

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Hasil Penelitian Terdahulu

Pada penelitian sebelumnya telah melakukan penelitian tentang pemodelan pelepasan in vitro tablet floating teofilin dengan program ddsolver. Penelitian tersebut membuat Tablet floating teofilin dengan metode granulasi basah menggunakan bahan tambahan HPMC K4M CR, NaHCO<sub>3</sub>, laktosa, dan magnesium stearat. Penentuan model pelepasan tablet floating teofilin orde I, Higuchi, Weibull, Korsmeyer-pepas, Hixson-crowell, Bakerlonsdale, dan Hopfenberg dilakukan dengan bantuan program DDSolver. Hasil analisis curve fitting menunjukkan bahwa model Weibull merupakan model yang paling tepat untuk menjelaskan fenomena disolusi tablet floating teofilin. Model Weibull memberikan selisih antara Q<sub>o</sub> dan Q<sub>c</sub> paling kecil. Sementara itu, pemodelan disolusi dengan orde 0, orde I, Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale, dan Hopfenberg menghasilkan selisih Q<sub>o</sub> dan Q<sub>c</sub> yang lebih besar. Hal ini diperkuat dengan hasil analisis korelasi residual (Q<sub>o</sub>-Q<sub>c</sub>) versus waktu yang menunjukkan bahwa kurva pada model Weibull tidak membentuk pola tertentu. analisis korelasi Q<sub>o</sub> vs Q<sub>c</sub> model Weibull mempunyai koefisien korelasi ( $r^2 = 0,9981$ ) paling tinggi dibandingkan model disolusi yang lain. Hal ini menunjukkan bahwa kurva disolusi prediksi Weibull mempunyai korelasi yang tinggi dengan data disolusi hasil percobaan. Hal ini terlihat dari model Weibull yang mempunyai nilai R<sup>2</sup> adjusted dan MSC yang paling tinggi, serta MSE, WSS, AIC yang paling kecil dibandingkan model disolusi lainnya (Siswanto, 2016).

Pada penelitian lain melakukan Studi Perbandingan Disolusi In-Vitro Pada Formula Tablet Levofloksasin *Immediate-Release* Menggunakan Variasi Kadar Disintegran *Sodium Starch Glycolate*. Penelitian ini

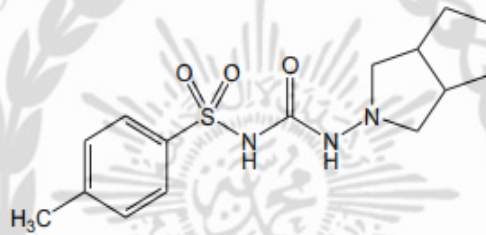
melakukan studi perbandingan kinetika pelepasan obat pada tablet levofloksasin yang diformulasikan menggunakan berbagai konsentrasi SSG. Hasil pemodelan menggunakan *model dependent method* memperlihatkan bahwa kinetika *First Order* dapat lebih baik dalam menggambarkan pelepasan obat tablet levofloksasin. Semua formula yang dimodelkan dengan kinetika pelepasan *First Order* memberikan nilai MSE dan AIC terkecil, serta memberikan nilai  $R^2_{adj}$  dan MSC terbesar (Citrariana, 2020).

Di sisi lain penelitian yang dilakukan oleh Wardah Annajiah dengan judul evaluasi profil disolusi sediaan lepas lambat diltiazem hidroklorida yang beredar di pasaran. Hasil analisis Kinetika pelepasan obat dari masing-masing produk uji diketahui dengan membuat kurva antara jumlah kumulatif rerata pelepasan diltiazem hidroklorida dengan waktu. Selanjutnya hasil pelepasan obat dihubungkan dengan persamaan Orde nol, Orde satu, Higuchi dan Korsmeyer-Peppas. Berdasarkan linieritas, yaitu nilai  $R^2$  yang paling mendekati satu, maka dapat diketahui kinetika pelepasan diltiazem hidroklorida dari produk uji dengan nama dagang kode HB dan CD. Dari profil disolusi kedua produk uji CD dan HB sudah terlihat bahwa pelepasan diltiazem dari bentuk sediaan mengalami perubahan dari waktu ke waktu yang ditandai dengan bentuk kurva yang melengkung (tidak lurus) sehingga pelepasan diltiazem dari bentuk sediaan tidak mengikuti orde nol. Hasil menunjukkan persamaan Higuchi memberikan nilai linieritas ( $R^2$ ) yang lebih baik pada produk uji CD yaitu 0,9988 dengan laju pelepasan ( $K$ ) 21,449 jam<sup>-1</sup> sehingga pelepasan diltiazem dari produk CD cenderung mengikuti pelepasan persamaan higuchi. Sedangkan pada produk uji HB persamaan orde satu menunjukkan nilai linieritas ( $R^2$ ) yang lebih baik yaitu 0,9903 dengan laju pelepasan 0,0953 jam<sup>-1</sup> sehingga pelepasan diltiazem dari produk HB cenderung mengikuti kinetika orde satu (Annajiah, 2015).

## B. Landasan Teori

### 1. Gliklazid

Gliklazid merupakan obat untuk mengontrol gula darah pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Gliklazid termasuk golongan obat sulfonilurea dengan waktu paruh sekitar 11 jam. Sulfonilurea dapat menurunkan gluconeogenesis hati dan meningkatkan sensitivitas reseptor insulin. Gliklazid dimetabolisme secara ekstensif, dan klirens ginjal hanya 4% dari total klirens obat. Gliklazid tidak dapat digunakan dalam kasus di mana pasien dengan riwayat ketoasidosis atau koma berulang. Pemantauan ketat pasien yang memakai gliklazid yang memiliki gangguan fungsi ginjal atau hati perlu dilakukan. Pasien yang sensitif terhadap agen sulfonilurea tidak boleh menggunakan gliklazid (Sarkar *et al.*, 2015).



Gambar 2.1. Struktur Kimia Gliklazid (Depkes RI, 2020)

Gliklazid termasuk BCS kelas II yang mempunyai kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Obat dengan kelarutan yang rendah yang termasuk dalam kelas II BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) akan mempunyai bioavailabilitas kecil karena partikel obat terlarut lambat. Perbaikan laju disolusi obat-obat yang kurang larut akan meningkatkan kadar obat dalam darah. Salah satu teknik yang dapat meningkatkan laju disolusi obat sehingga dapat memperbaiki bioavailabilitasnya adalah dengan pembuatan dispersi padat (Wardiyah, 2012). Dispersi padat adalah suatu dispersi dari satu atau lebih zat aktif dalam pembawa atau matriks yang inert yang dibuat dengan metode pelelehan, pelarutan atau pelelehan-pelarutan (Wardiyah, 2012).

Umumnya dispersi padat terdiri dari matriks yang hidrofilik dan senyawa obat yang hidrofobik. Matriks bisa berupa senyawa bentuk amorf atau kristal dan senyawa obat akan terdispersi secara molekular. Teknik dispersi padat yang digunakan pada gliklazid ditujukan untuk meningkatkan laju disolusinya (Wardiyah, 2012). Salah satu bahan pendispersi adalah Poloxamer yang dapat digunakan sebagai pengemulsi, penambah kelarutan, lubrikan pada tablet dan pembasah (Wardiyah, 2012). Tingkat penyerapan gliklazid dalam saluran pencernaan lambat dan bervariasi diantara subyek. Gliklazid memiliki (T maks) berkisar dari 2 hingga 8 jam untuk mencapai konsentrasi plasma setelah pemberian oral tunggal 80 mg tablet gliklazid. Penyerapan lambat disaluran pencernaan disebabkan oleh disolusi gliklazid yang buruk karena sifat hidrofobiknya dan permeabilitas yang buruk. Gliklazid praktis tidak larut dalam media asam, dan kelarutannya meningkat pada pH yang lebih basa (Khattab et al, 2010).

## **2. Obat Generik Dan Bermerk**

Obat gliklazid yang beredar di Indonesia terbagi atas obat generik dan obat invator atau paten. Obat generik dibagi menjadi dua, yaitu obat generik dan obat generik bermerk.

### **a. Obat Generik**

Obat generik (*Unbranded Drug*) adalah obat dengan nama sesuai *Internasional Nonproprietary Names Modified* yang ditetapkan Badan Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) atau nama yang ditetapkan dalam program kesehatan nasional (BPOM, 2017). Obat generik dibagi menjadi 2 yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Yang membedakan antara obat generik berlogo dan generik bermerk adalah satu di beri merk dan yang satu diberi logo generik. Obat generik berlogo yaitu obat yang menggunakan nama zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksinya (BPOM, 2017). Obat generik berlogo merupakan obat yang diprogram oleh pemerintah dengan nama

generik yang dibuat secara CPOB (Cara pembuatan obat yang baik) (BPOM, 2017). Obat generik bermerek adalah obat dengan nama dagang yang mengandung Zat Aktif dengan komposisi, kekuatan, bentuk sediaan, rute pemberian, indikasi dan posologi sama dengan obat orisinal yang sudah disetujui di Indonesia (BPOM, 2017). Obat generik esensial adalah obat yang paling dibutuhkan dalam pelayanan kesehatan bagi masyarakat. Dalam rangka meningkatkan mutu pelayanan kesehatan dan menjamin ketersediaan obat yang lebih merata dan terjangkau oleh masyarakat. Pemerintah menyusun Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) menjamin ketersediaan obat generik di pasar dalam jumlah dan jenis yang cukup (Yusuf, 2016).

Manfaat obat generik secara umum:

- 1) Sarana pelayanan kesehatan masyarakat untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.
- 2) Dari segi ekonomis obat generik dapat dijangkau oleh masyarakat golongan ekonomi menengah kebawah.
- 3) Dari segi kualitas memiliki mutu atau khasiat yang sama dengan obat yang bermerek dagang (obat paten) (Yusuf, 2016).

#### **b. Obat Bermerk**

Obat merk dagang adalah obat dengan nama dagang yang terdaftar atas nama pembuat atau yang dikuasakan dan dijual dalam bungkus asli yang dikeluarkan dari pabrik yang memproduksi (Yusuf, 2016). Menurut UU No. 14 tahun 2001, selama 20 tahun perusahaan farmasi tersebut memiliki hak eksklusif untuk memproduksi dan memasarkan obat yang serupa kecuali memiliki perjanjian khusus dengan perusahaan eks paten. Dalam 20 tahun perusahaan lain tidak boleh memproduksi obat dari bahan generik yang sama, karena obat tersebut relative baru dan masih dalam masa paten, sehingga belum ada bentuk obat generiknya, yang beredar hanya merk dagang dari pemegang paten. Setelah habis masa

patennya, obat yang dulu paten kemudian masuk kedalam kelompok obat generik bermerk atau obat bermerk. Obat generik bermerk yaitu obat yang dibuat sesuai komposisi obat paten setelah masa patennya berakhir (Yusuf, 2016).

### c. Tablet Gliklazid

Gliklazid merupakan obat golongan sulfonilurea yang digunakan untuk mengontrol gula darah pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Sedangkan nama dagang gliklazid di pasaran yaitu:

**Tabel 2.1. Daftar nama dagang gliklazid yang beredar di Indonesia (MIMS, 2020)**

No	Nama dagang	Pabrik	Sediaan
1	Diamicon	Servier	80 mg, tablet
2	Diamicon MR	Servier	60 mg, tablet
3	Glukolos	Sanbe	80 mg, tablet
4	Glucodex	Dexa Medika	80 mg, tablet
5	Gliklazid generik	Dexa Medika	80 mg, tablet
6	Gliklazid generik	Tempo Scan	80 mg, tablet
7	Fredam	Novel Pharma	80 mg, tablet
8	Glidabet	Kalbe Farma	80 mg, tablet
9	Meltika	Ikapharmindo	80 mg, tablet
10	Zumadiac	Sandoz	80 mg, tablet
11	Glicab	Tempo scan pasifik	80 mg, tablet
12	Glicamel	Pharos	80 mg, tablet
13	Linodiab	Pyridam Farma	80 mg, tablet
14	Nufamicron	Nufarindo	80 mg, tablet
15	Xepabet	Metiska	80 mg, tablet

Dosis gliklazid akan disesuaikan dengan kadar gula darah pasien. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet konvensional dan tablet modified released. Tablet konvensional atau tablet biasa dosis awal 40-80 mg sehari. Dosis dapat ditingkatkan secara bertahap sampai 320 mg per hari bila diperlukan. Jika dosis lebih dari 160 mg perhari, obat perlu diminum 2 kali, yaitu saat sarapan dan saat makan malam. Sedangkan tablet

modified released dosis awal 30 mg perhari. Dosis dapat di tingkatkan secara bertahap sampai maksimal 120 mg per hari bila diperlukan (MIMS, 2020)

### **3. Disolusi**

Disolusi merupakan faktor penentu absorpsi obat dalam tubuh manusia, terutama apabila zat aktif mempunyai kelarutan yang kecil dalam medium gastrik intestinal. Banyak upaya yang dilakukan oleh peneliti untuk mengatasi hal tersebut, dengan menambahkan eksipien tertentu (seperti surfaktan) formula, membuat dispersi padat atau dengan cara lain (Fudholi, 2013). Disolusi merupakan proses kinetik, sehingga cerminan prosesnya diamati dari pengamatan terhadap jumlah zat aktif yang terlarut kedalam medium sebagai fungsi waktu. Dalam bentuk sediaan tablet, tablet akan mengalami disintegrasi terlebih dahulu, kemudian dilanjutkan dengan deagregasi menjadi partikel-partikel halus termasuk partikel halus zat aktif yang terkandung dalam sediaan tersebut. Baru kemudian zat aktif melarut kedalam medium dalam wujud dispersi merata dalam bentuk molekuler atau dispersi ionik. Oleh karena itu efektifitas bahan obat dalam sediaan tablet sangat ditentukan oleh kecepatan disintegrasi, deagregasi, dan kecepatan disolusi (Fudholi, 2013). Sediaan padat terdispersi dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang kemudian akan terlepas dari sediaanannya dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respons klinis (Siregar, 2010). Kecepatan disolusi zat aktif ditentukan oleh kecepatan difusi zat yang terlarut menembus lapisan tipis tersebut kedalam medium yang digunakan (Fudholi, 2013). Disolusi salah satu kontrol kualitas obat yang sangat penting untuk sediaan farmasi. Disolusi merupakan kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen (Shargel, 2005).

Uji disolusi dilakukan dengan mengamati sejumlah zat aktif/obat yang

terlarut dalam suatu medium sebagai fungsi waktu. Cepat tidaknya obat larut ke dalam medium dipengaruhi oleh banyak faktor seperti:

**a. Sifat fisika kimia obat**

1) Kelarutan

Kecepatan disolusi sangat ditentukan oleh kelarutan zat aktif dalam medium. Semakin besar kelarutannya dalam medium, maka semakin banyak jumlah zat aktif yang terlarut didalamnya. Upaya untuk meningkatkan disolusi zat aktif adalah dengan menaikkan kelarutannya dalam medium, dengan membuat dispersi padat, menambah surfaktan dalam formula atau dengan cara lain. Besarnya kelarutan zat aktif dalam medium sangat bergantung pada banyak faktor seperti polimorfi, hidrat atau solvat, bentuk asam bebas, basa bebas atau garamnya, dispersi padat dan yang lain (Fudholi, 2013).

a) Polimorfi

Dua zat dikatakan polimorfi apabila mempunyai perbedaan susunan inti kristal, sedangkan fase cair dan fase gas-nya identik. Dalam bentuk kristal tunggal, dikatakan polomorfi apabila pada saat pengkristalan kembali terjadi paling sedikit dua macam susunan inti kristal yang berbeda. Selama proses disolusi bentuk polimorfi berubah menjadi cairan yang identik. Dalam kondisi temperatur penyimpanan, hanya satu yang stabil, sedangkan yang lain bentuk metastabil. Ditinjau dari asas termodinamika, bentuk metastabil lebih mudah larut dalam air dan meningkatkan konsentrasi selama proses disolusi sehingga disolusinya baik (Fudholi, 2013).

b) Hidrat dan solvat.

Selama kristalisasi, air pelarut organik dapat menempel pada zat dalam bentuk ikatan kuat atau kurang kuat, dengan

memberikan bentuk hidrat (apabila dengan air) atau solvat (bila yang terikat molekul pelarut organik) (Fudholi, 2013).

c) Bentuk asam bebas, basa bebas atau garamnya.

Obat dalam bentuk garam suatu asam organik (enol, fenol atau karboksilat), apabila dimasukkan dalam medium asam (baik *in vitro* maupun *in vivo*), dapat mengalami perubahan menjadi bentuk asam bebasnya. Perubahan ini mengubah kelarutan dan proses disolusi, karena dalam medium asam bentuk asam bebas mempunyai kelarutan yang lebih kecil daripada bentuk garamnya. Demikian dengan obat dalam bentuk basa bebas. Misalnya dalam bentuk sediaan padat, perubahan dari garam suatu asam lemah menjadi asam bebasnya di permukaan tablet dapat berubah menjadi lapisan tipis yang bersifat sebagai penghalang penetrasi air ke dalam tablet. Akibatnya waktu hancur tablet bertambah lama (Fudholi, 2013).

d) Dispersi padat

Campuran dispersi padat adalah suatu system yang terdiri dari satu atau beberapa zat aktif yang terdispersi dalam keadaan padat dalam suatu zat pembawa (*matrik inert*). Dispersi padat dibuat dengan cara pelelehan, pelarutan lalu penguapan, didapat dengan cara metode gabungan yaitu pelelehan dan penguapan pelarut. Campuran sulfathiazole-urea dibuat dengan cara pelelehan lalu disolidifikasi secara cepat. Pada campuran kontak dengan air, maka urea larut dalam air dan zat aktif terlepas dalam bentuk partikel halus, sehingga meningkatkan disolusinya (Fudholi, 2013).

2) Faktor yang berhubungan dengan luas kontak muka.

Luas kontak muka merupakan faktor yang sangat penting dalam proses disolusi. Ukuran partikel yang kecil dapat

memperluas permukaan obat sehingga laju disolusi meningkat. Untuk uji kecepatan disolusi dipengaruhi oleh bentuk sediaannya, misalkan serbuk atau granul, atau bentuk sediaan lain seperti tablet atau kapsul (Fudholi, 2013).

#### **b. Faktor formulasi & metode fabrikasi**

##### 1) Efek formulasi.

Laju disolusi suatu bahan obat dapat dipengaruhi bila dicampur dengan jumlah/ macam bahan tambahan. Bahan pengisi, pengikat dan penghancur yang bersifat hidrofil dapat memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang hidrofob, oleh karena itu disolusi meningkat, sedangkan bahan tambahan yang hidrofob dapat mengurangi laju disolusi. Penggunaan zat yang hidrosoluble seperti Na sulfat dapat meningkatkan kecepatan disolusi zat aktif dibanding dengan garam hidrofobnya seperti mg. Penggunaan zat pengikat pga dan amilum pada tablet Na salisilat menghasilkan kinetika disolusi lebih baik dibandingkan dengan etil selulosa (Fudholi, 2013).

##### 2) Efek faktor pembuatan sediaan.

Sediaan solid dapat mempengaruhi proses disolusi, antara lain metode granulasi atau prosedur pembuatan, ukuran granul, interaksi zat aktif dan eksipien, pengaruh gaya kempa, pengaruh penyimpanan pada laju disolusi (Siregar, 2010). Dalam penerapan kempa langsung dengan menggunakan laktosa menunjukkan kecepatan disolusi yang lebih besar, bila dibandingkan dengan metode granulasi basah meskipun bahan yang digunakan sama (Fudholi, 2013).

#### **c. Faktor alat disolusi dan kondisi lingkungan**

1) Perbedaan alat yang digunakan dalam uji disolusi akan menyebabkan perbedaan kecepatan pelarutan obat (Kemenkes

RI, 2016). Metode yang digunakan untuk uji disolusi zat aktif yang terkandung dalam sediaan terdapat dua metode yaitu metode basket dan metode dayung.

a) Metode Basket USP

Tercantum dalam farmakope Amerika (United states of pharmacopeae). Alat berupa labu kapasitas satu liter dengan dasar alat sedikit konkaf (USPXIX) atau bulat (USPXX). Dilengkapi dengan penutup yang mempunyai empat lubang, Satu ditengah tempat masuknya pengaduk yang berupa basket. Tablet atau sediaan yang akan diperiksa dimasukan kedalam basket, setiap waktu tertentu zat aktif yang terlarut dalam medium ditetapkan kadarnya. Volume medium 900 ml, putaran basket dapat diatur dari 25 rpm sampai 200 rpm. Kelebihan alat ini adalah sederhana, praktis dan cepat pemasangannya dan memungkinkan untuk dibuat otomatisasi. Kelemahannya adalah terletak pada sistem pengadukan yang terlalu lemah. Sehingga untuk mendapatkan hasil yang reproduibel harus dilakukan kondisi percobaan yang betul-betul identik terutama pada saat pengambilan sampel. Selain itu kemungkinan terjadi penyumbatan oleh granul (sebagai pecahan tablet) pada dinding basket dapat merepotkan pengamatan percobaan (Fudholi, 2013).

b) Metode Dayung

Menggunakan alat "Paddle" yang terdiri atas dayung yang dilapis khusus, yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertical kesuatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang terkendali. Tablet diletakkan dalam labu pelarutan yang beralas bulat yang berfungsi untuk memperkecil turbulensi

dari media pelarutan. Alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan 37 derajat celcius. Posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam USP. Metode dayung sangat peka terhadap kemiringan dayung. Pada beberapa produk obat, kesejajaran dayung yang tidak tepat secara drastic dapat mempengaruhi hasil pelarutan. Standar kalibrasi pelarutan yang digunakan untuk memeriksa peralatan sebelum uji dilaksanakan. Kecepatan yang paling lazim adalah 50 rpm untuk sediaan oralpadat dan 25 rpm untuk suspensi. Biasanya metode dayung dipilih untuk sediaan tablet. Suatu “sinker “ juga dapat digunakan untuk tablet salut film yang menempel pada dinding wadah atau membantu posisi tablet di bawah dayung. “Sinker” hendaknya tidak mengubah karakteristik pelarutan sediaan (Shargel, 2005).

- 2) Kecepatan pada pengadukan mempengaruhi kecepatan pelarutan obat, semakin cepat pengadukan maka gerakan medium akan semakin cepat sehingga dapat menaikkan kecepatan pelarutan (Kemenkes RI, 2016).
- 3) Temperatur, viskositas dan komposisi dari medium, serta pengambilan sampel juga mempengaruhi kecepatan pelarutan obat. Semakin tinggi suhu maka dapat memperbesar kelarutan suatu zat yang endotermik serta akan memperbesar harga koefisien zat tersebut. Turunnya viskositas suatu medium akan memperbesar kelarutan suatu zat. pH mempengaruhi kelarutan zat yang bersifat asam maupun basa lemah. Zat yang bersifat basa lemah lebih mudah larut pada suasana basa karena terjadi pembentukan garam yang larut (Kemenkes RI, 2016).

#### 4. Uji Disolusi Terbanding

Uji disolusi terbanding digunakan untuk memastikan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran (BPOM, 2004). Jika Dua produk obat mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen. Jumlah dan kecepatan bahan aktif untuk mencapai sirkulasi sistemik tidak mempunyai perbedaan yang signifikan (Shargel, 2005). Uji disolusi terbanding digunakan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Bioavailabilitas (ketersediaan hayati) di definisikan sebagai kecepatan dan jumlah (*Rate and extent*) bahan aktif atau senyawa aktif terserap dari produk obat dan menjadi tersedia di tempat kerjanya (FDA, 2000). BPOM memberikan definisi yang dikaitkan dengan cara pengukuran bahan aktifnya, yakni persentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin (BPOM, 2005)

Bioekivalensi (kesetaraan hayati) adalah tidak adanya perbedaan signifikan dalam kecepatan dan jumlah bahan aktif atau senyawa aktif dari produk ekivalen farmasetik atau alternative farmasetik yang tersedia di tempat kerja obat jika diberikan pada dosis molar yang sama dibawah kondisi yang sama dalam penelitian yang di desain dengan tepat (FDA, 2014). Uji bioekivalensi menitikberatkan pada perbandingan formulasi berdasarkan analisa yang lebih difokuskan pada pelepasan bahan aktif (atau senyawa aktif) dari produk obat dan penyerapannya kedalam peredaran sistemik. perbedaan eksipien dan atau proses manufaktur dapat menyebabkan perbedaan kecepatan disolusi dan atau penyerapan obat. Produk obat dinyatakan ekivalen farmasetik jika mengandung bahan aktif yang identik, baik secara jenis maupun kekuatan, dalam bentuk sediaan dan jalur penghantaran yang sama. Produk ekivalen farmasetik harus memenuhi standar lain yang berlaku, yakni dalam kekuatan,

kualitas, kemurnian, dan identitas. Tetapi, produk ekivalen farmasetik tidak perlu sama dalam hal karakteristik seperti bentuk, konfigurasi garis pemecah (scoring), mekanisme pelepasan, kemasan, eksipien (termasuk pewarna, perisa, pengawet), waktu kadaluarsa, dan dalam batas tertentu, penandaan (misalnya ada atau tidaknya informasi farmakokinetik spesifik), dan cara penyimpanan (FDA, 2014). Bioekivalen merupakan keadaan dimana kedua produk memiliki ekivalensi farmasetik sama atau merupakan alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis normal yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan. Jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen, maka kedua produk obat tersebut disebut bioekivalen (Shargel, 2005).

Dalam Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) melalui Peraturan Kepala BPOM-RI, 29 Maret 2005, tentang: Pedoman Uji Bioekivalensi dan Peraturan Kepala BPOM-RI, 18 Juli 2005 tentang: Tata Laksana Uji Bioekivalensi, mewajibkan uji bioavailabilitas/bioekivalensi (BA/BE) terhadap obat “copy” yang beredar (BPOM, 2004). Bioavailabilitas dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro* yang dilakukan dalam lingkungan seperti *in vivo* atau sering disebut sebagai disolusi terbanding (BPOM, 2004). Menurut pedoman FDA, uji disolusi terbanding bertujuan:

- a. Untuk Mengetahui kesamaan produk yang dibawah persyaratan bioekuivalensi terkait SUPAC.
- b. Untuk Memudahkan bioekivalensi agar sesuai persyaratan kekuatan yang lebih rendah dari bentuk sediaan.
- c. Untuk mendukung keringanan persyaratan bioekuivalen lainnya (Shazly et al, 2014).

Menurut pedoman WHO untuk memilih pembanding atau produk referensi peringkat adalah sebagai berikut:

- a. Memilih inovator untuk produk dibawah penyelidikan di tingkat nasional.

- b. Menggunakan daftar referensi WHO sebagai pembanding.
- c. Menggunakan Konferensi Internasional tentang harmonisasi (ICH) daftar sebagai inovator.
- d. Jika tidak terdapat pada ketentuan yang di atas, komparator cocok (termasuk generik) yang telah terbukti untuk mutu, keamanan, kualitas, dan khasiat untuk inovator dapat digunakan (Stuart et al, 2015).

Berdasarkan *Biopharmaceutic Classification System (BCS)* dari zat aktif serta karakteristik disolusi dan profil disolusi dari produk obat, yaitu:

- a. BCS kelas I, Zat aktif yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi.
- b. BCS kelas II asam lemah, Zat aktif memiliki permeabilitas dalam usus yang tinggi tetapi kelarutan dalam air yang rendah.
- c. BCS kelas III, Zat aktif yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BPOM, 2004).

Pada Uji ekivalensi *in vivo* terdapat studi bioekivalensi farmakokinetik, studi farmakodinamik komperatif, atau uji klinik komparatif. Dalam Dokumentasi ekivalensi *in vivo* diperlukan jika ada resiko terdapat perbedaan bioavaibilitas dapat menyebabkan inekivalensi terapi, yaitu:

- a. Pada produk obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik.
- b. Pada produk obat non-oral dan non-parenteral yang bekerja sistemik.
- c. Pada produk obat lepas lambat atau disebut obat termodifikasi yang bekerja sistemik.
- d. Pada kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi *in vivo*.

- e. Produk obat bukan larutan untuk penggunaan non-sistemik (oral, nasal, okular, dermal, rektal, vaginal) yang dimaksudkan untuk bekerja secara lokal. Maka bioekivalensi harus ditunjukkan dengan studi klinik atau farmakodinamik, dermatofarmakokinetik komparatif dan/atau studi in vitro. Untuk kasus tertentu, pengukuran kadar obat dalam darah masih diperlukan dengan alasan keamanan untuk melihat adanya absorpsi yang tidak diinginkan (BPOM, 2004).

Ada beberapa produk obat yang memerlukan uji ekivalensi in vitro (uji disolusi terbanding), yaitu:

- a. Pada Produk obat yang tidak memerlukan studi in vivo.
- b. Produk obat “*copy*” obat yang berbeda kekuatan uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi, antara lain:
  - 1) Sediaan Tablet lepas cepat.
  - 2) Sediaan kapsul berisi butir-butir lepas lambat jika kekuataannya berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif.
  - 3) Pada Sediaan Tablet lepas lambat.

Perbandingan profil pelarutan digunakan sebagai: sebagai dasar pengembangan formulasi produk obat bioekivalen atau pendahuluan menuju studi bioekivalensi in vivo yang penting, perbandingan profil pelarutan yang digunakan untuk menunjukkan ekuivalensi dari suatu perubahan formulasi suatu produk obat setelah produk obat disetujui untuk pemasaran, dan dasar suatu “*biowaiver*” suatu produk obat dengan kekuatan lebih rendah dimana bahan aktif dan inaktif sebanding dengan produk obat kekuatan yang lebih tinggi. Pada produk uji dalam bentuk sediaan yang sama tetapi berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif dan inaktif yang sama persis atau zat

aktif yang sangat poten (sampai 10 mg persatuan dosis) zat inaktifnya yang sama banyak, dan memiliki mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan obat yang lebih rendah tidak memerlukan studi *in vivo* jika menunjukkan profil disolusi yang mirip (BPOM, 2004).

## 5. Evaluasi Sifat Fisik Tablet

Ada Beberapa evaluasi sifat fisik tablet yang dapat menentukan suatu tablet baik atau tidak yaitu :

### a. Uji organoleptis atau Visual

Penampilan umum tablet, identitas visualnya serta seluruh keelokannya sangat penting untuk penerimaan konsumen dan pengontrolan keseragaman antara bahan serta antara tablet yang satu dengan yang lain serta memantau pembuatan yang bebas dari kesalahan. Mengontrol penampilan umum tablet, mencakup pemeriksaan keseluruhan identitas secara visual yang diberikan oleh tablet tersebut (Kemenkes RI, 2018). Kontrol terhadap penampilan umum melibatkan penetapan beberapa parameter, seperti: ukuran, bentuk, warna, ada tidaknya bau, rasa, bentuk permukaan, dan cacat fisik, serta untuk membaca tanda pengenal (Kemenkes RI, 2018).

### b. Keseragaman ukuran

Ciri fisik tablet cukup dikenal sampai kalangan awam. Keseragaman fisik tablet antara lain: bentuk, diameter dan ketebalan tablet. Terdapat tablet dalam bentuk bulat, lonjong dan ada juga segi tiga. Selain itu juga terdapat tablet dengan ketebalan yang tebal dan tipis. Bentuk dan garis tengah ditentukan oleh *punch* dan *die* yang digunakan untuk mengkompresi tablet. Jika *punch*-nya kurang cembung maka tablet yang dihasilkan lebih datar, sebaliknya Jika semakin cekung *punch* maka semakin cembung tablet yang dihasilkan. Ketebalan tablet dipengaruhi oleh jumlah obat yang dapat diisikan ke dalam cetakan dan sejumlah tekanan waktu dilakukan kompresi. Ketebalan tablet harus diperhitungkan terhadap volume bahan yang diisikan

ke dalam cetakan, garis tengah cetakan dan besarnya tekanan yang dipakai *punch* untuk menekan bahan isian. Tablet diukur dengan jangka sorong agar diketahui ketebalannya (Ansel, 2008). Pengukuran ketebalan tablet dapat dilakukan dengan mikrometer atau jangka sorong, dengan tingkat keakuratan yang baik. Variasi ketebalan tablet yang baik memiliki diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali ketebalan tablet (Depkes RI, 1979). Tujuan dilakukan keseragaman ukuran tablet adalah sebagai parameter acceptabilitas atau kemudahan tablet untuk digunakan.

c. Keseragaman bobot tablet

Keseragaman bobot dapat dipengaruhi faktor mesin tablet, kualitas cetakan dan *punch*, sifat – sifat fisik dan homogenitas granul, keteraturan aliran granul dari corong cetakan (Sulaiman, 2007). Keragaman bobot mengambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan dan dipilih 10 tablet, kemudian ditimbang satu per satu. Dihitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil penetapan kadar masing-masing tablet dan dihitung nilai penerimaannya. Keragaman bobot dilakukan untuk sediaan tablet tidak bersalut dan salut dengan zat aktif lebih atau sama dengan 25 mg dan lebih atau sama dengan 25 (Depkes RI, 2020).

Keseragaman bobot memenuhi syarat apabila nilai keberterimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L1%. Jika nilai keberterimaan lebih besar dari L1%, lakukan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan, dan hitung nilai keberterimaan. Memenuhi syarat jika nilai keberterimaan akhir dari 30 unit sediaan lebih kecil atau sama dengan L1% dan tidak ada satu unitpun kurang dari  $[1 - (0,01) (L2)] M$  atau tidak satu unitpun lebih dari  $[1 + (0,01) (L2)] M$  seperti tertera pada Perhitungan nilai keberterimaan dalam Keseragaman kandungan atau Keragaman bobot.

Kecuali dinyatakan lain L1 adalah 15,0 dan L2 adalah 25,0 (Depkes RI, 2020).

d. Kontrol kekerasan tablet

Tablet harus memiliki kekerasan tertentu agar dapat bertahan dari guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, dan pengapalan (Lachman, 2008). Tablet kompresi Tidak jarang menggunakan tekanan lebih kecil dari 3.000 dan lebih besar dari 40.000 pound dalam produksinya. Semakin besar tekanan semakin keras tablet yang dihasilkan, walaupun sifat dari granul juga menentukan kekerasan tablet. Dalam bidang industri kekuatan tekanan minimum yang sesuai untuk tablet adalah sebesar 4 kg (Ansel, 2008). Uji dilakukan dengan alat Hardness tester terhadap 10 tablet. Angka yang ditunjukkan pada skala ini menunjukkan kekerasan tablet yang diukur dengan satuan kg. Kekerasan tablet yang baik adalah 4-8 kg (Saryanti et al., 2019).

Salah satu faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan tablet memiliki hubungan dengan waktu hancur dan disolusi. Tablet yang keras memiliki waktu hancur yang lama dan disolusi yang rendah, namun tidak demikian. Kekerasan tablet juga memiliki keterikatan dengan densitas dan porositas (Sulaiman, 2007).

e. Kontrol kerapuhan

Kerapuhan tablet adalah parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet melawan perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet. Uji kerapuhan berhubungan langsung dengan kehilangan bobot akibat abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Semakin besar persentase kerapuhan ,semakin besar masa tablet yang hilang Kerapuhan yang tinggi mempengaruhi kadar zat aktif pada tablet (Fudholi, 2013). Alat untuk menguji kerapuhan tablet adalah friabilator. Alat ini

menetapkan friabilitas tablet (tendensi untuk pecah) dengan cara melepaskan tablet berputar dan jatuh dalam alat pengulir berputar. Sejumlah 20 tablet dibebaskan dengan aspirator, lalu ditimbang seksama pada neraca analitik, kemudian dimasukkan dalam friability tester. Pengujian dilakukan selama empat menit sebanyak 100 putaran. Tablet dikeluarkan dari alat, kemudian dibebaskan lagi, setelah itu ditimbang. Kerapuhan tablet dihasilkan dalam selisih berat tablet sebelum dan sesudah pengujian dan dibagi berat mula-mula dikalikan 100%. (Syamsia, 2017).

f. Waktu hancur

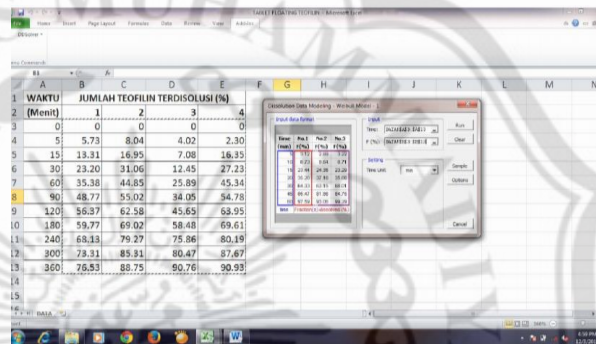
Agar dapat diabsorpsi setelah pemberian peroral, tablet harus dapat hancur, larut dan tersedia dalam bentuk molekulernya. Waktu hancur adalah waktu yang diperlukan sejumlah tablet untuk hancur menjadi granul atau partikel penyusunnya. Hasil waktu hancur yang baik tidak menjamin disolusi dan ketersediaan hayati juga baik, karena waktu hancur bukan parameter yang menggambarkan ketersediaan hayati (Fudholi, 2013). Selama waktu pengujian, tablet diletakkan pada pipa terbuka dalam keranjang dengan memakai alat mesin, keranjang ini diturun-naikkan dalam cairan pencelup dengan frekuensi 29-32 kali turun-naik per menit (Ansel, 2008). Persyaratan waktu hancur yang baik untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit. Waktu hancur tablet dihitung dari 6 tablet yang terakhir hancur (Sulaiman, 2007). Waktu hancur dapat dipengaruhi oleh bahan pengisi, pengikat, penghancur porositas, dan jenis konsentrasi bahan pengikat yang digunakan (Wijayanti, 2016).

## 6. Penentuan kinetika pelepasan Obat

a. Analisis data disolusi *in vitro* dengan program DDSolver

DDSolver merupakan menu add-ins tambahan didalam piranti lunak Excel yang digunakan untuk perhitungan statistik serta pemodelan kinetika profil disolusi yang diperoleh. (Citrariana, 2020). Prosedur menggunakan DDSolver yaitu DDSolver dibuka dengan mengklik

shortcut Ms. Excel. Kemudian klik “File”, lalu klik “option”, lalu klik “Add-ins”. Setelahnya masukan data yang didapat. Kemudian klik “DDSolver” lalu “Dissolution Data Modelling”, pilih jenis model apa yang akan cari (Oktarina et al, 2019). Input data disolusi ke dalam program *DDSolver* meliputi: Terdisolusi dalam % dan Waktu disolusi dalam menit. Pemodelan disolusi oleh program *DDSolver* dilakukan dengan pendekatan regresi nonlinier (Siswanto, 2016). Regresi nonlinier adalah suatu metode analisis regresi untuk mendapatkan model nonlinier yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variable terikat dan variable bebas.



**Gambar 2.2. Input data disolusi program DDSolver (Siswanto, 2016)**

Penentuan model disolusi dilakukan dengan 2 kriteria:

- 1) GOF (Visual goodness of fit) (Nugroho dkk, 2014)
- 2) Parameter statistik:  $R^2$  adjusted, AIC, MSE, dan MSC (Todorovic dkk, 2018)

Analisis model disolusi obat secara visual (GOF) dilakukan dengan 3 cara yaitu:

- 1) Curve fitting data disolusi obat ke dalam persamaan disolusi.
- 2) Korelasi residual versus waktu (Nugroho dkk, 2014) dan
- 3) Korelasi  $Q_o$  (jumlah obat terdisolusi hasil percobaan) versus  $Q_c$  (jumlah obat terdisolusi prediksi) (Siswanto, 2015).

Selain melalui pendekatan GOF, DDSolver juga menyediakan sejumlah kriteria statistik untuk mengevaluasi model disolusi yang tepat yaitu koefisien korelasi ( $R_{obs-pre}$ ), koefisien determinasi ( $R_{sqr}$ ,  $R^2$ , atau COD), koefisien determinasi adjusted ( $R_{sqr\_adj}$  atau  $R^2$  adjusted), MSE, standard deviation residuals ( $MSE\_root$  atau  $S_{y.x}$ ), SS, WSS, AIC, dan model MSC (Zhang dkk., 2010).  $R^2$  adjusted dan MSC yang paling tinggi, serta MSE dan AIC yang paling kecil dibandingkan model disolusi lainnya. Nilai  $R^2$  adjusted dan MSC yang paling tinggi menunjukkan kesesuaian model yang paling baik (Zhang dkk., 2010). Sementara itu, model dengan nilai MSE, WSS dan AIC yang paling rendah menunjukkan model yang lebih tepat (Motulsky dan Christopoulos, 2003).

**Tabel 2.2. Persamaan model disolusi dalam program DDSolver**

Model Disolusi	Persamaan
Orde 0	$F = k_0 t$
Orde 1	$F = 100 [1 - \exp(-k_1 t)]$
Higuchi	$F = k_H t^{0.5}$
Korsmeyer-Peppas	$F = k_{KP} t^n$

Sumber: Siswanto, 2016

Keterangan:

F = jumlah obat terdisolusi dalam %;

t = waktu disolusi dalam menit

#### b. Kinetika pelepasan obat

Kinetika pelepasan zat aktif suatu sediaan dapat dimodelkan dengan menggunakan persamaan Higuchi, orde nol, orde satu, dan Korsmeyer-Peppas.

##### 1) Kinetika Pelepasan Orde Nol

Orde nol merupakan model yang ideal pelepasan obat dalam rangka mencapai aksi farmakologi berkepanjangan. Pelepasan obat kinetika orde nol memiliki kecepatan pelepasan obat yang tidak tergantung pada

konsentrasi obat dalam sediaan. Obat di disolusi dari bentuk sediaan dan melepaskan obat secara perlahan diwakili oleh persamaan berikut:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

Dimana  $Q_t$  merupakan jumlah obat dalam waktu  $t$ ,  $Q_0$  sebagai jumlah awal obat dalam larutan dan  $K_0$  adalah konstanta pelepasan orde nol. Sediaan memiliki pelepasan orde nol akan melepaskan zat aktif dengan kecepatan konstan. Peningkatan konsentrasi obat berbanding lurus dengan waktu. Data pelepasan obat yang diperoleh secara *in vitro* diplot sebagai jumlah kumulatif obat terlepas terhadap waktu dan dihasilkan grafik linier jika pelepasan memenuhi kinetika pelepasan orde nol. Model orde nol dapat digunakan untuk menggambarkan disolusi obat dari beberapa jenis modifikasi bentuk pelepasan sediaan obat, seperti beberapa sistem transdermal, matriks tablet dengan obat yang kelarutan rendah, sistem osmotik, dan lain-lain (Costa dan Lobo, 2001).

## 2) Kinetika Pelepasan Orde Satu

Kinetika ini menunjukkan kecepatan pelepasan obat tergantung pada konsentrasi obat dalam sediaan. Wagner mengasumsikan bahwa luas permukaan dari tablet menurun secara eksponensial dengan waktu selama proses disolusi yang menunjukkan bahwa pelepasan obat dari sebagian besar tablet lepas lambat dapat dijelaskan oleh kinetika orde Satu. Persamaan yang menggambarkan kinetika orde satu adalah:

$$\log Q_t = \log Q_0 + K_1/2.303 t$$

Dimana,  $Q$  adalah fraksi obat yang dilepaskan pada waktu  $t$  dan  $K_1$  adalah konstanta pelepasan obat orde pertama. Plot logaritma fraksi obat terhadap waktu akan linier jika pelepasan memenuhi kinetika pelepasan orde satu (Costa dan Lobo, 2001).

### 3) Kinetika Pelepasan Model Higuchi

Model Higuchi menggambarkan pelepasan obat dari matriks tergantung pada akar waktu didasarkan difusi *fickian*. Higuchi sering disebut orde Higuchi, yang mendefinisikan ketergantungan linear dari fraksi zat aktif yang dilepaskan per unit (Q) dari akar kuadrat waktu dengan model persamaan sebagai berikut :

$$Q = K_2 t^{1/2}$$

Dimana,  $K_2$  adalah konstanta laju pelepasan. Plot fraksi obat yang dilepaskan terhadap akar kuadrat waktu akan linear jika pelepasan mengikuti persamaan Higuchi (Suprianto, 2016). Model Higuchi digunakan untuk menjelaskan mekanisme disolusi dalam medium SGF (*simulated gastric fluid*) dengan *sinker*. Model tersebut menggambarkan pelepasan difusi berdasarkan hukum Fick yang tergantung akar waktu (Costa dan Lobo, 2001). Model ini termasuk pelepasan obat dari suatu matriks yang tidak larut berbanding langsung dengan akar waktu dan berdasarkan difusi *fickian*, diartikan bahwa pelepasan zat aktif dipengaruhi oleh waktu. Semakin lama, zat aktif akan dilepaskan dengan kecepatan yang rendah. Hal tersebut disebabkan jarak difusi zat aktif semakin panjang (Mariyam, 2011).

### 4) Kinetika Pelepasan Model Korsmeyer-Peppas

Model ini merupakan pelepasan obat yang menggambarkan pelepasan obat dari sistem polimer dengan persamaan sebagai berikut:

$$Q_t/Q_0 = K t^n$$

Dimana  $Q_t/Q_0$  adalah fraksi obat yang dilepaskan pada waktu  $t$ , sedangkan  $K$  adalah konstanta kinetika yang dilengkapi karakteristik struktur dan geometris sistem penyampaian.  $n$  merupakan eksponen difusi yang menunjukkan mekanisme

transportasi obat melalui polimer. Eksponen pelepasan  $n = 0$ , untuk *Fickian* difusi dilepaskan dari slab (matriks non swellaable);  $0,5 < n < 1,0$  untuk pelepasan *non-Fickian* (anomali), ini berarti bahwa pelepasan obat diikuti kedua difusi dan dikendalikan mekanisme erosi dan  $n = 1$  untuk pelepasan orde nol (Suprianto, 2016). Dalam persamaan Korsmeyer-Peppas, harus memperhatikan nilai  $n$  (eksponen pelepasan) yang menggambarkan mekanisme pelepasan. Untuk sediaan matriks silindris seperti tablet, hubungan  $n$  dengan mekanisme pelepasan obat.

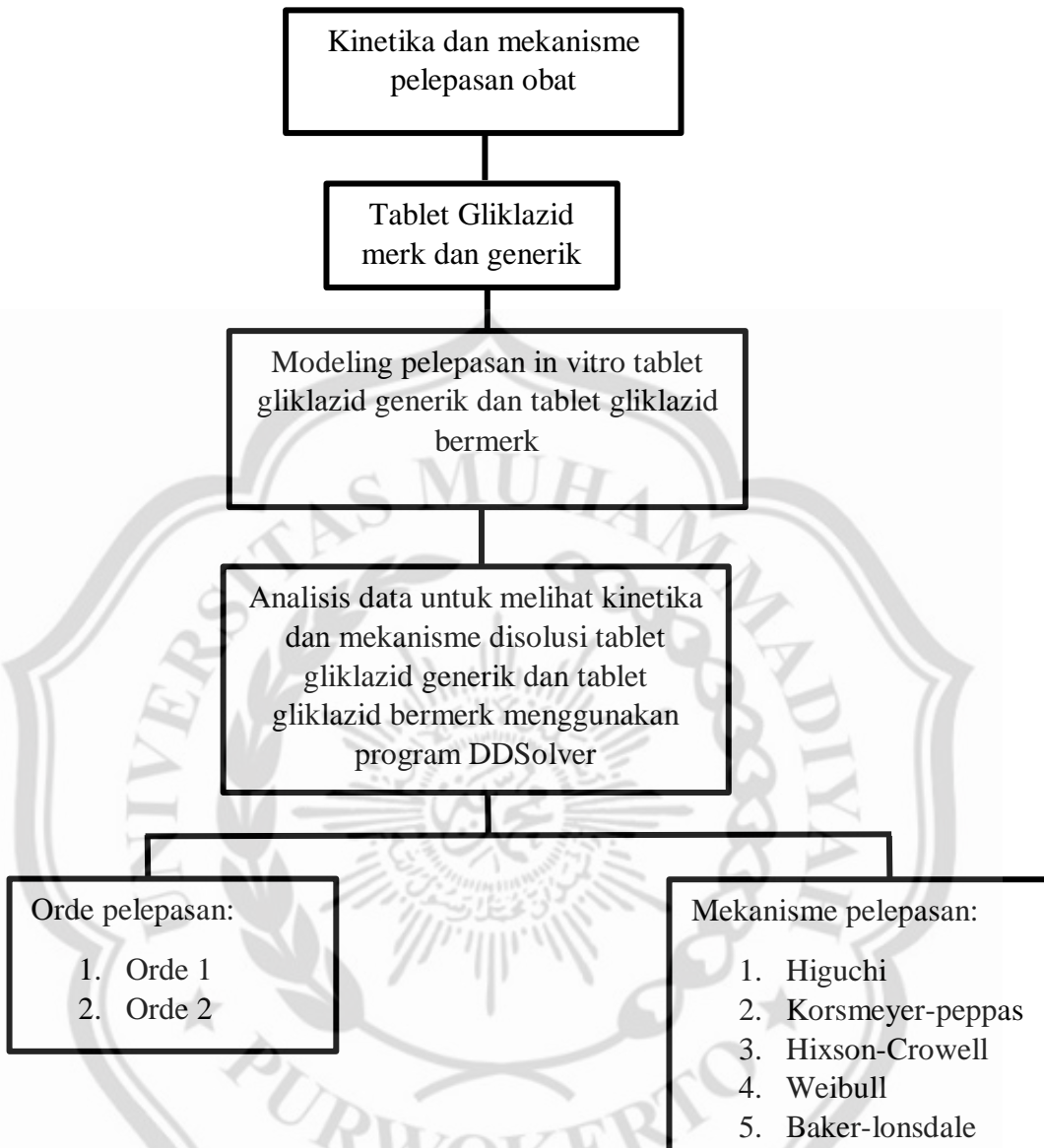
**Tabel 2.3. Hubungan eksponen pelepasan  $n$  dengan mekanisme pelepasan obat pada model persamaan Korsmeyer-Peppas**

$n$ (Eksponen Pelepasan)	Mekanisme Pelepasan
$n \leq 0,5$	difusi
$0,5 < n < 1,0$	difusi dan erosi
1,0	Zero order release
$> 0,1$	Erosi

Sumber : Paraakh, 2018

Kinetika Korsmeyer-Peppas bergantung nilai  $n$ . Untuk tablet dengan matriks silindris, jika nilai  $n < 0,45$  maka pelepasan obat terjadi berdasarkan mekanisme difusi *fickian*, akan tetapi jika  $0,45 < n < 0,89$  maka pelepasan obat berdasarkan difusi *non-Fickian* atau anomali, yang menggambarkan pelepasan obat dikendalikan oleh gabungan mekanisme difusi dan erosi. Jika  $n = 0,89$  maka mekanisme pelepasan obat mengikuti orde nol atau disebut juga mekanisme *case II transport*, yang menggambarkan pelepasan obat terjadi akibat erosi polimer matriks. Jika  $n > 0,89$  maka mekanisme pelepasan obat disebut dengan mekanisme *super case II transport* (Paraakh, 2018).

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka konsep

### D. Hipotesis

Tidak terdapat perbedaan kinetika dan mekanisme pelepasan obat antara tablet gliklazid bermerek maupun tablet gliklazid generik.