pada gambar. Satuan dosis ditempatkan pada silinder di awal dari setiap tes. Jarak antar bagian dalam kapal dan silinder dipertahankan pada  $25 \pm 2$  mm selama pengujian.



Gambar 2.7 USP Apparatus 6 (Semua pengukuran dinyatakan dalam cm kecuali dinyatakan lain.) (Sataloff, *et al.*, 2013).

#### 7. Apparatus 7 (*Reciprocating Cylinder*)

Perakitan terdiri dari satu set larutan yang dikalibrasi secara volumetrik atau tared wadah yang terbuat dari kaca atau bahan lembam lain yang sesuai; Sebuah motor dan perakitan drive untuk membalas sistem secara vertikal dan untuk mengindeks sistem secara horizontal ke baris kapal yang berbeda secara otomatis, jika diinginkan; dan satu set sampel yang sesuai. (Untuk detail tentang spesifikasi, lihat gambar) formulasi baru; dan memastikan kualitas produk yang berkelanjutan dan kinerja.



Gambar 2.8 USP Apparatus 7 (Sataloff, *et al.*, 2013).

### 2.6.5 Sistem Klasifikasi Biofarmasetik

#### a. Kelas I

Obat golongan ini menunjukkan angka absorpsi tinggi dan angka disolusi tinggi. Langkah pembatas laju adalah pelarutan obat, dan jika pelarutan sangat cepat, maka laju pengosongan lambung menjadi langkah penentu laju. Senyawa ini terserap dengan baik, dan laju penyerapannya biasanya lebih tinggi daripada laju ekskresi. Contohnya termasuk metoprolol, diltiazem, verapamil, dan propranolol (Reddy dan Karunakar, 2011).

#### b. Kelas II

Obat golongan ini memiliki bilangan absorpsi tinggi tetapi bilangan disolusi rendah. Pelarutan obat *in vivo* kemudian merupakan langkah pembatasan laju untuk absorpsi kecuali pada jumlah dosis yang sangat tinggi. Penyerapan obat kelas II biasanya lebih lambat daripada untuk kelas I dan terjadi dalam jangka waktu yang lebih lama. Korelasi *in vitro-in vivo correlation* (IVIVC) biasanya diterima untuk obat kelas I dan kelas II. Ketersediaan hayati produk ini dibatasi oleh tingkat kelarutannya. Oleh karena itu, korelasi antara ketersediaan hayati *in vivo* dan pelarutan *in vitro* dapat ditemukan. Contohnya termasuk glibenklamid, fenitoin, danazol, asam mefenamat, nifedipine, ketoprofen, naproxen, karbamezapine, dan ketoconazole (Reddy dan Karunakar, 2011). Contoh obat lainnya adalah ibuprofen, diklofenak, dan piroksikam (Winokan dan Sopyan, 2019).

#### c. Kelas III

Permeabilitas obat adalah langkah pembatas kecepatan untuk absorpsi obat, tetapi obat terlarut dengan sangat cepat. Obat ini menunjukkan variasi yang tinggi dalam kecepatan dan tingkat absorpsi obat. Karena pelarutannya cepat, variasi disebabkan oleh perubahan fisiologi dan permeabilitas membran daripada

faktor bentuk sediaan. Jika formulasi tidak mengubah permeabilitas atau durasi waktu gastrointestinal, maka kriteria kelas I dapat diterapkan. Contohnya termasuk simetidin, ranitidin, asiklovir, neomisin B, atenolol, dan kaptopril (Reddy dan Karunakar, 2011).

d. Kelas IV

Obat golongan ini bermasalah untuk pemberian oral yang efektif. Senyawa ini memiliki ketersediaan hayati yang buruk. Mereka biasanya tidak terserap dengan baik melalui mukosa usus, dan diharapkan terjadi variabilitas yang tinggi. Untungnya, contoh ekstrim senyawa kelas IV merupakan pengecualian daripada aturan, dan ini jarang dikembangkan dan dipasarkan. Namun demikian, beberapa obat kelas IV memang ada. Contohnya termasuk hydrochlorothiazide, taxol, dan furosemide (Reddy dan Karunakar, 2011).

#### 2.6.6 Bioavailabilitas dan Bioekivalensi

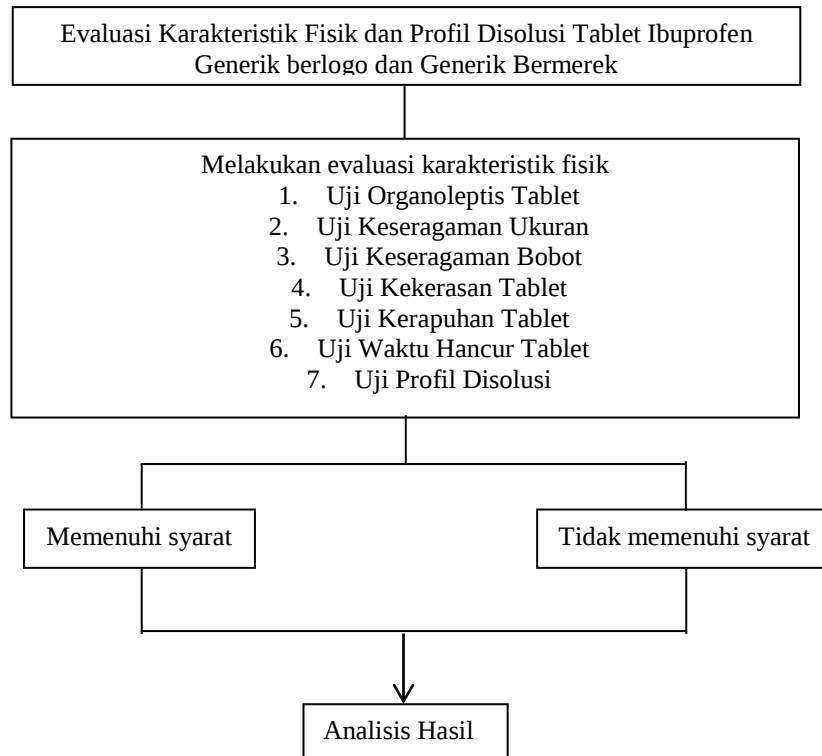
Uji Bioekivalensi (BE) merupakan data ekivalensi untuk melihat kesetaraan sifat dan kerja obat didalam tubuh suatu obat “copy” dibandingkan dengan obat inovator sebagai pembanding. Dua produk obat disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai bioekivalensi farmaseutik dan alternatif farmaseutik dan pada pemberian dengan dosis yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efek dalam efikasi maupun keamanan akan sama (Leboe, Wahyudin, dan Naid, 2015). Dalam uji bioekivalensi standar obat pembanding hendaknya dipilih dalam formulasi yang memberikan kadar paling banyak dalam sistemik serta dengan pemberian rute yang sama, kecuali diperlukan untuk melihat profil farmakokinetik tertentu (Rachmawati dan Diana, 2011).

Bioavailabilitas (BA) adalah persentase dan kecepatan zat aktif dalam produk obat yang mencapai atau tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh / aktif, setelah pemberian obat diukur

dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin (Leboe, *et al.*, 2015).

Bioavailabilitas atau ketersediaan hayati didefinisikan sebagai jumlah dan kecepatan zat aktif obat tersebut mencapai sirkulasi sistemik, jumlah obat diukur dari kadar dalam darah atau urin dengan parameter farmakokinetik *area under curve* (AUC) yaitu luas di bawah kurva obat terhadap waktu. Bioavailabilitas obat dapat dinilai dengan menggunakan data darah maupun data urin, tergantung pada tujuan studi, metode penetapan kadar obat maupun sifat produk obat yang akan diuji. Parameter farmakokinetik data darah yang berguna pada penentuan bioavailabilitas antara lain waktu kadar puncak ( $t_{max}$ ), kadar puncak dalam darah ( $C_{max}$ ) dan AUC. Untuk penentuan menggunakan data urin, beberapa parameternya adalah jumlah kumulatif obat yang diekskresi dalam urin ( $D_u$ ), laju ekskresi obat dalam urin ( $dD_u/dt$ ) dan waktu ekskresi maksimum obat ( $t^\infty$ ) (Rachmawati dan Diana, 2011).

## 2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka Konsep