

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

Pada penelitian sebelumnya telah melakukan penelitian tentang pembuatan tablet gliklazid *sustained release* menggunakan tambahan matriks metil selulosa sebanyak 20% dan etil selulosa 18% yang mana itu merupakan formula terbaik dari ketiga formula yang di uji. Penelitian tersebut telah menyatakan bahwa metode matriks dapat memperpanjang pelepasan obat diawal. Kemudian dari hasil tablet tersebut di uji disolusi terbandingkan dengan tablet gliklazid *sustained release* bermerke yaitu Diamicon MR dengan alat dayung (USP tipe 2) menggunakan 900mL buffer fosfat (pH 7,4) pada kecepatan 100 rpm dan pengambilan sampel dilakukan berturut-turut pada waktu 0, 5, 1, 2, 4, 8, 10, dan 12 jam lalu diukur menggunakan spektrofotometer Uv-Vis. Dari percobaan itu didapatkan hasil $f_2 = 66,69$, hasil tersebut memenuhi syarat bioekivalen yaitu $50 < f_2 < 100$ (Wang et al., 2010)

Pada penelitian lain melakukan pembuatan tablet gliklazid *sustained release* menggunakan matriks K15M CR dan K4M CR . Penelitian tersebut menyatakan bahwa formulasi ke-1 (mengandung 36 mg K15M CR) dan formulasi ke-6 (mengandung 54 mg K4M CR) merupakan formulasi terbaik, kemudian melakukan uji disolusi terbanding dengan tablet Diamicon MR dengan alat dayung (USP Tipe 2) pada buffer fosfat (pH 7,4) pada kecepatan 100 rpm dan waktu pengambilan sampel 0, 5, dan 10 jam. Hasil yang didapatkan dari penelitian tersebut adalah %disolusi pada waktu setelah 10 jam formula 1 = 64,56% dan formula 6 = 65,44% sementara hasil f_2 masing-masing adalah 72,3 dan 70,2 yang artinya tablet tersebut identik atau bioekivalen (Ahammad, 2015).

Disisi lain penelitian yang dilakukan oleh Agustin dan Ratih (2015) dibuat formulasi tablet *sustained release* natrium diklofenak dengan konsentrasi metolose berturut-turut untuk F0, F1, F2, F3, dan F4 adalah 0%, 5%, 10%, 15%, dan 25%. F0 digunakan sebagai blanko tanpa penambahan metolose 90 SH 4000. Tablet *sustained release* natrium diklofenak dibuat dengan metode granulasi basah. Uji disolusi *in vitro* dilakukan untuk

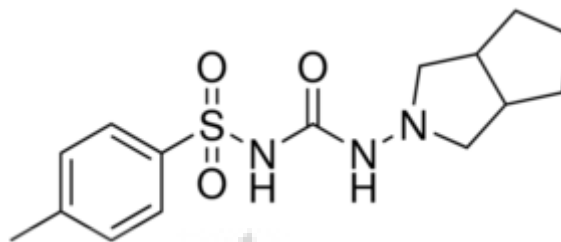
mengetahui profil disolusi zat aktif dari sediaan tablet sustained release natrium diklofenak yang dibuat dengan metode granulasi basah dengan penambahan matriks metolose 90 SH, mengacu kepada persyaratan uji untuk tablet lepas lambat natrium diklofenak dalam USP 26. Uji disolusi dilakukan dalam medium dapar fosfat pH 6,8 selama 8 jam. Pada hasil pengujian disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 diperoleh kadar persen terlarut pada formula tanpa penambahan matriks metolose 90 SH 4000 (F0) dalam waktu 120 menit adalah $109,36 \pm 6,052\%$. F1 terdisolusi sempurna dalam waktu 240 menit ($109,70 \pm 2,88\%$), F2 terdisolusi sempurna dalam waktu 300 menit ($105,37 \pm 3,57\%$), dan F3 terdisolusi sempurna dalam waktu 480 menit ($103,88 \pm 2,89\%$), sedangkan F4 dalam waktu 480 menit tidak terdisolusi sempurna, hanya larut $85,2 \pm 6,97\%$.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Edyaningrum menjelaskan bahwa banyaknya glibenklamid terdisolusi dibuat plot hubungan dengan waktu sehingga membentuk kurva antara jumlah kadar terdisolusi (%) dan waktu. Hasil dari penelitian tersebut tablet glibenklamid generik memperlihatkan profil disolusi yang mirip dengan tablet glibenklamid merk dagang dinyatakan dalam bentuk persen, yaitu produk generik A (76,18%), produk generik B (80,15%), produk merk dagang C (80,30%), produk merk dagang D (86,71%), produk merk dagang E (76,59%). Pada penelitian ini juga menentukan nilai Q45 yang bertujuan untuk mengetahui profil proses melarutnya suatu obat. Hasil uji disolusi tablet glibenklamid dinyatakan dalam persen. Disolusi tablet glibenklamid dapat dikatakan baik jika kadar Q45, yaitu kadar terdisolusi pada menit ke-45 tidak kurang dari 75 % dibandingkan dengan persyaratan yang ditetapkan British Pharmacopeia (Edyaningrum, 2013)

Pada penelitian ini melakukan literature review terkait uji disolusi terbanding antara tablet gliklazid *sustained release* menggunakan matriks dengan tablet gliklazid *sustained release* merek berdasarkan referensi dari jurnal penelitian, artikel atau buku, kemudian dianalisis dan disimpulkan hasil profil disolusi sesuai parameternya

2.2 Landasan Teori

2.2.1 Gliklazid



Gambar 2.1 Struktur Kimia Gliklazid (Farmakope Indonesia V)

Gliklazid adalah agen antihyperglycemic oral yang digunakan untuk pengobatan non-insulindependen diabetes melitus (NIDDM). Itu termasuk kedalam kelas insulin sulfonylurea secretagogues, yang bertindak dengan merangsang sel-sel β pankreas untuk melepaskan insulin. Sulfonilurea meningkatkan sekresi insulin basal dan pelepasan insulin yang distimulasi makan. Obat dalam kelas ini berbedadalam dosis, laju penyerapan, durasi tindakan, rutesitus eliminasi dan pengikatan pada reseptor sel β pankreas target mereka. Sulfonilurea juga meningkatkan pemanfaatan glukosa perifer, menurunkan glukoneogenesis hati dandapat meningkatkan jumlah dan sensitivitas reseptor insulin. Sulfonilurea berhubungan dengan penambahan berat badan, meskipun lebih sedikit dibandingkan insulin. Karena mekanisme kerjanya, sulfonilurea mungkin menyebabkan hipoglikemia dan membutuhkan asupan makanan yang konsisten untuk mengurangi irisiko ini. Risiko hipoglikemia meningkat pada orang tua, orang yang kurang gizi / malnutrisi (Sarkar et al., 2015).

Ketidaklarutan gliklazid dalam air menyebabkan rendahnya kecepatan disolusi dan menurunkan kemampuan absorpsi dalm saluran cerna. Pengubahan menjadi bentuk amorf untuk meningkatkan kelarutan obat, memperkecil ukuran partikel hingga memperluas permukaan untuk disolusi, dan menurunkan tagangan antarmuka dengan menambahkan pembawa yang larut airmerupakan mekanisme yang mungkin dapat dilakukan untuk meningkatkan kecepatan disolusi dengan meningkatkan bioavaibilitas obat/ yang kelarutannya buruk (Shavi et al., 2010).

Tingkat penyerapan gliklazid dari saluran pencernaan lambat dan bervariasi diantara subyek. Beberapa penelitian tentang mengungkapkan bahwa waktu untuk mencapai konsentrasi plasma (T_{maks}) berkisar dari 2 hingga 8 jam setelah pemberian oral tunggal 80 mg tablet gliklazid. Ini bisa jadi karena gliklazid termasuk Kelas II dari klasifikasi biofarmasi di mana tingkat disolusi obat adalah langkah pengendalian dalam penyerapan obat. Penyerapan lambat telah diduga disebabkan oleh disolusi gliklazid yang buruk karena sifat hidrofobiknya dan permeabilitas yang buruk di seluruh membran pencernaan. Selain itu gliklazid adalah asam lemah dengan lipofilisitas yang baik dan kelarutan yang bergantung pada pH. Ini praktis tidak larut dalam media asam, dan kelarutannya meningkat karena pH menjadi lebih basa. Oleh karena itu, formulasi yang dirancang dengan baik mampu menyajikan jumlah obat hidrofobik yang efektif secara terapi ke tempat penyerapan yang diinginkan dalam bentuk yang dapat diserap (Khattab et al., 2010).

2.2.2 Tablet Gliklazid Sustained Release

Obat sustained release merupakan obat yang frekuensi penggunaannya lebih sedikit dibanding dengan obat biasanya, dimana obat sustained release diminum hanya sekali atau dua kali sehari dengan menghasilkan efek terapi yang sama. Formulasi sustained release memberikan pelepasan obat segera yang menghasilkan efek terapi yang diinginkan, diikuti dengan pelepasan bertahap jumlah obat tambahan untuk mempertahankan efeknya selama periode yang telah ditentukan. Bentuk sediaan padat merupakan bentuk yang paling baik dari sistem sustained release untuk penggunaan oral (Rathore, et al., 2013)

Obat *sustained release* merupakan obat yang frekuensi penggunaannya lebih sedikit dibanding dengan obat biasanya, dimana obat sustained release diminum hanya sekali atau dua kali sehari dengan menghasilkan efek terapi yang sama. Bentuk sediaan padat merupakan bentuk yang paling baik dari sistem sustained release untuk penggunaan oral (Rathore, et al., 2013). Penyiapan tablet sustained release melibatkan kompresi langsung campuran serbuk obat, bahan retardan dan aditif lain untuk merumuskan tablet di mana obat didispersikan dalam matriks retardan. Atau, obat, campuran tahan dan

aditif lainnya dapat digranulasi sebelum kompresi. Sistem ini melepaskan obat secara terus menerus dengan mekanisme yang dikendalikan oleh disolusi dan dikontrol oleh difusi (Patel et al., 2011).

Sistem pemberian obat *sustained release* adalah salah satu alat yang paling berguna yang memberikan pendekatan yang menjanjikan untuk mengurangi efek samping obat dengan mencegah fluktuasi tingkat konsentrasi terapi obat dalam tubuh. Tujuan dasar dari sistem pengiriman obat berkelanjutan adalah untuk mengoptimalkan sifat biofarmasi, farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat, sedemikian rupa sehingga efisiensi dimaksimalkan, mengurangi efek samping dan penyembuhan penyakit dapat dicapai. Pemberian obat *sustained release* meningkatkan kepatuhan pasien dengan pengurangan frekuensi administrasi obat, pengurangan fluktuasi puncak-palung dari tingkat obat, peningkatan margin keselamatan obat indeks terapeutik rendah, pengurangan biaya perawatan kesehatan melalui terapi yang ditingkatkan dan periode perawatan yang lebih singkat (Alhalimi et al., 2018).

Metode Pembuatan Sediaan *sustained release*

Berbagai cara pembuatan dan mekanisme kerja sediaan *sustained release* antara lain:

1. Penyalutan

Penyalutan ini berfungsi mengendalikan ketersediaan bahan aktif dalam bentuk larutan. Penyalutan serbuk bahan aktif dapat dilakukan dengan metode mikroenkapsulasi. Mikroenkapsulasi adalah suatu proses di mana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas pun dapat dijadikan kapsul (encapsulated) dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis wall (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel et al., 2005).

2. Sistem matriks

Pencampuran dengan matriks adalah dengan mencampurkan bahan obat yang akan dibuat sediaan lepas lambat, digabungkan dengan bahan lemak atau bahan selulosa, kemudian diproses menjadi granula yang dapat dimasukkan dalam kapsul atau tablet (Shargel et al.,

2005). Sebagian besar bahan matriks tidak larut dalam air, walau beberapa bahan dapat mengembang dalam air secara lambat. Pelepasan obat dengan menggunakan suatu sediaan bermatriks dapat dicapai dengan menggunakan tablet atau butiran-butiran kecil, bergantung pada komposisi formulasi dan tujuan terapeutik (Shargel et al., 2012)

Terdapat tiga tipe tablet matriks, yaitu matriks hidrofilik, matriks malam lemak, dan matriks plastik yang dibedakan berdasarkan bahan yang membentuk matriks (Siregar, 2008).

1. Tablet Matriks Hidrofilik

Karboksil metil selulosa natrium, metil selulosa, hidroksi propil selulosa, hidroksi etil selulosa, polietilen oksida, polivinil pirolidon, polivinil asetat karboksi polimetilen, asam alginat, gelatin, dan gom alam dapat digunakan sebagai bahan matriks (Siregar, 2008).

Matriks hidrofilik memerlukan air untuk mengaktifkan mekanisme pelepasan. Matriks ini memiliki berbagai keuntungan, antara lain tablet matriks mudah dibuat dan memiliki keseragaman yang sangat baik. Apabila dicelupkan dalam air, matriks hidrofilik segera membentuk lapisan gel disekeliling tablet. Pelepasan zat aktif dikendalikan oleh difusi melalui sawar gel yang terbentuk atau oleh erosi tablet (Siregar, 2008).

2. Tablet Matriks Malam-Lemak

Konstituen utama matriks malam-lemak umumnya adalah asam lemak atau ester lemak. Erosi permukaan matriks malam-lemak bergantung pada sifat dan persentase matriks serta pada pengembang dalam matriks. Faktor lain seperti ukuran partikel dan konsentrasi zat aktif mempengaruhi pelepasan zat aktif dari sistem matriks. Penambahan surfaktan pada formulasi juga dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan zat aktif dan perbandingan zat aktif total yang dapat dimasukkan ke dalam matriks (Siregar, 2008).

3. Tablet Matriks Plastik

Bahan matriks yang digunakan biasanya adalah polivinil klorida, polietilenvinil asetat/kopolimer vinil klorida, viniliden klorida/kopolimer akrilonitril, akrilat/kopolimer metil metakrilat, etilselulosa, selulosa asetat, dan polistiren. Dalam tablet matriks plastik, zat aktif ditanamkan dalam struktur tablet yang berkerangka koheren (kohesif) dan berpori. (Siregar, 2008).

Gliklazid diperkenalkan sebagai rilis segera 80 mg tablet. Kemudian diperkenalkan gliklazid *sustained release* formulasi sekali sehari, yang menggunakan matriks hidrofilik polimer berbasis hipromelosa yang mengembang menjadi membentuk gel saat bersentuhan dengan gastrointestinal cairan dan secara bertahap melepaskan gliklazid. Regimen sekali sehari dengan gliklazid *sustained release* menawarkan beberapa keuntungan dibandingkan dengan tablet klasik. Itu memperbaiki kepatuhan dan karenanya membantu mencapai jangka panjang kontrol glikemik sebagai frekuensi dosis rendah antidiabetik oral ditemukan terkait dengan kontrol metabolik yang lebih baik. Gliklazid *sustained release* menunjukkan kemanjuran yang seimbang selama 24 jam dalam waktu singkat pada 21 pasien puasa dan nilai glukosa plasma postprandial menurun masing-masing sebesar 2,63 dan 3,03 mmol / L, setelah 10 minggu pengobatan dengan gliklazid *sustained release* (Jeyaprabha et al., 2010).

Absorpsi gliklazid yang baik di saluran cerna, membuatnya cocok untuk diformulasikan sebagai tablet *sustained release*. Hal tersebut telah didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Jadhav dan Chandratreya (2014) yaitu memformulasikan gliklazid sebagai tablet *sustained release*. Disolusi yang dihasilkan tablet tersebut berkisar antara 95%-100% (Jadhav and Chandratreya, 2014).

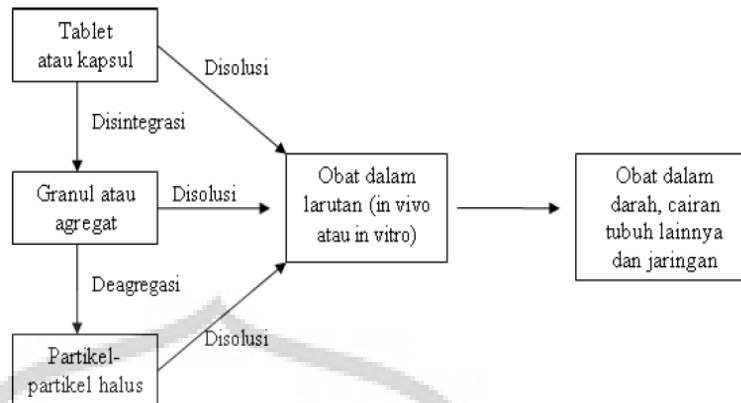
Adapun contoh formulasi tablet gliklazid *sustained release* yang telah dilakukan oleh Wang (2010) membuat tablet gliklazid *sustained release* menggunakan tambahan matriks mikrokristalin selulosa dan etil selulosa 20% menghasilkan pelepasan obat yang serupa dengan nilai f_2 yang lebih besar dari 50. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Ahammad (2015) membuat tablet

gliklazid *sustained release* menggunakan tambahan matriks dengan campuran K15M, K4M, Laktosa dan Mgstearat menghasilkan pelepasan obat yang diperpanjang dan serupa dengan pembandingnya dengan nilai f_2 mencapai 70-72. Dengan menggunakan metode matriks ini tablet gliklazid dapat mengatasi yang semula memiliki pelepasan obat yang cepat diawal menjadi pelepasan obat yang diperpanjang atau dikontrol disisi lain mempunyai keuntungan dari prosedur produksi dibandingkan dengan metode salut film (Wang et al., 2010)

2.2.3 Disolusi

Suatu sediaan padat yang mengandung zat obat jika dimasukkan ke dalam wadah yang berisi air atau ke dalam saluran cerna maka secara perlahan-lahan zat aktif obat akan melarut dan keluar dari padatan kecuali berupa bahan polimerik yang bergandengan, matrik padat yang berdisintegrasi menjadi granul dan granul berdegradasi menjadi partikel halus. Ketiga proses tersebut dapat terjadi bersamaan dengan pelepasan bahan obat dari bentuk penghantarannya. Keefektifan disolusi sediaan dalam melepaskan kandungan obatnya untuk kemudian diabsorpsi ke sistemik, hal ini berkaitan dengan kecepatan disintegrasi, bentuk sediaan dan degregasi granul (Sinko, 2011).

Disolusi juga merupakan salah satu kontrol kualitas yang sangat penting untuk sediaan farmasi. Disolusi merupakan suatu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen. Sifat disolusi suatu obat berhubungan langsung dengan aktivitas farmakologinya. Disolusi merupakan tahapan yang membatasi laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediaanannya dan perjalannya menuju sirkulasi sistemik (Dressman and Krämer, 2005).



Gambar 2.1 Ilustrasi laju disolusi tablet (Dressman and Kramer,2005)

Laju disolusi dapat didefinisikan jumlah bahan aktif dalam sediaan padat yang terlarut dalam larutan per satuan waktu pada keadaan standar dari antarmuka cairan-padatan, suhu, dan komposisi medium (Hanson, 1991). Data laju disolusi in vitro harus berhubungan dengan data bioavailabilitas in vivo untuk obat tersebut. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif adalah: Beberapa faktor yang mempengaruhi laju disolusi zat aktif adalah :

1. Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif.

Sifat – sifat fisikokimia zat aktif memiliki peranan dalam pengendalian disolusinya dari bentuk sediaan. Kelarutan zat aktif dalam air diketahui sebagai salah satu dari berbagai faktor yang menentukan laju disolusi (Siregar, 2010). Faktor ini meliputi :

Efek kelarutan obat. Kelarutan obat dalam air merupakan faktor utama dalam menentukan laju disolusi. Kelarutan yang besar menghasilkan laju disolusi yang cepat (Shargel et al., 2012).

Efek ukuran partikel. Ukuran partikel berkurang dapat memperbesar luas permukaan obat yang berhubungan dengan medium, sehingga laju disolusi meningkat (Shargel and Andrew, 1988).

2. Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan

Laju disolusi suatu bahan obat dapat dipengaruhi bila dicampur dengan bahan tambahan. Bahan tambahan yang ditambahkan pada suatu formulasi

memberikan sifat fungsional tertentu pada obat dan bentuk sediaan. Beberapa sifat fungsional dari bahan tambahan digunakan untuk memperbaiki kompresibilitas obat aktif, menstabilkan obat, menurunkan iritasi lambung, mengendalikan laju absorpsi obat, meningkatkan bioavailabilitas obat, dan lainnya. Bahan tambahan dalam suatu formulasi dapat berinteraksi secara langsung dengan obat membentuk suatu kompleks yang larut atau tidak larut dalam air (Shargel et al., 2012).

Bahan tambahan dalam produk obat juga dapat mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mengubah media tempat obat melarut atau bereaksi dengan obat itu sendiri. Bahan tambahan lain seperti magnesium stearat dapat menolak air dan bila digunakan dalam jumlah besar dapat menurunkan pelarutan (Shargel et al., 2012).

3. Faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan

Faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan solid yang mempengaruhi proses disolusi meliputi metode granulasi atau prosedur pembuatan, ukuran granul, interaksi zat aktif dan eksipien, pengaruh gaya kempa, pengaruh penyimpanan pada laju disolusi (Siregar, 2010).

4. Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi

Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi dapat menyebabkan hasil disolusi berubah-ubah dari uji ke uji pada semua teknik pengujian yang digunakan. Faktor ini meliputi :

- a. Tegangan permukaan medium disolusi. Tegangan permukaan mempunyai pengaruh nyata terhadap laju disolusi bahan obat. Surfaktan dapat menurunkan sudut kontak, oleh karena itu dapat meningkatkan proses penetrasi medium disolusi ke matriks. Formulasi tablet dan kapsul konvensional juga menunjukkan penambahan laju disolusi obat-obat yang sukar larut dengan penambahan surfaktan ke dalam medium disolusi.
- b. Viskositas medium. Semakin tinggi viskositas medium, semakin kecil laju disolusi bahan obat.

- c. pH medium disolusi. Larutan asam cenderung memecah tablet sedikit lebih cepat dibandingkan dengan air, oleh karena itu mempercepat laju disolusi. Obat-obat asam lemah disolusinya kecil dalam medium asam, karena bersifat nonionik, tetapi disolusinya besar pada medium basa karena terionisasi dan pembentukan garam yang larut (Gennaro, 2000).

5. Faktor yang berkaitan dengan parameter uji

Beberapa faktor parameter uji disolusi mempengaruhi karakteristik disolusi zat aktif. Faktor-faktor tersebut seperti sifat dan karakteristik media disolusi, pH, lingkungan dan suhu sekeliling telah mempengaruhi daya guna disolusi suatu zat aktif (Siregar, 2010).

Dalam Farmakope Indonesia Edisi V metode yang digunakan untuk menetapkan laju disolusi zat aktif dari sediaanya ada dua yaitu metode basket dan metode dayung.

1. Metode Basket

Metode basket menunjukkan suatu upaya membatasi posisi bentuk sediaan untuk memberikan kemungkinan maksimum suatu antarmuka solid-cairan yang tetap. Metode ini mempunyai beberapa keterbatasan, yaitu kecenderungan zat bergerak menyumbat kasa basket, sangat peka terhadap zat terlarut dalam media disolusi, kecepatan alir yang kurang memadai ketika partikel meninggalkan basket dan mengapung dalam media, dan kesulitan konstruksi jika diupayakan metode yang diotomatisasi (Siregar, 2010).

2. Metode Dayung

Metode dayung pada dasarnya terdiri dari atas batang dan daun pengaduk yang merupakan dayung berputar dengan dimensi tertentu sesuai dengan radius bagian dalam labu dengan dasar bundar. Metode ini mengatasi banyak keterbatasan basket berputar, tetapi mensyaratkan presisi yang ekstrim dalam geometri dayung, labu, dan perlakuan variasi yang tidak dapat diterima dalam data disolusi berikutnya bahkan perubahan yang sangat kecil dalam penempatan (orientasi) dayung (Siregar, 2010). Pada beberapa produk obat, kesejajaran dayung yang tidak tepat secara drastis dapat mempengaruhi hasil pelarutan. Standar kalibrasi pelarutan yang sama digunakan untuk memeriksa

perlatan sebelum uji dilakukan. Kecepatan alat ini yang paling lazim adalah 50 rpm untuk bentuk sediaan oral padat dan 25 rpm untuk sediaan suspensi (Shargel et al., 2012).

2.2.4 Uji Disolusi Terbanding

Uji disolusi terbanding adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas ataupun perbedaan profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator/komparator. Dua produk obat yang mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen apabila jumlah dan kecepatan obat aktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan (Shargel, *et al.*, 2005).

Bioekivalen merupakan keadaan dimana ke dua 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 halefikasi maupun keamanan. Jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen, maka kedua produk obat tersebut disebut bioinekivalen (BPOM, 2004). Saat ini jenis obat yang beredar di pasaran terbagi dua, yaitu obat inovator atau paten dan obat generik. Obat inovator merupakan obat yang ditemukan berdasarkan penelitian dan memiliki masa paten dalam jangka waktu tertentu (Syofyan, 2010).

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).

Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavaibilitas dan bioekivalensi antara produk

uji pembandingan. Uji disolusi terbanding dapat juga digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (BPOM, 2004).

Pedoman WHO untuk memilih pembandingan atau produk referensi peringkat sebagai berikut.

1. Pilih inovator untuk produk di bawah penyelidikan di tingkat nasional.
2. Gunakan daftar referensi WHO untuk pembandingan.
3. Gunakan Konferensi Internasional tentang Harmonisasi (ICH) daftar untuk inovator.
4. Jika tidak ada di atas tersedia, komparator cocok (termasuk generik) yang telah terbukti untuk menjadi serupa di keselamatan, kualitas, dan khasiat untuk inovator dapat bekas (Stuart *et al*, 2015).

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

1. Produk obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik.
2. Produk obat non-oral dan non-parenteral yang didesain untuk bekerja sistemik.
3. Produk obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.
4. Kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah ssatu zat aktifnya memerlukan studi *in vivo*.
5. Produk obat bukan larutan untuk penggunaan non-sistemik (oral, nasal, okular, dermal, rektal, vaginal dsb) dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorbsi sistemik). Untuk produk demikian, bioekivalensi harus ditunjukkan dengan studi klinik atau farmakodinamik, dermatofarmakokinetik komparatif dan/atau studi *in vitro*. Pada kasus-kasus tertentu, pengukuran kadar obat darah masih diperlukan dengan alasan keamanan untuk melihat adanya absorbsi yang tidak diinginkan (BPOM, 2004).

Beberapa produk obat yang memerlukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding), yaitu :

1. Produk obat yang tidak memerlukan uji *in vivo*.
2. Produk obat “*copy*” yang hanya berbeda kekuatan uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi, antara lain :
 - a. Tablet lepas cepat.
 - b. Kapsul berisi butir-butir lepas lambat.
 - c. Tablet lepas lambat (BPOM,2014).

Jika produk uji dalam bentuk sediaan yang sama tetapi berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg persatuam dosis) zat inaktifnya sama banyak, mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan yang lebih rendah tidak memerlukan studi *in vivo* jika menunjukkan profil disolusi yang mirip, $f_2 > 50$ dalam 3 pH yang berbeda (antara pH 1,2 dan 7,5) dengan metode uji yang direkomendasi (BPOM, 2004).

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

1. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang tinggi (BCS kelas 1).
2. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BCS kelas 3).
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) (BPOM, 2004).

Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan (f_2) dan faktor perbedaan (f_1). Faktor f_1 mengukur perbedaan persen antara dua kurva konsentrasi dan faktor f_2 menunjukkan kesamaan antara mereka atas semua titik waktu. f_1 adalah nol dan f_2 adalah 100 ketika tes dan referensi profil obat identik. f_1 meningkat dan f_2 menurun secara proporsional sebagai

perbedaan yang meningkatkan. Dua profil disolusi diverifikasi serupa jika f_1 antara 0 dan 15 dan jika f_2 antara 50 dan 100, f_1 dan f_2 dapat dihitung dengan persamaan berikut (Meilani *et al*, 2012) :

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum (R_1 - T_1)^2 \right]^{0.5} \times 100 \right\}$$

Keterangan :

f_1 : faktor perbedaan

f_2 : faktor kemiripan

R_t : presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding (R = referensi)

T_t : presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji (T = test)

n : jumlah titik sampel

Nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi ke-2 kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi ke-2 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 (BPOM, 2004).

Khan dan Rhodes mengusulkan untuk menggunakan Disolusi Efisiensi untuk mengungkapkan hasil pengamatan kecepatan disolusi obat dalam suatu medium (Fudholi, 2013).

Disolusi Efisiensi merupakan luas daerah di bawah kurva disolusi sampai batas waktu tertentu. Disolusi Efisiensi dinyatakan sebagai persentase terhadap luas segiempat yang digambarkan oleh disolusi 100% pada batas waktu yang sama (Suharmiati, 2001).

Secara persamaan dapat dituliskan sebagai berikut :

$$DE_t = \left(\frac{y_{dt}}{y_{100t}} \right) \times 100 \%$$

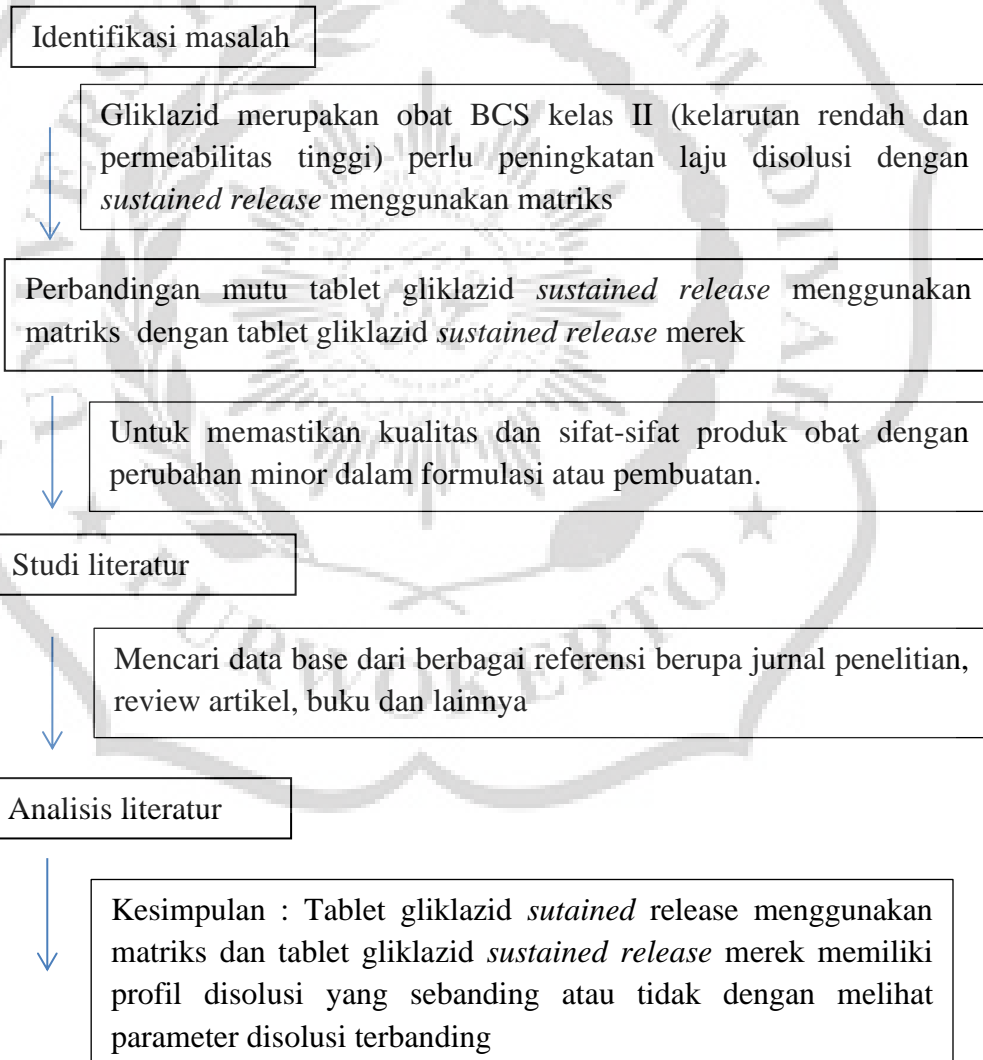
Keterangan :

DE_t : disolusi efisiensi pada saat t

y_{dt} : luas di bawah kurva daerah zat aktif pada saat t
 y_{100t} : luas segiempat 100% zat aktif larut dalam medium untuk waktu t

Nilai Disolusi Efisiensi diungkapkan dalam kurun waktu pengamatan tertentu (misal 20 menit, 40 menit, atau yang lain) sehingga diekspresikan dengan Disolusi Efisiensi, maka nilai DE_{t_1} akan berbeda dengan harga DE_{t_2} . Semakin besar harga t (waktu) yang digunakan, semakin banyak titik-titik kurva yang terhitung apabila menggunakan t_2 , dibanding dengan DE_{t_1} , sebagai penggambaran alur disolusinya.

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

Produk tablet gliklazid *sustained release* mempunyai profil disolusi yang bioekivalen dengan tablet gliklazid *sustained release* bermerek berdasarkan nilai f1 dan f2 yang telah ditetapkan.

