UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

SKRIPSI

Oleh:

DEVIA PERMATA SARI

07 613 036

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA & ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

JUNI 2011

DAFTAR ISI

	Hal
KATA PENGANTAR……	vi
DAFTAR ISI……	viii
DAFTAR GAMBAR……	x
DAFTAR TABEL……	xi
DAFTAR LAMPIRAN ……	xii
DAFTAR INDEKS.....	xiii
INTISARI ……	xiv
ABSTRACT……	xv
BAB I. PENDAHULUAN…….....	1
A. Latar Belakang Masalah…….....	1
B. Perumusan Masalah……...	2
C. Tujuan Penelitian……...	3
D. Manfaat Penelitian……..……....	3
BAB II. STUDI PUSTAKA…….....	4
A. Tinjauan Pustaka…….....	4
1. Obat Generik…….....	4
2. Sistem Biofarmasetika…….....	5
3. Uji Disolusi.....……	5
4. Uji Disolusi Terbanding.....	8
5. Parameter Uji Disolusi……	10
6. Monografi Tablet……	12
7. Persyaratan Mutu Tablet…….....…	13
B. Landasan Teori……..	16
C. Hipotesis……	17
BAB III. METODE PENELITIAN ……..	18
A. Bahan Dan Alat ……	18
1. Bahan……. ……	18
2. Alat …… ……	18
B. Cara Penelitian ……	19
1. Skema Jalannya Penelitian.....……	19
2. Uji Sifat Fisik Tablet…….……	20

3. Uji Penetapan Kadar……..…… 21
4. Uji Disolusi…..…… 22
C. Analisis Hasil……..... 23
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN……..... 24
A. Uji Sifat Fisik Tablet……..…..…….…… …… 24
1. Keseragaman Ukuran…… 24
2. Keseragaman Bobot…… 24
3. Kekerasan.....……..... 25
4. Disintegrasi……..... 26
B. Uji Penetapan Kadar……..... 27
1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum..... 27
2. Pembuatan Kurva Baku……..... 27
3. Penetapan Kadar Tablet …… 28
C. Uji Disolusi..... 29
1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum..... 29
2. Pembuatan Kurva Baku..... 30
3. Uji Disolusi Tablet Metformin Hidroklorida……..... 30
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN …… 36
A. Kesimpulan …… 36
B. Saran.. …… 36
DAFTAR PUSTAKA…..…… 37
LAMPIRAN …… 39

ISLAM
UNIVERSITAS
INDONESIA

UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Yogyakarta

Oleh :

DEVIA PERMATA SARI

07 613 036

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

JUNI 2011

SKRIPSI

UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

Yang diajukan oleh :

DEVIA PERMATA SARI

07 613 036

Telah disetujui oleh :

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
T.N.Saifullah, M.Si., Apt.	Okti Ratna Mafruhah, M.Sc., Apt.

SKRIPSI

UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

Oleh :

DEVIA PERMATA SARI

07613036

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 15 Juni 2011

Ketua Penguji : T.N.Saifullah, M.Si., Apt (.....)

Anggota Penguji : 1. Okti Ratna Mafruhah, M.Sc., Apt (.....)

2. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt (.....)

3. M. Hatta Prabowo, M.Si., Apt (.....)

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

H. Yandi Syukri, M.Si., Apt

kri, M.Si., Apt H. Yandi Syu

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan disuatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Juni 2011

Penulis,

Devia Permata Sari

Karya ini Kupersembahkan Kepada:

Allah SWT, sebagai wujud ibadahku

PapaKu (Sugiharto, S.E.) dan MamaKu (Umi Sofia Ulfa, S.Pd.),

terima kasih atas segala kasih sayang, kesabaran, dukungan moril & meteriil,

dan limpahan do'a untukku setiap waktu

The Special Man (Mz Ope), terima kasih atas support & kesabarannya serta

selalu ada untukKu sepanjang waktu

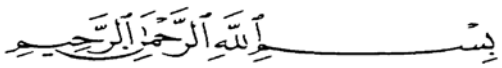
Sahabat – SahabatKu (Ratih, Wulan, Nina, Asti, Lail, Tria, Galuh, Angly),

terima kasih atas dukungannya dan yang selalu membuatKu semangat

Teman - Teman Farmasi UII angkatan 2007

AlmamaterKu, God Bless You...

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum wr. wb.

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini dengan baik dan lancar. Sholawat serta salam semoga selalu tercurah kepada junjungan kita nabi besar Muhammad SAW beserta keluarga, para sahabat serta pengikut setianya hingga akhir zaman.

Skripsi dengan judul **"UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK"** ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) di Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia,

Keberhasilan penelitian dan penyusunan skripsi ini adalah berkat bantuan dari semua pihak. Untuk itu dalam kesempatan kali ini, penulis menghaturkan terima kasih kepada pihak-pihak yang mempunyai andil besar dalam pelaksanaan dan penyelesaian skripsi ini, terutama kepada :

1. Bp. T.N.Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama, yang telah meluangkan waktu, tenaga, fikiran serta memberikan dukungan selama penelitian sampai penyusunan skripsi.
2. Ibu. Okti Ratna Mafruhah, M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga, fikiran serta telah memberikan dukungan selama penelitian sampai penyusunan skripsi.
3. Bp. Drs. Mufrod, M.Sc., Apt dan M. Hatta Prabowo, M.Si., Apt, selaku Dosen Penguji Skripsi yang telah meluangkan waktu untuk menguji skripsi ini.
4. Bp. H. Yandi Syukri, M.Si., Apt. Selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, terima kasih atas fasilitas dan kemudahan yang diberikan selama menempuh studi di fakultas MIPA.
5. Bp. M. Hatta Prabowo, M.Si., Apt. selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan bimbingan akademik selama menjalankan perkuliahan.

6. Ibu. Barokah Sri Utami selaku Manager PPIC dari PT. Phapros Semarang yang telah membantu penulis dalam menyediakan bahan baku.
7. Bp. Hartanto selaku laboran di Laboraturium Teknologi Farmasi yang sudah membantu jalannya penelitian.
8. Bp. Kuswandi selaku laboran di Laboraturium Kimia Farmasi yang sudah membantu jalannya penelitian.
9. Dosen - Dosen Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia, yang telah memberikan banyak ilmu.
10. Teman tim penelitian Ratih Dwi Lestari, terima kasih atas bantuan dan semangatnya selama proses penelitian.
11. Dan semua pihak yang telah banyak membantu sehingga terlaksananya penelitian dan penyusunan skripsi ini

Penulis menyadari sepenuhnya, bahwa penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu saja masih jauh dari sempurna dan masih banyak terdapat kekurangan, oleh karena itu penulis memohon ampun kepada Allah SWT dan memohon maaf kepada semua pihak atas kekurangan ini serta mengharapkan kritik dan saran sebagai perbaikan di hari mendatang sehingga bermanfaat untuk kemaslahatan kita semua.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, Juni 2011

Penulis,

Devia Permata Sari

DAFTAR ISI

Hal

KATA PENGANTAR…….. vi
DAFTAR ISI…… viii
DAFTAR GAMBAR…… x
DAFTAR TABEL…… xi
DAFTAR LAMPIRAN ……xii
DAFTAR INDEKS.....xiii
INTISARI …… xiv
ABSTRACT…… xv
BAB I. PENDAHULUAN……..... 1
A. Latar Belakang Masalah……..... 1
B. Perumusan Masalah……..3
C. Tujuan Penelitian……..3
D. Manfaat Penelitian……..……..3
BAB II. STUDI PUSTAKA……..... 4
A. Tinjauan Pustaka……..... 4
1. Obat Generik……..... 4
2. Sistem Biofarmasetika.....……5
3. Disolusi.....…….....5
4. Uji Disolusi Terbanding..... 8
5. Parameter Uji Disolusi……9
6. Monografi Tablet……...12
7. Uji Mutu Fisik Tablet…….....…..13
B. Landasan Teori……15
C. Hipotesis…… 15
BAB III. METODE PENELITIAN …….. 16
A. Bahan Dan Alat ……. 16
1. Bahan……. …….. 16
2. Alat …… ……..16
B. Cara Penelitian ……...17
1. Skema Jalannya Penelitian.....……17
2. Uji Sifat Fisik Tablet…….……18

3. Uji Penetapan Kadar……..…… 19
4. Uji Disolusi…..…… 20
C. Analisis Hasil……..... 21
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN……. 22
A. Uji Sifat Fisik Tablet……..…..…….…… …… 22
1. Keseragaman Ukuran…… 22
2. Keseragaman Bobot…… 22
3. Kekerasan.....……..... 23
4. Disintegrasi……..... 24
B. Uji Penetapan Kadar……..... 24
1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum..... 24
2. Pembuatan Kurva Baku……..... 25
3. Penetapan Kadar Tablet …… 26
C. Uji Disolusi..... 26
1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum..... 26
2. Pembuatan Kurva Baku..... 27
3. Uji Disolusi Tablet Metformin Hidroklorida……..... 28
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN ……. 32
A. Kesimpulan …… 32
B. Saran.. …… 32
DAFTAR PUSTAKA…..…… 33
LAMPIRAN...…… 35

DAFTAR GAMBAR

		Hal
Gambar 1.	Struktur kimia metformin hidroklorida.....……	12
Gambar 2.	Skema kerja penelitian.....	19
Gambar 3.	Grafik penetapan panjang gelombang maksimum penetapan kadar tablet….....……...	27
Gambar 4.	Grafik persamaan kurva baku penetapan kadar tablet.....	28
Gambar 5.	Grafik penetapan panjang gelombang maksimum disolusi metformin hidroklorida……	29
Gambar 6.	Grafik persamaan kurva baku disolusi metformin hidroklorida.....	30
Gambar 7.	Profil disolusi 5 macam produk metformin hidroklorida……	31
Gambar 8.	Histogram DE 5%, 30%, dan 60%……...	33
Gambar 9.	Alat jangka sorong.....……...	40
Gambar 10.	Alat neraca analitik.....……...	40
Gambar 11.	Alat *Hardness Tester*……...	41
Gambar 12.	Alat *Disintegration Tester*……...	41
Gambar 13.	Alat *Dissolution Tester*…….....	42
Gambar 14.	Alat spektrofotometer UV……	42
Gambar 15.	Scaning panjang gelombang maksimum penetapan kadar metformin hidroklorida……	54
Gambar 16.	Scaning kurva baku penetapan kadar metformin hidroklorida……	55
Gambar 17.	Scaning panjang gelombang maksimum disolusi tablet metformin hidroklorida……..	56
Gambar 18.	Scaning kurva baku disolusi tablet metformin hidroklorida……	57

DAFTAR TABEL

Hal

Tabel I.	Klasifikasi BCS (*Biopharmaceutical Classification System)*.....	5
Tabel II.	Tipe alat disolusi.....…….	8
Tabel III.	Kriteria penerimaan uji disolusi…….....	10
Tabel IV.	Penyimpangan bobot rata – rata tablet.....	13
Tabel V.	Analisis teoritis hasil uji keseragaman ukuran……..	24
Tabel VI.	Analisis teoritis hasil uji keseragaman bobot……	25
Table VII.	Analisis teoritis hasil uji kekerasan……...	25
Tabel VIII	Analisis teoritis hasil uji disintegrasi…….	26
Tabel IX.	Analisis teoritis hasil uji penetapan kadar tablet……...	28
Tabel X.	Laju disolusi 5 macam produk metformin hidroklorida.....	31
Tabel XI.	Hasil uji statistik nilai DE produk metformin hidroklorida.....	33
Tabel XII.	Hasil analisis nilai f_2.....	34

DAFTAR LAMPIRAN

		Hal
Lampiran 1.	Sertifikat kemurnian metformin hidrokorida.....	39
Lampiran 2.	Alat-alat uji sifat fisik tablet.....	40
Lampiran 3.	Alat-alat uji disolusi tablet.....	42
Lampiran 4.	Hasil uji penetapan kadar produk metformin hidroklorida.....	43
Lampiran 5.	Hasil uji keseragaman ukuran tablet metformin hidroklorida...	44
Lampiran 6.	Hasil uji keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida.....	45
Lampiran 7.	Hasil uji kekerasan tablet metformin hidroklorida.....	46
Lampiran 8.	Hasil uji waktu hancur tablet metformin hidroklorida.....	47
Lampiran 9.	Hasil perhitungan disolusi, AUC, DE produk A.....	48
Lampiran 10.	Hasil perhitungan disolusi, AUC, DE produk B.....	49
Lampiran 11.	Hasil perhitungan disolusi, AUC, DE produk C.....	50
Lampiran 12.	Hasil perhitungan disolusi, AUC, DE produk D.....	51
Lampiran 13.	Hasil perhitungan disolusi, AUC, DE produk E.....	52
Lampiran 14.	Hasil perhitungan nilai f2……..	53
Lampiran 15	Scaning panjang gelombang maksimum penetapan kadar metformin hidroklorida……..	54
Lampiran 16.	Scaning kurva baku penetapan kadar metformin hidroklorida..	55
Lampiran 17.	Scaning panjang gelombang maksimum disolusi tablet metformin hidroklorida……..	57
Lampiran 18.	Scaning kurva baku disolusi tablet metformin hidroklorida…..	57
Lampiran 19.	Hasil analisis statistik nilai DE dengan uji T…….	58

DAFTAR INDEKS

AUC = *Area Under Curve*

BCS = *Biopharmaceutics Classification System*

DE = *Dissolution Efficiency*

f_2 = Faktor kemiripan (*Similarity Factor*)

C = Konsentrasi puncak plasma area

CV = *Coefficiency of Variation*

QA = *Quality Assurance*

CPOB = Cara Pembuatan Obat yang Baik

QC = *Quality Control*

UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

INTISARI

Metformin hidroklorida adalah obat antidiabetes yang digunakan untuk pengelolaan diabetes mellitus tidak tergantung insulin. Metformin hidroklorida mempunyai sifat kelarutan yang tinggi dalam air, tetapi mempunyai permeabilitas yang rendah (BCS kelas III) sehingga perlu dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding). Perbedaan bahan tambahan dan proses produksi masing-masing pabrik dapat menyebabkan perbedaan kualitas tablet metformin hidroklorida yang dihasilkan. Penelitian ini menggunakan tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan generik bermerek. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan berbagai tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan bermerek dalam kualitas profil disolusi. Uji disolusi dilakukan sesuai standar dalam *USP* 30-*NF* 25 yaitu dengan media buffer phospat pH 6,8 pada suhu 37 ± 0,5ºC, menggunakan alat uji tipe 2 (metode dayung) dan kecepatan putar 50 rpm. Penentuan kadar terdisolusi tablet metformin hidroklorida menggunakan alat spektrofotometer UV pada panjang gelombang 233 nm. Parameter yang diamati adalah nilai $Q_{30,}$ DE dan f_2. Hasil analisis secara statistik menunjukkan tidak adanya kemiripan profil disolusi antar produk generik berlogo dan bermerek dengan inovator dan antar produk generik berlogo dengan produk generik bermerek, namun terdapat kemiripan profil disolusi antar produk generik berlogo dengan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang sama.

Kata kunci : metformin hidroklorida, disolusi terbanding, dapar phosphat pH 6,8, BCS 3

COMPARATIVE DISSOLUTION TEST OF BRANDED GENERIC AND GENERIC PRODUCTS METFORMIN HIDROCHLORIDA TABLETS

ABSTRACT

Metformin hidrochlorida is an antidiabetic drug that used for the management of not insulin dependent Diabetes Mellitus. Metformin hydrochloride has properties of high solubility in water, but it has low permeability (BCS class III) so that is an important to exercise equivalence *in vitro* test (comparative dissolution test). Differences of additional material and the production process of each factoy can cause differences in the quality of the resulting metformin hidrochlorida tablets. This study used of sample generic product and branded generic metformin hidrochloride tablets. This study aimed to compare the quality of branded generic and generic product metformin hidrochlorida tablets in the quality of dissolution. Dissolution tests conducted according to *USP* 30-*NF* 25 using apparatus 2 (paddle method), the speed of rotation 50 rpm, in buffer phosphat pH 6,8 medium at 37 ± 0,5ºC. Determination of metformin hydrochloride tablets dissolution using a UV spectrophotometer at 233 nm. Observations were Q_{30} value, DE, and f_2. The statistical analysis showed no similarity between the dissolution profiles of generic products branded with the logo and product innovator and inter-generic logo with branded generic products, but there are similarities between the dissolution profiles of generic products with the logo branded generics that come from the same factory.

Keywords : metformin hidrochlorida, comparative dissolution, buffer phosphat pH 6,8, BCS 3

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Metformin hidroklorida adalah obat yang digunakan secara luas sebagai antidiabetes golongan biguanid untuk pengelolaan diabetes mellitus tidak tergantung insulin. Metformin hidroklorida adalah satu-satunya biguanid yang tersedia saat ini[(8)].

Obat seringkali digunakan secara oral. Kebanyakan obat ditelan dan jarang yang larut dalam mulut. Tujuan penggunaan obat melalui oral terutama untuk memperoleh efek sistemik[(5)]. Absorpsi sistemik suatu obat dari tempat ekstravaskular dipengaruhi oleh sifat – sifat anatomik dan fisiologik tempat absorpsi serta sifat – sifat fisikokimia produk obat. Umumnya, produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses, meliputi disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat, disolusi obat dalam media *aqueous*, absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik. Dalam ketiga proses tersebut diatas, kecepatan obat mencapai sirkulasi ditentukan oleh tahapan yang paling lambat dalam rangkaian yang disebut tahap penentu kecepatan[(6)].

Metformin hidroklorida mempunyai sifat kelarutan yang tinggi dalam air. Namun, hanya sekitar 50% - 60% pemberian metformin hidroklorida secara oral diabsorpsi dari saluran pencernaan atau dengan kata lain metformin hidroklorida mempunyai permeabilitas yang rendah[(5)]. Dari data kelarutan dan permeabilitas tersebut, dapat diambil kesimpulan bahwa metformin hidroklorida tergolong dalam BCS kelas III yaitu obat dengan kelarutan tinggi – permeabilitas rendah. Pada kelas ini perlu dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat[(19)]. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang penting sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan melarut zat aktif dari sediaanya. Uji disolusi digunakan untuk uji

bioavailabilitas secara in vitro, karena hasil uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh[9].

Uji disolusi terbanding dapat digunakan untuk memastikan kualitas dan sifat- sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran. BPOM memberikan ketentuan untuk uji disolusi terbanding yaitu dengan melihat nilai f_2 (faktor kemiripan) antara produk uji dengan produk pembanding[12].

Sediaan metformin hidroklorida dalam bentuk tablet tersedia dalam dua jenis, yaitu obat generik bermerek dan obat generik berlogo. Banyak pabrik farmasi yang memproduksi tablet metformin hidroklorida sehingga di pasaran dapat ditemui berbagai merek dagang metformin hidroklorida dengan kemasan dan harga yang bervariasi. Perbedaan bahan tambahan (bahan pengisi, penghancur, pengikat) dan proses produksi dapat menyebabkan perbedaan kualitas tablet metformin hidroklorida yang dihasilkan. Sebagai contoh, penggunaan bahan penghancur yang terlalu banyak dapat mengakibatkan waktu hancur tablet semakin cepat dan mempengaruhi kecepatan disolusi obat.

Berdasarkan uraian tersebut, dilakukan penelitian terhadap tablet metformin hidroklorida untuk dapat membandingkan disolusi antara tablet generik berlogo dan bermerek.

B. Perumusan Masalah

Permasalahan yang dapat dirumuskan pada penelitian ini adalah:

1. Apakah ada kemiripan profil disolusi antar produk tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan generik bermerek dengan produk inovator?
2. Apakah ada kemiripan profil disolusi antar produk tablet metformin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek?
3. Apakah ada kemiripan profil disolusi antar produk tablet metformin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang sama?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui kemiripan profil disolusi antar produk tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan bermerek dengan produk inovator.
2. Mengetahui kemiripan profil disolusi antar produk tablet metformin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek.
3. Mengetahui kemiripan profil disolusi antar produk tablet metformin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang sama.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat:

1. Memberi manfaat bagi industri – industri farmasi di Indonesia agar menghasilkan produk obat yang memiliki mutu dan kualitas yang baik dalam pengembangan formulasi yang baru.
2. Memberi informasi yang benar kepada masyarakat mengenai mutu dan kualitas obat generik berlogo dan obat generik bermerek di pasaran.

BAB II
STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Obat Generik

Obat generik adalah obat dengan nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat generik di pasaran ada dua jenis, yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek[(9)].

a. Obat Generik Berlogo

Obat generik berlogo (OGB) adalah obat yang memiliki komposisi yang sama dengan obat patennya, namun tidak memilki merek dagang. OGB dipasarkan dengan menggunakan nama zat aktif atau nama senyawa obatnya sebagai nama produknya. OGB mudah dikenali, dari logonya yaitu berupa lingkaran hijau berlapis-lapis dengan tulisan GENERIK di tengahnya. Logo OGB terdapat di kemasan luar (box obat), di strip obat atau di label botol obat. OGB memilki harga yang sangat terjangkau oleh masyarakat namun seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu tetap terjamin sesuai dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), hal tersebut bertujuan untuk menjamin bahwa produk obat dibuat senantiasa memenuhi persyaratan mutu yang telah ditentukan sesuai dengan tujuan penggunaanya[(20)].

b. Obat Generik Bermerek

Obat generik bermerek adalah obat yang dibuat sesuai dengan komposisi obat paten setelah masa patennya berakhir. Obat generik bermerek dipasarkan dengan merek dagang yang ditenukan oleh masing-masing produsennya dan telah disetujui oleh BPOM. Tanda dari obat jenis ini adalah di bungkusannya terdapat tanda ®. Umumnya harga produk ini lebih murah dibandingkan harga obat patennya[(9)].

2. Sistem Biofarmasetika

Sistem klasifikasi biofarmasetik mengelompokkan obat dalam kelompok yang didasarkan pada: kelarutan, permeabilitas dan kecepatan disolusi *in vitro*. Klasifikasi sistem ini dapat digunakan untuk menjustifikasi persyaratan-persyaratan penelitian *in vitro* (sediaan) obat yang melarut secara cepat, mengandung bahan aktif yang sangat larut dan sangat permeabel[(3)].

a. Permeabilitas

Obat dianggap mempunyai permeabilitas tinggi jika absorpsi didalam tubuh mencapai 90% atau lebih dari dosis yang tertera di label. Permeabilitas menggambarkan jumlah absorpsi obat pada manusia dan digunakan untuk mengukur kecepatan transfer melewati saluran pencernaan[(3)].

b. Kelarutan

Obat dianggap mempunyai kelarutan dalam air tinggi (dari zat aktif) jika dosis tertingi yang direkomendasi WHO (jika terdapat dalam Daftar Obat Esensial WHO) atau kekuatan dosis tertinggi (yang ada di pasar) dari produk obat larut dalam≤ 250 ml media air pada kisaran pH 1,2 sampai dengan 6,8 pada suhu 37 ± 1˚C[(9)].

Tabel I. Klasifikasi BCS (3)

Golongan	Kelarutan	Permeabilitas
Kelas I	Tinggi	Tinggi
Kelas II	Rendah	Tinggi
Kelas III	Tinggi	Rendah
Kelas IV	Rendah	Rendah

3. Uji Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Disolusi merupakan uji *in vitro* yang mengukur kecepatan dan jumlah pelepasan obat dari suatu produk obat, biasanya dalam medium *aqeous* dibawah kondisi khusus. Secara sederhana disolusi adalah proses zat padat melarut. Secara prinsip proses ini dikendalikan oleh aktivitas antara zat padat dan pelarut. Kecepatan disolusi

obat dipengaruhi oleh karakteristik fisik sediaan, proses pembuatan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan[6]. Absorpsi suatu obat dikatakan baik hanya dalam bentuk fraksi zat aktif yang tak terionkan dan larut dalam lemak yang dapat melalui membran dengan cara difusi pasif. Pada lambung, konsentrasi bentuk tak terionkan yang dapat berdifusi dari obat yang bersifat asam lebih besar dibandingkan konsentrasinya saat berada di usus dan di lambung difusi pasif terjadi lebih tinggi[5].

Tujuan dari uji disolusi *in vitro* yaitu untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi penting untuk :

a. Petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat
b. Kontrol kualitas selama proses produksi
c. Memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar *batch*
d. Regulasi pemasaran produk obat[13].

Kecepatan suatu padatan melarut dalam pelarut dapat dirumuskan dengan persamaan Noyes dan Whitney, yaitu:

$$dM/dt = DS/h (Cs – C) \quad \text{.....(i)}$$

dimana:

dM/dt = kecepatan pelarutan
M = massa zat terlarut pada waktu t
S = luas permukaan zat
h = tebal lapisan difusi
Cs = kelarutan zat padat
C = konsentrasi zat dalam larutan dalam waktu t[6]

Jika konsentrasi C jauh lebih kecil dari pada kelarutan obat Cs/keadaan sink *(sink conditions)* persamaan tersebut menjadi :

$$dM/dt = (DSCs)/h \quad \text{.....(ii)}$$

Persamaan Noyes –Whitney menunjukkan bahwa kinetika disolusi dipengaruhi oleh sifat fiskokimia obat, formulasi, dan pelarut. Obat dalam tubuh khususnya disaluran pencernaan akan terdisolusi dalam lingkungan *aqueous*. Permeabilitas obat melewati membran lipid dipengaruhi oleh

kemampuan berdifusi (D) dan partisi diantara membrane lipid. Kemampuan partisi yang baik akan membantu proses absorbsi[6].

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari bentuk sediaan biasanya diklasifikasikan atas empat kategori, yaitu:

a. Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi serta ukuran partikel
b. Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan
c. Proses pembuatan

   Cara pengolahan dari bahan baku, bahan pembantu dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan padat peroral juga akan berpengaruh pada laju disolusi. Perubahan lama waktu pengadukan pada granulasi basah dapat menghasilkan granul-granul besar, keras dan padat sehingga pada proses pencetakan dihasilkan tablet dengan waktu hancur dan disolusi yang lama[5].

d. Metode disolusi

   Kondisi pengujian akan mempengaruhi laju disolusi obat secara *in vitro*. Kondisi ini meliputi pengaruh agitasi, ukuran dan bentuk wadah, temperature, media disolusi, pH dan kondisi sink yang harus dipertahankan[5].

USP XXI/NF memberi beberapa metode resmi untuk melaksanakan uji pelarutan tablet dan kapsul. Pemilihan suatu metode tertentu untuk suatu obat biasanya ditentukan dalam monografi untuk suatu produk tertentu. Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam uji disolusi antara lain :

a. Tipe alat yang digunakan
b. Komposisi, volume, dan suhu medium disolusi
c. Kecepatan putar atau kecepatan alir medium disolusi
d. Waktu, metode, dan jumlah pengambilan sampel larutan atau pengaturan kondisi tetap
e. Metode analisis
f. Kriteria penerimaan[10].

Tabel dibawah ini menunjukkan tipe alat disolusi dan tipe produk obat yang biasa menggunakan alat tersebut.

Tabel II. Tipe alat disolusi (3)

Tipe alat	Nama	Produk obat
Tipe 1	Basket/keranjang	Tablet
Tipe 2	*Paddle*/dayung	Tablet, kapsul, produk obat modifikasi, suspensi
Tipe 3	*Reciprocating cylinder*	Produk obat lepas lambat
Tipe 4	*Flow through cell*	Produk obat yang mengandung zat aktif dengan kelarutan kecil
Tipe 5	*Paddle over disk*	Produk obat transdermal
Tipe 6	*Cylinder*	Produk obat transdermal
Tipe 7	*Reciprocating disk*	Produk obat lepas lambat

4. Uji Disolusi Terbanding

Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Uji disolusi terbanding dilakukan setelah melakukan uji keseragaman bobot dan keseragaman kadar agar dapat dipastikan bahwa tidak ada pengaruh konsentrasi terhadap uji disolusi terbanding. Uji disolusi terbanding juga dapat digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat[(3)].

Suatu obat memiliki karakteristik disolusi sangat cepat jika ≥ 85% dari jumlah zat aktif yang tertera di label melarut dalam waktu ≤ 15 menit dengan menggunakan alat basket pada 100 rpm atau alat *paddle* pada 50 rpm (atau 75 rpm jika terjadi *cloning*) dalam volume ≤ 900 ml masing -masing media berikut : (i) larutan HCl pH 1,2; (ii) bufer sitrat pH 4,5; dan (iii) bufer fosfat pH 6,8. Sedangkan obat yang memiliki karakteristik disolusi cepat jika ≥ 85% dari jumlah zat aktif yang tertera di label melarut dalam waktu 30 menit dengan menggunakan alat basket pada 100 rpm atau alat paddle pada 50 rpm (atau 75 rpm jika terjadi coning) dalam volume ≤ 900 ml masing -masing media berikut : (i) larutan HCl pH 1,2; (ii) bufer sitrat pH 4,5; dan (iii) bufer fosfat pH 6,8[(6)].

Kriteria produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) adalah :

a. Produk obat yang tidak memerlukan studi *iv vivo*.

b. Produk obat "copy" yang hanya berbeda kekuatan uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi.

1). Tablet lepas cepat

Produk obat *"copy"* dengan kekuatan berbeda, yang dibuat oleh pabrik obat yang sama di tempat produksi yang sama, jika :

Semua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg per satuan dosis), zat inaktifnya sama banyak untuk semua kekuatan; studi ekivalensi telah dilakukan sedikitnya pada salah satu kekuatan (biasanya kekuatan yang tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan yang lebih rendah); profil disolusinya mirip antar kekuatan, $f_2 \geq 50$[(12)].

2). Kapsul berisi butir-butir lepas lambat

Jika kekuatanya berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif, maka perbandingan profil disolusi ($f_2 \geq 50$) dengan satu kondisi yang direkomendasi sudah cukup[(12)].

3). Tablet lepas lambat

Jika produk uji dalam bentuk sediaan yang sama tetapi berbeda kekuatan, dan mempunyai proporsi zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg per satuan dosis) zat inaktifnya sama banyak, dan mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan lebih rendah tidak memerlukan studi *iv vivo* jika menunjukan profil disolusi yang mirip, $f_2 \geq 50$, dalam 3 pH yang berbeda (antara pH 1,2 dan 7,5) dengan metode uji yang direkomendasi[(12)].

c. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik dari zat aktif serta karakteristik disolusi dan profil disolusi dari produk obat berlaku untuk produk obat oral lepas cepat.

1). Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (BCS kelas 1), serta Produk obat memiliki

disolusi yang sangat cepat, atau produk obat memiliki disolusi yang cepat dan profil disolusinya mirip dengan produk pembanding[12].

2). Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BCS kelas 3), serta produk obat memiliki disolusi yang sangat cepat dan produk obat yang tidak mengandung zat inaktif yang diketahui mengubah motilitas dan atau permeabilitas saluran cerna[12].

3). Zat aktif memiliki permeabilitas dalam usus yang tinggi tetapi kelarutan dalam air yang rendah (kelarutan dalam air tinggi hanya pada pH 6,8; BCS kelas 2 asam lemah), serta produk obat memiliki disolusi cepat pada pH 6,8 dan produk obat memiliki profil disolusi yang mirip dengan produk pembanding (juga berlaku jika disolusi < 10% pada salah satu pH) [12].

5. Parameter Uji Disolusi

a. Nilai Q

Jumlah obat yang terdisolusi dalam suatu waktu tertentu (Q) dinyatakan sebagai persantase jumlah yang tertera pada etiket. Nilai Q biasanya telah ditetapkan sesuai jenis obat dan prosedur disolusi ada tiga tahap uji yaitu S_1, S_2, dan S_3, bila uji disolusi tidak memenuhi criteria untuk tahap S_1, maka dilanjutkan tahap S_2, dan bila belum memenuhi juga maka dilanjutkan dengan tahap S_3[3].

Tabel III. Kriteria Penerimaan Uji Disolusi (3)

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria penerimaan
S_1	6	Masing-masing unit tidak kurang dari Q + 5%
S_2	6	Harga rata-rata dari 12 unit (S1 + S2) sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak ada unit yang kurang dari Q-15%
S_3	12	Harga rata-rata dari 24 unit (S1 + S2 + S3) sama dengan atau lebih besar dari Q, dan tidak lebih dari 2 unit yang kurang dari Q-15% dan tidak ada satu unitpun yang kurang dari Q-25%.

Sesuai dengan persyaratan uji disolusi yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi IV dan *USP* 30 – *NF* 25, tablet metformin hidroklorida harus terdisolusi tidak kurang dari 80% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam waktu 30 menit (nilai Q_{30}).

c. *Dissolution Efficiency* (DE)

Cara untuk mengungkapkan hasil kecepatan pelarutan sediaan antara lain dapat dinyatakan dengan metode DE. DE adalah perbandingan antara luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat t. Perhitungan dengan metode DE adalah sebagai berikut[3]:

$$\mathbf{DE} = \frac{\int_0^t y\,dt}{y_{100}t} \times \mathbf{100} \qquad \text{.....(iii)}$$

Keterangan:

$\int_0^t y\,dt$ = luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t.

$y_{100}t$ = luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktiftersebut100% larut pada saat t

d. Faktor kemiripan (*Similarity Factor*)

Profil disolusi (dari produk obat) diketahui dari uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metode basket pada 100 rpm atau metode paddle pada 50 rpm dalam media pH 1,2 (larutan HCl), pH 4,5 (bufer sitrat) dan pH 6,8 (bufer fosfat); waktu-waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat : 10, 15, 30, 45 dan 60 menit[12].

Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan f_2 yang dihitung dengan persamaan berikut :

$$f2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1+\frac{\sum_{t=1}^{n}[R_t - T_t]^2}{n}}} \right] \qquad \text{.....(iv)}$$

dimana:

Rt = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding (R = reference)

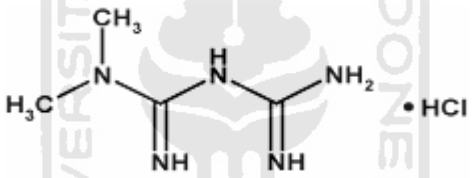
Tt = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji (T = test)

Nilai f_2 = 50 atau lebih besar (50-100) menunjukan kesamaan atau ekivalensi ke-2 kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk;

Jika produk "copy" dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat (> 85% melarut dalam waktu ≤ 15 menit dalam ke -3 media dengan metode uji yang dianjurkan), perbandingan profil disolusi tidak diperlukan[12].

6. Monografi Tablet

Tablet metformin hidroklorida adalah tablet bersalut mengandung metformin hidroklorida, $C_4H_{11}N_5.HCl$, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket[1].



Gambar I. Struktur kimia Metformin Hidroklorida (2).

Ketersediaan hayati absolut dari tablet metformin hidroklorida 500 mg diberikan di bawah kondisi puasa adalah sekitar 50-60%. Makanan menurunkan penundaan penyerapan metformin, seperti yang ditunjukkan sekitar 40% lebih rendah dari konsentrasi puncak plasma area (C), dan 25% lebih rendah di bawah kurva konsentrasi plasma terhadap waktu (AUC). Setelah diberikan dosis oral tunggal tablet metformin hidroklorida, C dicapai dengan nilai rata-rata 7 jam hingga 8 jam[8].

Tablet metformin hidroklorida beredar di pasaran dalam dua bentuk dosis, yaitu 500 mg dan 850 mg, namun hanya dosis 500 mg saja yang tersedia lengkap di pasaran dalam bentuk obat generik berlogo dan generik bermerek. Dosis awal yang dianjurkan untuk pasien non-lansia adalah 500 mg 2x sehari sedangkan untuk pasien lansia adalah tergantung fungsi ginjal pasien tersebut[8]. Tablet metformin hidroklorida diproduksi dalam keadaan bersalut

dengan tujuan untuk menjaga sifat fisik obat agar tidak rusak oleh cairan asam lambung, karena tablet metformin hidroklorida ini diabsorpsi dalam usus.

7. Persyaratan Mutu Tablet

Suatu tablet sebelum beredar dipasaran harus memenuhi persyaratan mutu atau lolos uji kontrol kualitas. Pada pembuatan obat, pengawasan menyeluruh adalah sangat essensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu tinggi. Obat tidak cukup bila hanya lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang sangat penting adalah bahwa mutu harus dibentuk kedalam produk tersebut. Mutu obat tergantung pada bahan awal, proses pembuatan dan pengawasan mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personalia yang terlibat dalam pembuatan obat[(20)].

Terjaminnya mutu suatu obat jadi tidak boleh hanya mengandalkan pada suatu pengujian tertentu saja. Semua obat hendaklah dibuat dalam kondisi yang dikendalikandan dipantau dengan cermat. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) merupakan sebagian dari kegiatan pemastian mutu (*Quality Ascurance*) dan pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar sifat dan obat yang dihasilkan sesuai dengan yang dikehendaki, bila perlu dapat dilakukan penyesuaian dengan syarat bahwa standar mutu obat yang telah ditentukan tetap dicapai. Aspek-aspek yang merupakan cakupan CPOB tahun 2006 meliputi 12 aspek yang dibicarakan, yaitu sistem mutu, personalia, bangunan dan sarana penunjang, peralatan, sanitasi dan higienis, produksi, pengawasan mutu, inspeksi diri dan audit mutu, penanganan keluhan terhadap produk, penarikan kembali produk dan produk kembalian, dokumentasi, pembuatan analisis berdasarkan kontrak, kualifikasi dan validasi[(20)].

Pengawasan mutu adalah bagian yang essensial dari CPOB agar tiap obat yang dibuat memenuhi persyaratan mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaanya, meliputi semua fungsi analisis yang dilakukan di laboraturium termasuk pengambilan contoh, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, produk antara, produk ruahan dan obat jadi. Pengawasan mutu produk dilaksanakan secara ketat oleh bagian *Quality Control* (QC) dan juga dilakukan oleh *In Process Control* pada setiap proses produksi. Pengawasan mutu juga meliputi

program uji stabilitas, pemantauan lingkungan kerja, uji validasi, dan pengkajian dokumentasi bets, penyimpanan contoh, dan penyimpanan spesifikasi[21].

Terjaminnya pemenuhan standar mutu dan keamanan, beberapa negara termasuk Indonesia telah mempublikasi suatu kompendia atau farmakope yang mencantumkan metode pengujian resmi untuk obat-obat yang dipasarkan /beredar di negara masing-masing. Validasi metode didefinisikan sebagai suatu proses pembuktian (melalui kajian ilmiah) bahwa metode analisis yang dimaksud telah memenuhi persyaratan sesuai dengan tujuan penggunaanya. Beberapa parameter analisis yang harus dipertimbangkan dalam validasi metode analisis adalah *accuracy* (kecermatan), *precision* (keseksamaan), selektivitas (spesifitas), linearitas dan rentang, batas deteksi dan batas kuantitasi, *ruggedness* (ketangguhan metode), dan *robustness* (kekuatan). Para pengguna pengujian Farmakope tidak memvalidasi ulang, melainkan melakukan pembuktian (verifikasi) kesesuaian metode itu pada kondisi penggunaan di laboraturium pengujiannya. Tahapan verifikasi mirip dengan validasi hanya saja parameter yang dilakukan tidak selengkap validasi, hanya tahap *accuracy* dan *precision* saja yang dilakukan[21]. Beberapa persyaratan lolos uji kontrol kualitas adalah:

a. Kandungan zat aktif

Ditentukan berdasarkan monografi obat masing-masing. Dilakukan pada 20 tablet. Penetapan kadar bahan aktif disesuaikan pada masing-masing monografi. Penetapan kadar dapat dihitung dengan cara:

$$\%\ kadar\ zat\ aktif = \frac{kadar\ sebenarnya}{kadar\ teoritis} \text{ x } 100\% \quad \text{.....(v)}$$

Persyaratan Farmakope Edisi IV menyebutkan bahwa Tablet metformin hidroklorida adalah tablet bersalut yang mengandung metformin hidroklorida, $C_4H_{11}N_5$.HCl, tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket[1].

b. Uji Keseragaman Ukuran

Dilakukan pengukuran terhadap diameter dan tebal 20 tablet menggunakan jangka sorong [17].

c. Uji Keseragaman Bobot

Sejumlah 20 tablet ditimbang, hitung bobot rata-rata tiap tablet, jika ditimbang satu per satu tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B. Penyimpangan bobot rata-rata tablet dapat dilihat pada Tabel IV.

Tabel IV. Penyimpangan Bobot Rata-Rata Tablet (18)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai 150 mg	10%	20%
151 mg sampai 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

Harga koefisien variasi (CV) dihitung dengan menggunakan rumus:

$$CV = \frac{SD}{X} \times 100\% \quad \text{.....(vi)}$$

Keterangan:

SD = standar deviasi

X = bobot rata-rata

c. Uji Kekerasan

Uji kekerasan tablet dilakukan menggunakan *hardness tester* terhadap masing-masing produk uji sebanyak 5 tablet. Kekerasan diukur berdasarkan luas permukaan tablet dengan menggunakan beban yang dinyatakan dalam kg. Satuan kekerasan adalah kg/cm^2 . Syarat yang diberlakukan yaitu: tablet besar 7-10 kg/cm2, tablet kecil 4 kg/cm2.

e. Uji Disintegrasi/Waktu hancur

Tablet dimasukkan ke dalam masing-masing tabung dari keranjang pada alat waktu hancur (*Disintegration tester*) kemudian dimasukkan ke dalam gelas beker yang berisi air dengan temperatur 37°C. Posisi alat diatur sedemikian rupa sehingga ketinggian permukaan air sama dengan kedudukan kawat kasa dalam gelas beker bagian bawah pada saat tabung dinaikkan pada

posisi tertinggi. Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut[5].

B. Landasan Teori

Beberapa faktor yang mempengaruhi disolusi obat antara lain formulasi produk obat[5]. Beberapa bahan tambahan dalam produk obat dapat mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mengubah media tempat obat melarut atau bereaksi dengan obat itu sendiri . Pada umumnya suatu tablet diformulasi dengan beberapa komponen inaktif seperti pengisi, disintegran, lubrikan dan komponen-komponen lain seperti bahan pengikat dan bahan penstabil. Proses pembuatan dari bahan baku, bahan pembantu dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan padat peroral (tablet) juga akan mempengaruhi disolusi suatu obat.

Metformin hidroklorida mempunyai sifat larut dalam air yang tinggi tetapi memiliki permeabilitas yang rendah (BCS kelas III). Pada kelas ini perlu dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) untuk membuktikan bahwa produk obat yang beredar di pasaran jumlah dan pelepasan obatnya tidak jauh berbeda. Oleh karena itu diperlukan data uji disolusi terhadap tablet metformin generik berlogo dan generik bermerek yang beredar di pasaran.

Pada uji disolusi terbanding, produk obat uji merupakan produk obat yang diuji profil disolusinya serta dibandingkan dengan produk pembanding yang nantinya akan dilihat kemiripan data yang didapat. Produk uji yang digunakan adalah obat generik berlogo dan produk generik bermerek yang beredar dipasaran, sedangkan sebagai obat pembanding adalah obat inovator[3].

Produk obat inovator merupakan produk obat yang mengandung bahan aktif yang pertama kali ditemukan dan dikembangkan oleh pabrik yang memproduksinya sebagai obat setelah mengalami serangkaian pengujian, termasuk pengujian bioavailabilitas. Hanya jika produk obat inovator tidak dipasarkan di Indonesia atau tidak lagi dikenali yang mana karena sudah terlalu lama beredar di pasar, maka dapat digunakan produk obat inovator dari *primary market* (negara dimana produsennya menganggap bahwa efikasi,

keamanan, dan kualitas produknya terdokumentasi paling baik) atau produk yang merupakan *market leader* yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia dan telah lolos penilaian efikasi, keamanan dan mutu. Produk obat pembanding yang akan digunakan harus disetujui oleh Badan POM[(3)].

Persyaratan mutu atau yang disebut uji kontrol kualitas harus dipenuhi oleh setiap pabrik farmasi sebelum obat beredar, sehingga walaupun tiap-tiap pabrik memiliki formulasi, bahan baku, dan peralatan yang berbeda, hasil tablet yang diproduksi tetap memenuhi persyaratan mutu tablet dan layak untuk dikonsumsi

C. Hipotesa

Berdasarkan landasan teori diatas, dapat dikemukakan suatu hipotesis, yaitu:

1. Sediaan tablet metformin hidroklorida tidak memiliki kemiripan profil disolusi antara tablet generik berlogo dan bermerek dengan produk inovator.
2. Sediaan tablet metformin hidroklorida tidak memiliki kemiripan profil disolusi antara tablet generik berlogo dengan generik bermerek.
3. Sediaan tablet metformin hidroklorida memiliki kemiripan profil disolusi antara tablet generik berlogo dengan generik bermerek dari pabrik yang sama.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 2 macam tablet metformin hidroklorida generik bermerek 500 mg (A dari pabrik X sekaligus sebagai produk inovator dan B dari pabrik Y) dan 3 macam tablet metformin hidroklorida generik berlogo 500 mg (C dari pabrik Y, D dari pabrik Z, dan E dari pabrik T), metformin hidroklorida murni, KH_2PO_4, NaOH, aquadest.

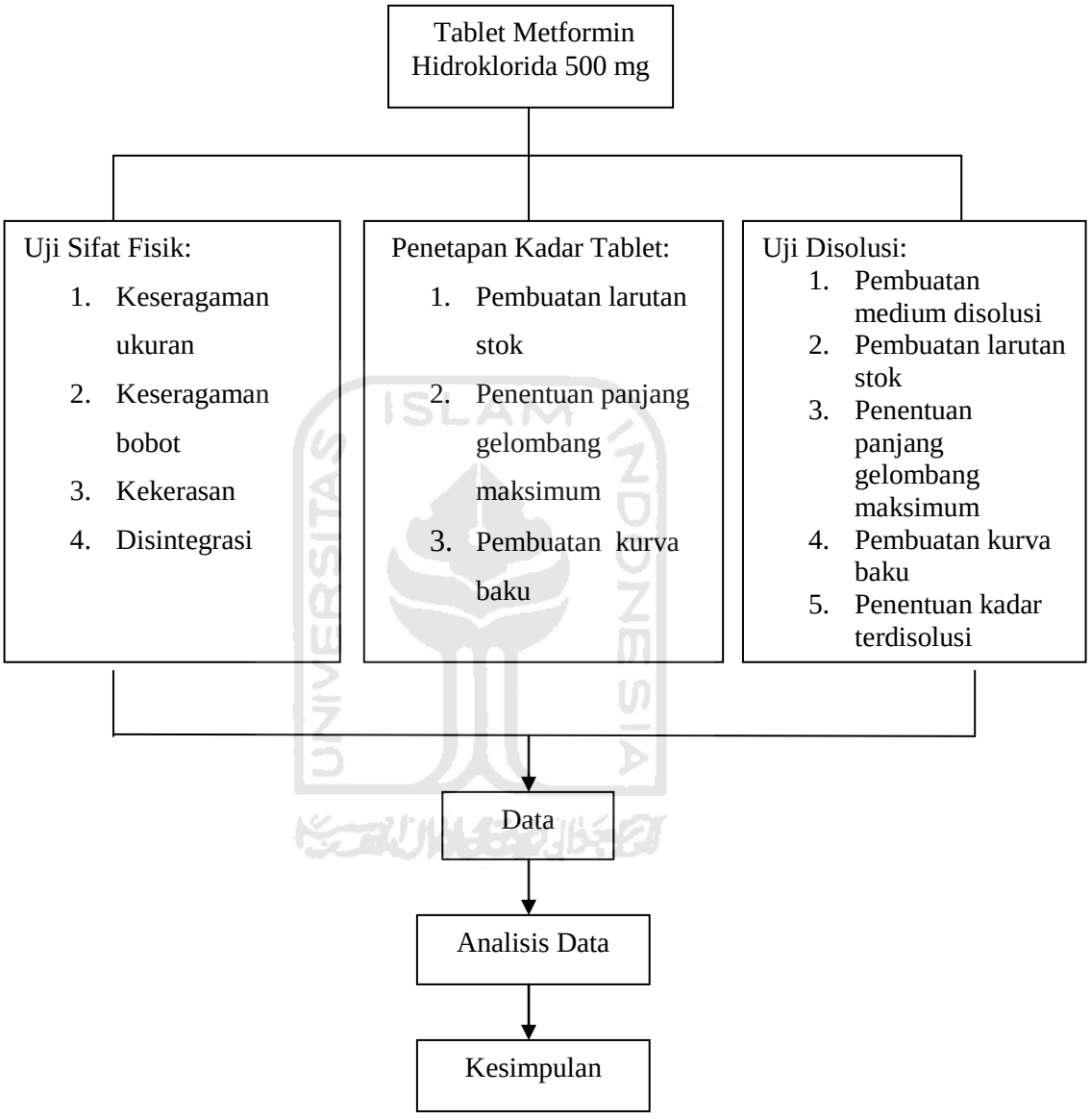
2. Alat

Alat yang digunakan adalah alat jangka sorong, alat uji disintegrasi (Erweka ZT 502), alat uji disolusi (Erweka DT 700), alat uji kekerasan (*Hardness Tester*), Spektofotometer (Hitachi U-2810), alat-alat gelas, neraca analitik (OHAUS Carat Series), pipet volume.

B. Cara Penelitian

1. Skema Jalannya Penelitian

Skema jalannya penelitian adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Skema jalannya penelitian

2. Uji Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman ukuran

Diambil 3 tablet dari masing-masing produk tablet metformin hidroklorida. Diukur diameter dan ketebalan ketiga tablet tersebut dengan alat jangka sorong kemudian dicatat hasilnya.

b. Keseragaman Bobot

Diambil 20 tablet lalu ditimbang masing-masing tablet. Dihitung bobot rata-rata dan penyimpangan terhadap bobot rata-rata. Persyaratan penyimpangan bobot rata-rata tablet tercantum pada Tabel IV.

c. Uji Kekerasan

Uji kekerasan tablet dilakukan terhadap masng-masing 5 tablet dari setiap sampel. Tiap tablet diletakkan diantara plat mesin penguji kekerasan (*Hardness Tester*). Tombol start ditekan kemudian ditunggu hingga tablet retak oleh plat mesin tersebut, lalu dilihat nilai kekerasan pada layar.

d. Uji Disintegrasi

Pengujian waktu hancur menggunakan alat *disintegration tester*. Enam tablet dari setiap produk dimasukkan dalam tiap tube, ditutup dengan penutup dan dinaik-turunkan keranjang tersebut dalam medium air 700 ml dengan suhu 37 ± 2ºC. Pencatatan waktu dimulai pada saat alat dijalankan hingga tidak ada lagi fragmen tablet yang terdapat diatas kasa.

3. Uji Penetapan Kadar

a. Pembuatan Larutan Stok

Ditimbang 100 mg metformin hidroklorida, dilarutkan dengan aquades secukupnya hingga larut, lalu dimasukkan dalam labu takar 100 ml kemudian ditambahkan aquades hingga tanda.

b. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Larutan stok yang telah dibuat diencerkan dengan aquades dengan cara mengambil 10 ml kedalam labu takar 100 ml kemudian dilarutkan hingga tanda lalu dari larutan tersebut diambil 1 ml kemudian dimasukkan kedalam labu takar 10 ml dan ditambahkan aquades hingga tanda dan

serapan dibaca pada spektrofotometer UV hingga diperoleh serapan antara 0,2 – 0,8. Serapan yang diperoleh yaitu 0,742 sehingga panjang gelombang maksimum yang diperoleh yaitu 232,5 nm.

c. Pembuatan Kurva Baku

Dari larutan stok metformin hidroklorida, diambil volume tertentu, yaitu 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 ml dan diencerkan dengan aquades hingga 10 ml kemudian diperoleh beberapa seri konsentrasi yaitu 2, 4, 6, 8, 10, 12 µg/ml selanjutnya serapan dibaca pada panjang gelombang maksimum yaitu 232,5 nm.

d. Penetapan Kadar Tablet

Diambil 5 tablet dari masing – masing produk kemudian digerus masing – masing tablet selanjutnya dilarutkan dengan aquades secukupnya hingga larut, lalu masukkan dalam labu takar 100 ml kemudian ditambahkan aquades hingga tanda. Dari larutan tersebut diambil 1 ml kemudian tambahkan aquades lalu masukkan dalam labu takar 100 ml kemudian tambahkan aquades hingga tanda. Dari larutan tersebut diambil 1,6 ml kemudian tambahkan aquades lalu dimasukkan dalam labu takar 10 ml kemudian ditambahkan aquades hingga tanda lalu dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV.

4. Uji Disolusi

a. Pembuatan Medium Disolusi

1). Pembuatan Larutan Kalium Fosfat Monobasa 0,2 M

Dilarutkan 27,22 g Kalium Fosfat Monobasa P (KH_2PO_4) dalam air, dan diencerkan dengan aquades hingga 1000 ml[(1)].

2). Pembuatan Larutan Dapar Phospat pH 6,8

Dimasukkan 250 ml Kalium Fosfat Monobasa 0,2 M dalam labu takar 1000 ml. Ditambahkan 112 ml NaOH 0,2 M, ditambahkan aquades sampai tanda[(1)].

b. Pembuatan larutan stok metformin hidroklorida 1000 µg/ml

Ditimbang 100 mg metformin hidroklorida, dilarutkan dengan aquades secukupnya hingga larut, lalu dimasukkan dalam labu takar 100 ml kemudian ditambahkan larutan dapar phospat pH 6,8 hingga tanda[(1)].

c. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Larutan stok yang telah dibuat diencerkan dengan medium disolusi dengan cara mengambil 10 ml kedalam labu takar 100 ml kemudian dilarutkan hingga tanda lalu dari larutan tersebut diambil 1 ml kemudian dimasukkan kedalam labu takar 10 ml dan ditambahkan medium disolusi hinggatanda dan serapan dibaca pada spektrofotometer UV hingga diperoleh serapan antara 0,2 – 0,8. Serapan yang diperoleh yaitu 0,750 sehingga panjang gelombang maksimum yang diperoleh yaitu 233 nm.

d. Pembuatan kurva baku metformin hidroklorida

Dari larutan stok metformin hidroklorida, diambil volume tertentu yaitu, 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 1,0 ml dan diencerkan dengan medium disolusi hingga diperoleh beberapa seri konsentrasi yaitu 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 µg/ml. kemudian serapan dibaca pada panjang gelombang maksimum yaitu 233 nm.

e. Uji Disolusi Tablet Metformin Hidroklorida

Dalam bejana disolusi dimasukkan medium disolusi dapar phospat pH 6,8 sebanyak 900 ml dan diatur suhunya 37 ± 2˚C. Pasang alat pengaduk berbentuk dayung dengan kecepatan 50 rpm selama 30 menit. Setelah suhu tersebut tercapai masukkan tablet metformin hidroklorida dalam bejana disolusi dan hidupkan alat. Larutan diambil sebanyak 5 ml tiap menit ke 5, 10, 15, 30, 45 dan 60. Setiap pengambilan larutan, diganti dengan medium dengan suhu yang sama sebanyak 5 ml sehingga volumenya tetap sama. Serapan dari larutan diukur pada panjang gelombang maksimum dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku yang telah diperoleh. Parameter yang diamati yaitu nilai $Q_{30,}$ f_2 dan DE pada menit ke- 5, menit ke-30, dan menit ke-60.

C. Analisis Hasil

Data yang diperoleh dianalisis, kemudian dibandingkan dengan persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV, *USP* 30 – *NF* 25, dan uji bioekivalensi pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan. Data yang dianalisis yaitu:

1. Nilai Q_{30} (dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera pada etiket)
2. Nilai f_2 (dikatakan identik apabila ≥ 50)
3. Uji statistik dengan uji T (*Paired Sample Test*) dengan taraf kepercayaan 95% untuk mengetahui perbedaan profil disolusi berbagai produk generik berlogo dan bermerek.

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Sifat Fisik Tablet

1. Keseragaman Ukuran

Keseragaman ukuran meliputi diameter dan ketebalan tablet. Kedua faktor tersebut sangat mempengaruhi kontrol kualitas tablet, khususnya dalam hal disolusi. Semakin besar dan tebal ukuran dari tablet tersebut, maka tingkat kekerasannya akan semakin tinggi, waktu hancurnya akan semakin lama dan disolusinya akan semakin lama pula. Hasil dari uji keseragaman ukuran dapat dilihat pada Tabel V.

Tabel V. Uji keseragaman ukuran tablet metformin hidroklorida yang tersedia di pasaran

Nama obat	Diameter (mm)	Ketebalan (mm)
A	10,02 ± 0,03	5,19 ± 0,25
B	11,16 ± 2,11	4,09 ± 0,35
C	11,08 ± 0,08	4,27 ± 0,03
D	12,08 ± 0,26	4,05 ± 0,17
E	11,11 ± 0,24	4,31 ± 0,55

Keterangan: A = Produk Inovator
B = Obat Generik Bermerek
C = Obat Generik Berlogo
D = Obat Generik Berlogo
E = Obat Generik Berlogo

Data dari hasil uji yang diperoleh menunjukkan bahwa produk D memiliki diameter tablet paling besar dan produk A memiliki ketebalan tablet paling besar.

2. Keseragaman Bobot

Keseragaman Bobot merupakan salah satu komponen uji dari keseluruhan kontrol kualitas pembuatan tablet. Keseragaman bobot dapat dianggap sebagai indikasi keseragaman kandungan zat aktif yang diberikan. Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel VI.

Tabel VI. Uji keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida yang tersedia di pasaran

Nama obat	Bobot (mg)	CV (%)
A	526,69 ± 8,97	1,70
B	552,55 ± 6,79	1,23
C	553,72 ± 6,29	1,14
D	603,06 ± 8,83	1,46
E	542,66 ± 6,26	1,15

Hasil uji yang diperoleh menunjukkan bahwa semua produk obat memenuhi persyaratan yang telah ditentukan yaitu nilai CV < 2% dan penyimpangan bobot rata-rata tablet sesuai dengan Tabel IV.

2. Kekerasan

Uji kekerasan juga merupakan salah satu komponen uji dari keseluruhan kontrol kualitas pembuatan tablet. Uji ini dilakukan untuk menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan, goncangan maupun pengikisan selama proses produksi, pengemasan, transportasi ataupun distribusi. Selain itu, kekerasan tablet erat kaitannya dengan proses disintegrasi dan disolusi yang pada akhirnya akan mempengaruhi pelepasan zat aktif dan bioavailabilitas zat aktif tersebut. Hasil uji kekerasan dapat dilihat pada Tabel VII.

Tabel VII. Uji kekerasan tablet metformin hidroklorida yang tersedia di pasaran

Nama obat	Kekerasan (kg/cm2)
A	11,58 ± 0,30
B	19,99
C	17,07 ± 0,62
D	10,15 ± 0,58
E	10,97 ± 0,70

Hasil uji kekerasan menunjukkan bahwa semua produk obat yang diuji tidak sama dengan persyaratan mutlak yang biasa digunakan, yaitu tablet besar = 7-10 kg/cm^2. Hal ini disebabkan karena adanya pengaruh proses produksi, ukuran dan bentuk tablet, dan bahan tambahan. Ukuran tablet yang besar membutuhkan kekuatan yang besar juga untuk retak, oleh sebab itu tablet berukuran besar membutuhkan kekerasan yang lebih besar dibandingkan dengan tablet berukuran

kecil. Beberapa produk yang diuji, obat B memang memiliki ukuran tablet yang agak lebih besar dibanding dengan ketiga tablet lainnya, oleh karena itu obat B memiliki nilai kekerasan yang paling besar.

3. Disintegrasi

Disintegrasi / waktu hancur erat hubungannya dengan bioavailabilitas obat, semakin cepat waktu hancur tablet maka zat aktif akan mudah terlepas sehingga bioavailabilitas obat akan meningkat. Hasil uji disintegrasi dapat dilihat pada Tabel VIII.

Tabel VIII. Uji disintegrasi tablet metformin hidroklorida yang tersedia di pasaran

Nama Obat	Waktu hancur (menit)
A	7,74 ± 0,21
B	6,12 ± 0,42
C	6,76 ± 0,03
D	7,00 ± 0,91
E	7,38 ± 0,38

Hasil uji disintegrasi yang diperoleh menunjukkan bahwa semua produk yang diuji sama dengan persyaratan mutlak yang biasa digunakan, yaitu tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut. Waktu hancur paling cepat untuk obat generik bermerek yaitu obat B dengan waktu hancur sekitar 7 menit. Waktu hancur paling cepat untuk obat generik berlogo yaitu obat C dengan waktu hancur sekitar 6 menit dan yang paling lambat yaitu obat E dengan waktu hancur sekitar 7 menit.

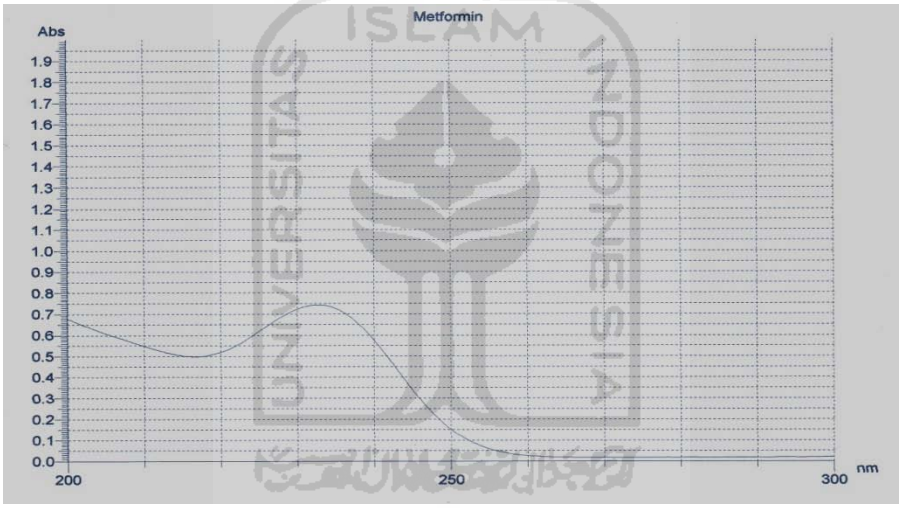
Hasil uji kekerasan beberapa produk tidak ekivalen dengan hasil uji disintegrasinya. Produk B dan C memiliki hasil kekerasan yang paling tinggi diantara produk lainnya namun waktu hancurnya paling cepat, hal tersebut disebabkan karena kedua produk yang diuji kemungkinan memiliki bahan penghancur yang cukup banyak sehingga waktu hancurnya akan semakin cepat. Kedua produk tablet tersebut memiliki karakteristik yang baik, hal ini disebabkan karena kekerasan yang tinggi bermanfaat untuk menjamin proses pendistribusian obat sedangkan waktu hancur yang cepat dapat mempercepat efek terapeutik.

Hasil uji disintegrasi dapat mempengaruhi laju disolusi obat. Laju disolusi akan meningkat bila obat cepat terdisintegrasi. Hal tersebut sesuai dengan persamaan Noyes dan Whitney.

B. Penetapan Kadar

1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang dimana larutan akan memberikan serapan maksimum. Panjang gelombang maksimum metformin hidroklorida menurut literatur Farmakope IV dan *USP* 30 - *NF* 25 adalah 233 nm. Grafik penetapan panjang gelombang maksimum metformin hidroklorida dapat dilihat pada Gambar 3.

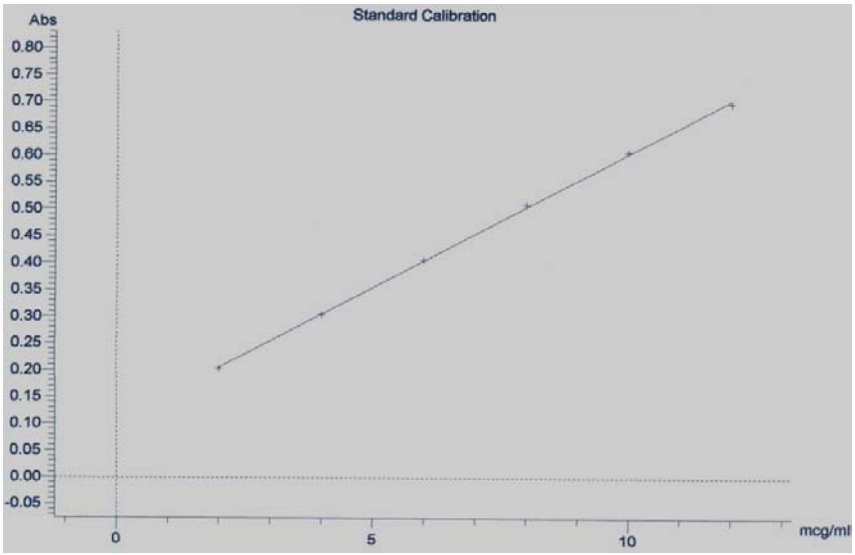


Gambar 3. Grafik penetapan panjang gelombang penetapan kadar

Pada konsentrasi metformin hidroklorida 10 ppm, diperoleh serapan 0,742 pada panjang gelombang 232,5 nm. Puncak serapan muncul karena metformin hidroklorida memiliki gugus kromofor dalam strukturnya.

2. Pembuatan Kurva Baku

Kurva baku yang berasal dari larutan stok metformin hidroklorida dibuat untuk memperoleh beberapa seri konsentrasi. Persamaan kurva baku diperoleh dengan cara memasukkan nilai seri konsentrasi sebagai fungsi X dan nilai absorbansi sebagai fungsi Y dalam persamaan regresi linier untuk melihat linearitasnya. Grafik persamaan kurva baku dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Grafik persamaan kurva baku penetapan kadar tablet

Dari grafik tersebut maka diperoleh nilai *Intercept* (a) 0,1053, nilai *Slope* (b) 0,0500, dan nilai korelasi (r) 0,9998 sehingga persamaan kurva baku yang diperoleh yaitu Y = 0,0500x + 0,1053, dimana y merupakan nilai absorbansi dan x merupakan kadar. Hasil persamaan kurva baku tersebut liniear karena nilai korelasinya lebih dari 0,999.

3. Penetapan Kadar Tablet

Penetapan kadar tablet perlu dilakukan agar dapat dipastikan bahwa tidak ada pengaruh konsentrasi terhadap uji disolusi terbanding. Penetapan kadar ini diujikan terhadap metformin hidroklorida murni sebagai kontrol dan berbagai produk tablet metformin hidroklorida sebagai sampel. Hasil dari penetapan kadar tablet dapat dilihat pada Tabel IX.

Tabel IX. Uji penetapan kadar tablet metformin hidroklorida yang tersedia di pasaran

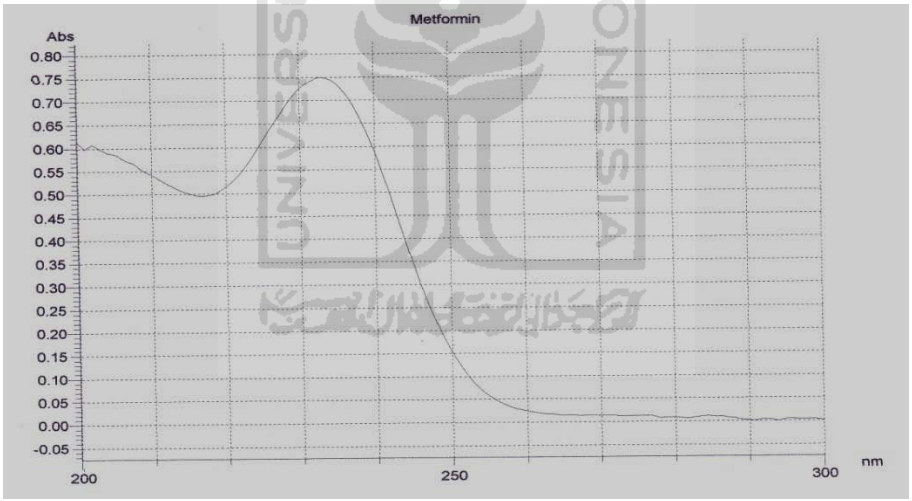
Nama Obat	Konsentrasi (%)	Kadar (mg)
A	112,73	563,66
B	112,64	563,21
C	112,40	562,00
D	116,55	582,77
E	100,92	504,59

Hasil uji penetapan kadar tablet yang diperoleh menunjukkan bahwa hanya produk obat E yang sama dengan persyaratan mutlak yang biasa ditentukan, yaitu tablet metformin hidroklorida mengandung metformin hidroklorida $C_4H_{11}N_5$.HCl, tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah yang tertera pada etiket. Keempat produk lainnya mempunyai kadar lebih dari 105,0%, hal ini menunjukkan bahwa kandungan metformin hidroklorida dalam tabletnya tinggi.

C. Disolusi

1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang dimana larutan akan memberikan serapan maksimum. Panjang gelombang maksimum metformin hidroklorida menurut *USP* 30 – *NF* 25 adalah 233 nm. Grafik penetapan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada Gambar 5.

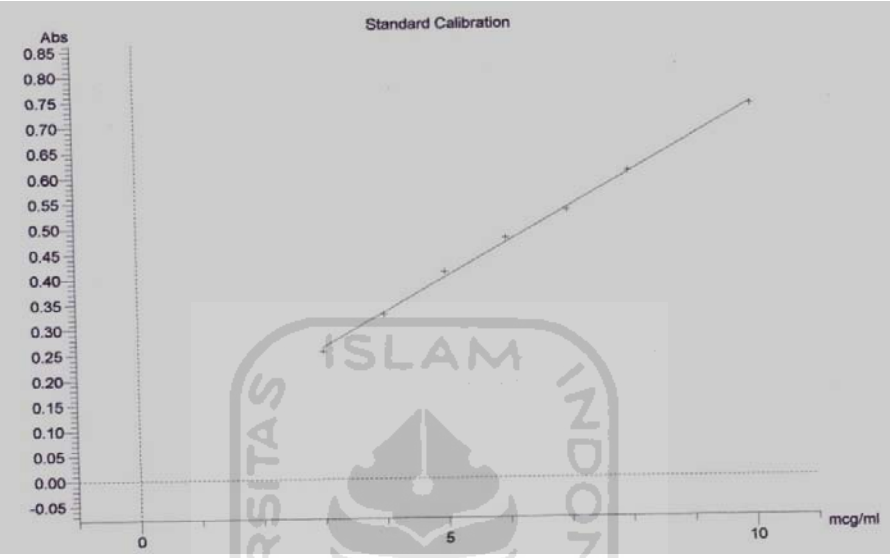


Gambar 5. Grafik penetapan panjang gelombang maksimum disolusi metformin hidroklorida

Pada konsentrasi metformin hidroklorida 10 ppm, serapan yang diperoleh yaitu 233 nm pada panjang gelombang 0,750 nm. Puncak serapan muncul karena metformin hidroklorida memiliki gugus kromofor dalam strukturnya.

2. Pembuatan Kurva Baku

Kurva baku yang berasal dari larutan stok metformin hidroklorida dibuat untuk memperoleh beberapa seri konsentrasi. Persamaan kurva baku diperoleh dengan cara memasukkan nilai seri konsentrasi sebagai fungsi X dan nilai absorbansi sebagai fungsi Y dalam persamaan regresi linier untuk melihat linearitasnya. Grafik persamaan kurva baku dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Grafik persamaan kurva baku disolusi metformin HCL

Dari grafik tersebut maka diperoleh nilai *Intercept* (a) 0,0566, nilai *Slope* (b) 0,0679, dan nilai korelasi (r) 0,9991 sehingga persamaan kurva baku yang diperoleh yaitu Y = 0,0679x + 0,0566, dimana y merupakan nilai absorbansi dan x merupakan kadar. Hasil persamaan kurva baku tersebut linier karena nilai korelasi lebih dari 0,999.

Hasil absorbansi kurva baku uji disolusi lebih besar dibandingkan dengan kurva baku penetapan kadar, hal tersebut dikarenakan pengaruh dapar fosfat pH 6,8 sebagai medium disolusi dapat meningkatkan intensitas serapan metformin hidrokorida (hiperkromik).

3. Disolusi Tablet Metformin Hidroklorida

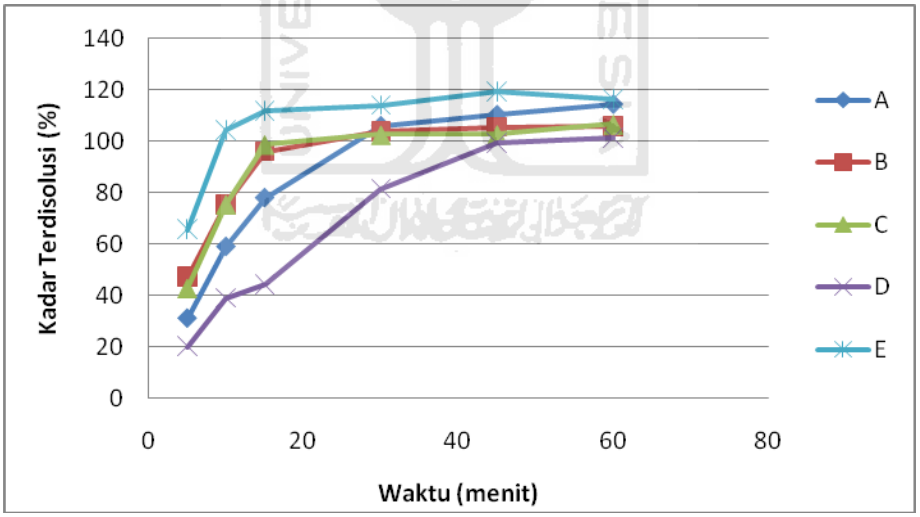
Disolusi merupakan suatu proses suatu zat padat masuk kedalam pelarut sehingga terlarut. Parameter yang diamati dari hasil uji disolusi pada penelitian ini adalah nilai Q, DE, dan f_2.

a. Profil disolusi

Profil disolusi merupakan profil yang menggambarkan laju disolusi suatu produk obat. Laju disolusi dari beberapa produk perlu diamati untuk mengetahui adanya kemiripan profil disolusi dari beberapa produk tablet metformin hidroklorida atau tidak. Laju disolusi dapat dilihat pada Tabel X dan diinterpretasikan dalam bentuk grafik pada Gambar 7.

Tabel X. Laju disolusi 5 macam produk metformin hidroklorida yang tersedia di pasaran

Waktu (menit)	Kadar Terdisolusi (%)				
	A	B	C	D	E
5	30,97	47,02	42,78	20,01	65,56
10	58,86	75,26	75,47	38,80	104,37
15	77,86	95,93	98,71	44,25	111,90
30	105,84	103,71	102,58	81,46	114,04
45	110,13	105,48	102,64	99,19	119,55
60	114,22	105,93	106,69	101,35	116,42



Gambar 7. Profil disolusi 5 macam produk metformin hidroklorida

Data dari hasil uji disolusi menunjukkan bahwa semua produk yang diuji memiliki profil disolusi yang berbeda-beda. Dari tabel X, dapat dilihat bahwa semua produk obat memiliki persen terdisolusi lebih dari 100. Hal ini diakibatkan karena kadar metformin hidroklorida dalam tablet memang lebih dari 100%. Produk B dan C memiliki profil disolusi yang mirip, hal ini dapat dilihat

pada gambar 7 dimana titik yang menghubungkan waktu dengan kadar terdisolusi berdekatan, selain itu laju disolusi kedua produk tersebut cepat dari menit pertama, hal ini sesuai dengan hasil data uji kekerasan dan waktu hancur. Pada produk B dan C data uji kekerasan menunjukkan hasil yang paling tinggi diantara produk lainnya namun waktu hancurnya paling cepat, hal ini diakibatkan komposisi bahan penghancur pada kedua produk tersebut sangat tinggi. Produk D memiliki disolusi yang lambat dari menit pertama hingga menit terakhir, hal ini juga sesuai dengan hasil data uji waktu hancur. Pada produk D data uji waktu hancur menunjukkan hasil yang agak lambat. Hasil uji waktu hancur produk E tergolong lama, namun profil disolusi produk tersebut paling cepat, hal tersebut dikarenakan konsentrasi surfaktan yang mempengaruhi laju pelarutan obat. Surfaktan pada konsentrasi rendah dapat menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju pelarutan obat.

Perbedaan profil disolusi antar produk disebabkan karena adanya perbedaan bahan tambahan yang digunakan, sifat fisikokimia obat, dan proses produksi yang dilakukan masing – masing pabrik. Penggunaan bahan penghancur yang berlebih pada suatu tablet akan mengakibatkan semakin cepatnya waktu hancur tablet tersebut dan secara otomatis akan mempercepat jalannya laju disolusi sedangkan penggunaan bahan pengikat yang berlebih mengakibatkan semakin kerasnya fisik dari tablet tersebut. Kekuatan pada saat proses pengempaan juga sangat mempengaruhi laju disolusi, semakin besar kekuatan pengempaan maka akan semakin keras tablet yang dihasilkan dan waktu hancurnya akan semakin lama kemudian laju disolusinya akan menjadi lambat.

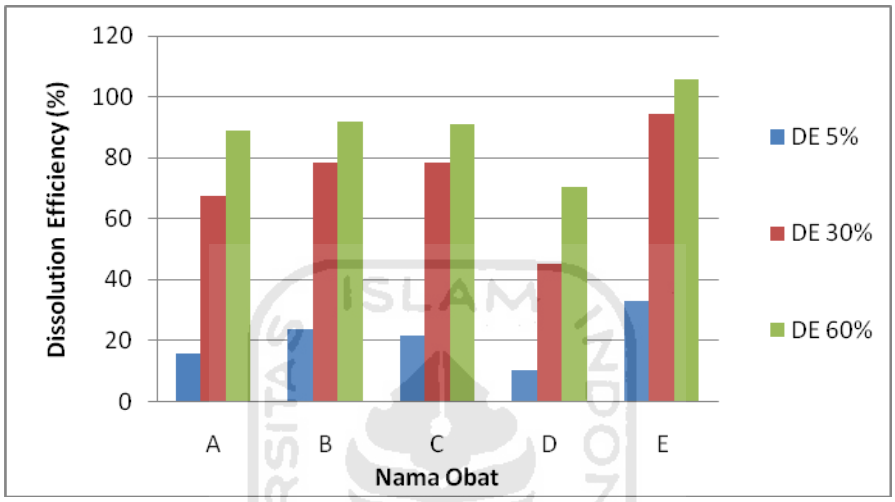
b. Nilai Q_{30} (jumlah obat terdisolusi dalam waktu tertentu)

Nilai Q_{30} erat kaitannya dengan laju disolusi obat pada menit ke – 30. Nilai Q_{30} yang dihasilkan dari produk A, B, C, D, dan E berturut – turut adalah 105,84%; 103,71%; 102,58%; 81,46%; 114,04%. Data dari hasil uji disolusi menunjukkan bahwa semua produk yang diuji memiliki profil disolusi yang berbeda namun tetap memenuhi persyaratan nilai Q_{30}, yaitu dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

c. *Dissolution Efficiency* (DE)

Parameter lain selain nilai Q_{30} yang dapat digunakan untuk mengungkapkan hasil kecepatan pelarutan sediaan adalah nilai DE. Nilai DE

yang diambil hanya terdiri dari tiga titik, yaitu menit ke-5 sebagai titik awal, menit ke-30 sebagai titik tengah, dan menit ke-60 sebagai titik akhir. Pengambilan DE hanya pada ketiga titik tersebut dengan tujuan untuk mengetahui kinetika profil disolusi dari beberapa produk yang diuji, yaitu apakah produk obat memiliki laju disolusi yang baik dari awal, tengah, atau hanya saat menjelang akhir waktu disolusi. Grafik nilai DE dapat dilihat pada Gambar 8.



Gambar 8. Histogram DE 5%, DE 30%, dan DE 60%

Pada Gambar 8 dapat dilihat bahwa nilai DE dari berbagai macam produk berbeda-beda, namun pada intinya semakin lama waktu disolusi maka nilai DE juga semakin meningkat. Hal ini dapat menggambarkan peningkatan laju disolusi dan konsentrasi metformin hidroklorida dalam tubuh sesuai dengan bertambahnya waktu bahkan ada produk yang melampaui 100% pada menit ke-60. Produk obat yang memiliki laju disolusi paling buruk yaitu produk D karena kadar obat yang terdisolusi dari awal sudah rendah dan pada titik akhir proses disolusi hanya mencapai 70%.

Ada tidaknya kemiripan antar produk obat, dapat diketahui dengan melakukan uji statistik (uji T) terhadap nilai DE pada $DE_{5\%}$, $DE_{30\%}$, dan $DE_{60\%}$. Uji T dilakukan pada tingkat kepercayaan 95% dengan hipotesis sebagai berikut:

H_o : Kedua rata-rata populasi adalah identik (tidak berbeda signifikan)

H_1 : Kedua rata-rata populasi adalah tidak identik (berbeda signifikan)

Pengambilan keputusan berdasarkan nilai probabilitas, yaitu:

Jika probabilitas > 0,05 maka H_0 diterima

Jika probabilitas < 0,05 maka H_0 ditolak

Hasil uji statistik dapat dilihat pada Tabel XI.

Tabel XI. Nilai *Dissolution Efficiency* produk metformin hidroklorida yang tersedia di pasaran

Produk	$DE_{5\%}$	$DE_{30\%}$	$DE_{60\%}$
A - B	0,004	0,001	0,004
A - C	0,016	0,005	0,131
A - D	0,000	0,000	0,000
A - E	0,000	0,000	0,002
B - C	0,512	0,990	0,620

Tabel XI dapat memperlihatkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan antara beberapa produk terhadap nilai DE. Semua produk generik berlogo dan bermerek menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap produk inovator, produk generik berlogo juga menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan produk generik bermerek, hanya produk generik bermerek B dengan produk generik C saja yang menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan / identik. Hal ini menunjukkan bahwa obat C mempunyai kualitas *in vitro* yang sama seperti obat B. Pernyataan tersebut dapat dibenarkan karena antara produk B dan C berasal dari satu pabrik yang sama.

d. Disolusi Terbanding tablet metformin hidroklorida

Profil disolusi dari berbagai produk obat dibandingkan dengan menggunakan nilai f_2. Perbandingan profil disolusi ini dapat digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat. Persyaratan nilai f_2 yang telah ditetapkan yaitu nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar (50 – 100). Nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar menunjukkan kesamaan atau ekivalensi ke – 2 kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi ke – 2 produk. Hasil dari analisis f_2 dapat dilihat pada Tabel XII.

Tabel XII. Nilai f_2

Nama obat	Nilai f_2
B - A	46,42
C - A	44,38
D - A	29,16
E - A	29,22
B - C	83,58
B - D	38,52
B - E	37,82

i. Disolusi terbanding tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan generik bermerek dengan produk inovator

Tabel XII memperlihatkan bahwa produk generik bermerek (B) dan generik berlogo (C, D, E) memiliki nilai f_2 berturut – turut 46,42; 44,38; 29,16; dan 29,22 sehingga dapat dikatakan bahwa profil disolusi keempat produk tersebut tidak identik dengan produk inovator (A).

ii. Disolusi terbanding tablet metformin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek

Tabel XII juga menunjukkan bahwa profil disolusi seluruh produk generik berlogo (D dan E) tidak identik dengan generik bermerek (B) karena memiliki nilai f_2 berturut – turut 38,52 dan 37,82. Hal tersebut menunjukkan bahwa produk obat generik bermerek dan generik berlogo yang berasal dari pabrik yang berbeda – beda memiliki kontrol kualitas yang berbeda – beda pula. Perbedaan tersebut meliputi penambahan bahan tambahan seperti bahan penghancur dan pengikat serta proses produksi masing – masing pabrik.

iii. Disolusi terbanding tablet metformin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang sama

Hasil uji nilai f_2 yang diperoleh menunjukkan bahwa hanya antara produk generik bermerek B dengan produk generik berlogo C saja yang memenuhi persyaratan nilai f_2 yang telah ditetapkan, yaitu 83,58 yang berarti kemiripan profil disolusi ke – 2 produk. Hal ini menunjukkan bahwa produk obat generik berlogo dan bermerek yang berasal dari pabrik yang sama memiliki kemiripan dalam hal profil disolusinya. Hal tersebut membuktikan bahwa kontrol kualitas dari pabrik Y yang merupakan produsen dari produk B dan C adalah baik karena dapat menghasilkan produk generik berlogo dan bermerek yang mirip.

BAB V
KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini, yaitu:

1. Tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan generik bermerek memiliki profil disolusi yang tidak identik dengan produk inovator.
2. Tablet metformin hidroklorida generik berlogo memiliki profil disolusi yang tidak identik dengan tablet metformin hidroklorida generik bermerek.
3. Tablet metformin hidroklorida generik berlogo memiliki profil disolusi yang identik dengan tablet metformin hidroklorida generik bermerek yang berasal pabrik yang sama.

B. Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan agar memperbanyak produk uji dengan berbagai macam perbandingan.
2. Penelitian selanjutnya disarankan agar dilakukan verifikasi metode disolusi.
3. Penelitian selanjutnya disarankan agar dilakukan uji bioavailabilitas tablet metformin hidroklorida secara *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

(1) Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 534-535.

(2) Anief, Moh., 2005, *Farmasetika*, UGM Press, Yogyakarta, 43-44.

(3) Dressman, J., and Kramer, J., 2005, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor & Fracis Group, Boca Raton, 43-58.

(4) Anonim, 2009, *USP 30-NF*, 25 *nd* Edition, The United State Pharmacopeial Convention, Rockville. 2596-2597.

(5) Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, UII Press, Yogyakarta, 31-36.

(6) Shargel, L., and Kanfer, I., 2005, *Generic Drug Product Development : Solid Oral Dossage Form*, Marcel Dekker Inc, New York, 187.

(7) Shargel, L., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacocinetics*, Fifth Edition, Mc Graw Hill, Boston, 413-415, 425-432.

(8) Anonim, 2008, *ISO Farmakoterapi*, PT. ISFI Penerbitan, Jakarta, 655-656.

(9) Anonim, 2010, *Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/menkes/068/1/2010*, available at : www.depkes.go.id/downloads/HK.02.02_MENKES_068_I_2010.pdf (diakses 11 Januari 2010).

(10) Anonim, 2008, *European Pharmacopeia*, Sixth Edition, Council of Europe, Strasbourg, 266-272.

(11) Banakar, U.V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker Inc., New York, 192-194.

(12) Anonim, 2004, *Pedoman Uji Bioekivalensi*, available at www. Pom.go.id/public/hukum_perundangan/pdf/HK.0005.3.1818.pdf, BPOM RI, Jakarta (diakses 11 Januari 2011).

(13) Allen, L. V. Jr., Popovich, N. G., and Ansel, H.C., 2005, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*, Eight Edition, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 154-162, 238-239.

(14) Handson, W, A., 1991, *Handbook of Dissolution Testing*, Aster Publishing Corporation, Oregon, 32.

(15) Anonim, 2007, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran UI, Jakarta, 243 – 244.

(16) Tjay, T, H, dan Rahardja, R., 2007, *Obat – Obat Penting: Khasiat, Penggunaan, dan Efek – Efek Sampingnya*,. edisi keenam, Penerbit PT. Elex Media Komputindo, Jakarta, 6 – 8, 322 – 323.

(17) Lieberman, H., A., Lachman, L., and Schwartz, 1990, *Pharmaceutical Dossage Forms: Tablets*, Volume 2, Edisi Kedua, Philadelphia Collage of Pharmacy and Science, Philadelphia, 220, 298-308, 317-320, 455.

(18) Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia, Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.

(19) Stoklosa MJ, Ansel, HC, 1991, *Pharmaceutical Calculation 9th*, Lea & Febiger, London.

(20) Anonim, 2001, *Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB),* Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, 1-2, 29, 63.

(21) Taylor, J. K., 1987, *Quality Assurance of Chemical Measurements*, Lewis Publisher, Florida, 111, 193, 231.

LAMPIRAN

ISLAM
UNIVERSITAS
INDONESIA