

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

Pada penelitian sebelumnya telah melakukan penelitian tentang pembentukan dispersi padat ibuprofen dengan bahan pembawa PVP K30 menggunakan metode peleburan. Penelitian tersebut telah melaporkan bahwa penambahan PVP K30 mampu meningkatkan laju disolusi ibuprofen melalui pembentukan dispersi padat. Penelitian tersebut menggunakan empat formula perbandingan ibuprofen dan PVP K30 yaitu 1:0,5, 1:1, 1:3 dan 1:5. Pada uji disolusi menggunakan medium disolusi dapar fosfat pH 7,2 didapatkan nilai persen disolusi menit ke-60 (C₆₀) masing-masing formula berturut-turut yaitu 86,42%, 99,23%, 104,86% dan 106,83%. Hasil tersebut memenuhi syarat disolusi yaitu tidak kurang dari 80%. Selain nilai C₆₀, didapatkan nilai DE₆₀ masing-masing formula berturut-turut yaitu 43,26%, 42,16%, 59,99% dan 58,78% (Khongbannuek, 2019).

Selanjutnya pada penelitian tentang pengaruh pH medium terhadap disolusi ibuprofen dengan metode dispersi padat. Pada penelitian tersebut melaporkan bahwa pembuatan dispersi padat melalui metode pelarutan dengan menggunakan PVP K30 efektif dapat meningkatkan kecepatan disolusi dari ibuprofen baik pada medium HCl pH 1,2 maupun medium dapar fosfat pH 6,8. Pada medium HCl pH 1,2 hanya terdisolusi 28,6 % dan medium dapar fosfat pH 6,8 telah mencapai 89,4 % pada menit ke 120 (Hasanah, dkk, 2015).

Kemudian terdapat penelitian yang melakukan formulasi tablet dispersi padat gliklazide – pvp (F1), gliklazide – pvp – kolidone cl (F2) dan campuran fisik gliklazide – pvp – kolidone cl (F3) kemudian diuji disolusi dibandingkan dengan tablet inovator yaitu Diamicron[®] (tablet X). Didapatkan hasil antara tablet formulasi dengan tablet inovator memiliki perbedaan dengan melihat nilai f1 dan f2 dari formula 1, 2 dan 3 berturut-turut yaitu 38,17 dan 30,70., 23,79 dan 62,91., 34,12 dan 37,09 (Hamidah, 2010). Adapula penelitian yang melakukan formulasi tablet CTM (formula 1 dan 2) dengan metode kempa langsung, lalu dibandingkan dengan tablet yang beredar di pasaran (merek A, B dan C) menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dan media air suling

sebanyak 500 ml, didapatkan hasil parameter f1 dan f2 formulasi tablet terhadap tablet merek. Nilai f1 dari A:F1 = 2,76; A:F2 = 8,61; B:F1 = 8,41; B:F2 = 8,34; C:F1 = 13,84; C:F2 = 17,72; nilai f2 A:F1 = 79,24; A:F2 = 59,24; B:F1 = 56,91; B:F2 = 61,16; C:F1 = 50,42., C:F2 = 46,71, serta nilai DE% tablet A, B, C, F1 dan F2 berturut-turut adalah 74,13; 71,91; 66,24; 76,37; dan 77,74. Nilai f1 dan f2 tersebut menunjukkan bahwa formulasi tablet CTM memiliki profil disolusi yang mirip dengan tablet CTM merek (Aisyah, 2018).

Kemudian pada penelitian Octavia (2011) melakukan penelitian mengenai perbandingan mutu tablet generik dan tablet merek ibuprofen dengan menguji sifat fisik (keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, kekerasan dan waktu hancur), penetapan kadar zat aktif dan profil disolusi menggunakan sampel 3 tablet ibuprofen generik dan 3 tablet ibuprofen merek didapatkan hasil yang memenuhi syarat sesuai Farmakope. Adapun penelitian yang membandingkan mutu fisik dan profil disolusi terbanding tablet glibenklamida merek dagang (C, D, E) dan generik (A, B). Didapatkan mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi III, Farmakope Indonesia edisi IV. Hasil profil disolusi yang diperoleh nilai f2 produk D – A = 52,32; produk D – B = 57,00; produk D – C = 57,97; dan produk D – E = 50,96, ini menunjukkan bahwa tablet glibenklamida generik sebanding dengan tablet glibenklamida merek dagang (Edyaningrum, 2013).

Pada penelitian Nasif dkk (2017) melakukan uji disolusi terbanding tablet metilprednisolon generik bermerek dan generik berlogo dibandingkan dengan paten, menggunakan alat disolusi tipe dayung dengan media air dan 50 rpm selama 60 menit. Didapatkan nilai f2 obat generik bermerek terhadap inovator yaitu 86,9304 dan obat generik berlogo terhadap inovator yaitu 81,2339. Nilai f2 menunjukkan bahwa keduanya memiliki kemiripan profil disolusi. Begitu pula dengan penelitian Fitriana dkk yang melakukan uji disolusi terbanding antara ofloxacin generik berlogo (A) dan generik bermerek (B) terhadap inovator dalam media dapar HCl pH 1,2 diperoleh nilai f1, f2 dan DE₇₀. sampel A terhadap inovator didapatkan nilai f1 = 12,09; f2 = 35,78; dan

$DE_{70} = 90,87$ dan sampel B terhadap inovator didapatkan nilai $f_1 = 6,94$; $f_2 = 55,02$; dan $DE_{70} = 85,84$. Adapun penelitian Wijaya (2017) juga melakukan hal yang sama dengan penelitian Fitriana dkk hanya saja melakukan disolusi terbanding antara tablet ofloxacin berlogo (A) dan tablet ofloxacin bermerek (B) dengan inovator pada pH 4,5 menggunakan alat uji tipe 2 (tipe dayung) pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}C$ dengan kecepatan putar 50 rpm. Didapatkan hasil f_1 , f_2 dan DE_{70} pada sampel A terhadap inovator adalah 5,32; 63,71; 88,39 dan sampel B terhadap inovator yaitu 8,46; 53,44; dan 83,01. Kedua penelitian tersebut menyimpulkan bahwa obat generik berlogo dan obat generik bermerek memiliki profil disolusi yang mirip dengan inovator. Adapun penelitian Akib, dkk (2017) yang melakukan uji ekivalensi secara in vitro dengan cara membandingkan tablet salbutamol generik (1) dengan tablet salbutamol merek (2). Didapatkan profil disolusi berupa nilai f_2 antara tablet generik terhadap merek A adalah 84,120, dan nilai f_2 antara tablet generik terhadap merek B yaitu 74,271 dan nilai f_2 antara tablet merek A terhadap merek B yaitu 94,004. Dari penelitian tersebut menyimpulkan bahwa antara tablet generik dan tablet merek memiliki profil disolusi yang mirip.

Pada penelitian ini melakukan review literature terkait uji disolusi terbanding antara tablet ibuprofen hasil dispersi padat dengan tablet merek dagang berdasarkan referensi dari jurnal penelitian, artikel atau buku, kemudian dianalisis dan disimpulkan hasil profil disolusi sesuai parameternya.

2.2 Landasan Teori

2.2.1 Sistem Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan campuran homogen dari satu atau lebih zat aktif dalam matriks yang bersifat inert untuk mendapatkan disolusi dan bioavailabilitas yang lebih baik dari zat aktif yang sukar larut dalam air (Chiou and Riegelman, 1971 dalam Rinaldi, 2016). Pada sistem ini bahan tersebar halus (fasa terdispersi) dalam bahan lain (fasa pendispersi). Umumnya bahan terdispersi memiliki jumlah yang relatif lebih kecil dibandingkan bahan pendispersi (Yazid, 2005).

Sistem dispersi padat dapat diterapkan dalam memformulasikan bahan-bahan obat dengan tujuan mempercepat pelepasan dan penyerapan bahan obat pada saluran cerna, menjaga stabilitas bahan obat karena sistem ini tidak mempengaruhi sifat kimia obat, mengurangi air dalam formulasi (hingga 10%), mengurangi ukuran partikel namun memperbesar luas permukaan dan meningkatkan bioavailabilitas (Kumar and Vandana, 2012).

Sistem dispersi padat mengacu pada bahan padatan yang berbeda yaitu bahan obat yang bersifat hidrofobik dan pembawa atau polimer bersifat hidrofilik. Polimer yang dipakai tersebut dapat berupa kristal atau amorf dan bahan obat akan terdispersi ke dalam partikel polimer (Chiou and Riegelman, 1971). Obat dengan sifat kelarutan yang tinggi dalam polimer maka obat dianggap terlarut di dalam polimernya atau disebut sebagai larutan solid dimana terjadi pengurangan ukuran partikel ke tingkat molekuler. Obat yang kelarutannya tidak begitu tinggi dalam polimer, maka partikel obat terdispersi di dalam polimer sehingga peningkatan disolusi juga tidak begitu tinggi (Kumar and Singh, 2013).

Mekanisme peningkatan kelarutan pada sistem dispersi padat adalah sebagai berikut :

a. Pengurangan ukuran partikel atau pengurangan agregasi.

Cara ini berkaitan dengan luas permukaan partikel obat. Penurunan ukuran partikel mengubah sistem menjadi larutan eutektik. Keberadaan partikel tersebar merata dalam cairan disolusi tanpa adanya pengendapan. Jumlah pembawa yang besar memungkinkan keterbasahan juga akan besar sehingga mengurangi agregasi namun menambah luas permukaan (Kumar and Vandana, 2012).

b. Peningkatan porositas.

Besarnya porositas partikel bergantung pada polimer yang dipakai (Kumar and Vandana, 2012).

c. Perubahan bentuk partikel obat, dari bentuk kristal menjadi amorf.

Bentuk partikel amorf dibutuhkan energi yang tidak begitu tinggi sehingga mempunyai kemampuan melarut yang besar dalam cairan disolusi dibandingkan bentuk kristal (Kumar and Vandana, 2012).

d. Pembasahan

Afinitas yang tinggi antara cairan dan padatan dalam cairan maka akan terbentuk lapisan tipis pada permukaan padatan. Jika afinitas tersebut berkurang atau tidak ada maka udara akan sulit untuk dihilangkan pada padatan tersebut (Kumar and Vandana, 2012).

2.2.2 Tablet

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan tergantung pada desain cetakan. Tablet berbentuk kapsul umumnya disebut kaplet. Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Kepadatan tablet tergantung pada ikatan kristal yang terbentuk selama proses pengeringan selanjutnya dan tidak tergantung pada kekuatan tekanan yang diberikan (DepKes RI, 2014).

Tablet dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. Eksipien adalah suatu bahan yang digunakan untuk membuat sediaan farmasi yang tidak berefek farmakologis. Eksipien didalam formula tablet memerlukan beberapa kriteria bahan untuk dapat dibuat menjadi tablet baik dengan cetak langsung, granulasi kering maupun granulasi basah. Sifat yang dibutuhkan tersebut antara lain laju alir, indeks kompresibilitas, dan sudut istirahat yang memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan oleh acuan resmi yang digunakan dalam teknologi farmasi (Aulton, 1988).

Eksipien digolongkan berdasarkan fungsinya dalam membuat sediaan farmasi. Untuk sediaan tablet, eksipien terdiri dari:

1. Bahan Pengisi

Bahan pengisi berfungsi untuk memperbesar volume massa agar mudah dicetak atau dibuat. Bahan pengisi ditambahkan jika zat

aktifnya sedikit atau sulit dikempa. Zat aktif kecil, sifat tablet secara keseluruhan ditentukan bahan pengisi yang besar jumlahnya. Untuk obat hidrofobik yang kelarutannya dalam air kecil, maka digunakan bahan pengisi yang larut dalam air (DepKes RI, 1995). Pengisi diperlukan jika dosis obat tidak cukup untuk membuat bulk. Pengisi juga dapat ditambah karena alasan kedua yaitu memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau memacu aliran (Lachman *et al.* 1994)

2. Bahan Pengikat

Bahan pengikat adalah bahan yang ditambahkan untuk memperbaiki gaya tarik antar partikel formulasi, memungkinkan pembuatan granulasi, dan mempertahankan integritas tablet akhir (Ansel *et al.* 2014). Penambahan ini dimaksudkan agar tablet kompak tidak mudah pecah. Bahan pengikat ini sangat membantu dalam pembuatan granul, diantara bahan pengikat yang digunakan adalah cairan amilum, gelatin, gom arab, tragakan, derivat selulosa dan polivinil pirolidon (Lachman *et al.* 1994).

3. Bahan Penghancur

Bahan penghancur merupakan eksipien yang ditambahkan pada pembuatan tablet yang berguna untuk memudahkan pecahnya tablet ketika kontak dengan cairan saluran pencernaan. Penghancur juga berfungsi untuk menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan pecahnya tablet menjadi bagian-bagian kecil yang akan menentukan kelarutan obat dan tercapainya bioavailabilitas yang diharapkan. Konsentrasi dan bahan yang digunakan mempengaruhi kecepatan pecahnya tablet dan lepasnya zat aktif dalam obat untuk melarut. Adanya bahan-bahan lain seperti eksipien yang larut air dapat mempercepat proses disintegrasi (Lachman *et al.* 1994).

4. Bahan Pelicin

Bahan pelicin ditambahkan pada pembuatan tablet yang berfungsi untuk mengurangi gesekan yang terjadi antara dinding ruang kempa dengan tepi tablet selama pentabletan (*lubrikan*), memperbaiki sifat

alir granul (*glidant*), atau mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang kempa dan permukaan punch (*anti adherent*). Sebagai bahan pelicin yang umum digunakan adalah magnesium stearat, talk dan kalsium stearat. Jumlah pelicin yang digunakan pada pembuatan tablet satu dengan yang lain berbeda-beda mulai dari yang sedikit kira-kira 0,1% dari berat granul sampai sebanyak-banyaknya 5% (Ansel, 2008).

Keuntungan dari sediaan tablet adalah tablet dapat bekerja pada rute oral, tablet memberikan ketepatan yang tinggi dalam dosis, tablet dapat mengandung dosis dengan volume yang kecil sehingga memudahkan proses (pembuatan, pengemasan, pengangkutan, penyimpanan), dan bebas dari air sehingga potensi untuk terjadinya hidrolisis dapat dihindari (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Kerugian dari sediaan tablet adalah tidak dapat diberikan pada pasien yang sukar menelan obat, muntah, atau dalam keadaan tidak sadar, dapat menyebabkan kematian jika tablet tertahan pada laring anak-anak, tablet dengan warna yang mencolok harus dijauhkan dari anak-anak (Siregar dan Wikarsa, 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 secara singkat didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu solid. Bentuk sediaan farmasetik padat terdispersi dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang kemudian akan

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

Disolusi dalam sistem dispersi padat berfungsi mengetahui kebaikan sistem dispersi yang dibandingkan dengan campuran fisik komponennya. Metode disolusi dilakukan dengan tujuan melihat besarnya kelarutan suatu zat dalam matriks pada suhu dan kecepatan pergerakan tertentu. Kelarutan diketahui dari jumlah serapan pada panjang gelombang maksimum. Alat disolusi terdiri dari labu dalam wadah yang berisi cairan disolusi, sementara wadah disolusi berisi air yang diatur suhunya pada 37°C. Sampel yang diujikan dimasukkan ke dalam labu disolusi dan diaduk dengan kecepatan tertentu. Disolusi disebut sebagai proses zat terlepas dan terlarut ke dalam medium pelarut, yang merupakan tahapan dalam laju absorpsi. Kecepatan pelarutan zat tersebut berpengaruh dari proses disolusi itu sendiri, hal ini juga akan berpengaruh pada absorpsi. Sehingga laju disolusi akan berpengaruh pada onset, intensitas, lama respon dan bioavailabilitas (Ansel, 2008).

Peningkatan disolusi dengan sistem dispersi padat bergantung dari bahan-bahan dan proses yang dipakai. Terjadinya peningkatan disolusi dibandingkan dengan bahan obat murni itu sendiri adalah diakibatkan oleh efek kelarutan oleh pembawa, efek keterbasahan dan ukuran partikel yang mengecil. Bahan obat dalam pembawa menyebabkan ukuran partikelnya menurun, sehingga luas permukaan dari dispersi bertambah (Karolewicz *et al.* 2012).

Disolusi dalam sistem dispersi padat terhadap zat yang bersifat hidrofob agar diperoleh kenaikan disolusi yang dibandingkan pada standar zat aktif itu sendiri sebagai kenaikan absorpsi pada tempat dimana obat tersebut hancur. Hubungan seberapa bermutunya dispersi padat dengan laju disolusi adalah terletak pada kelarutan zat aktif dalam medium. Komponen bentuk kristal dalam penyusun dispersi padat akan memberikan laju disolusi yang rendah jika dibandingkan bentuk amorf. Sebagai koreksi dalam menilai tingkat kelarutan suatu bahan dalam

disolusi bergantung pada pemilihan metode dan jumlah parameter yang diukur termasuk jenis dan jumlah cairan yang dipakai dalam analisa temperatur, kecepatan, aliran medium disolusi dan waktu pengukuran (Karolewicz *et al.* 2012).

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 :

a. 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).

b. Efek ukuran partikel.

Ukuran partikel berkurang dapat memperbesar luas permukaan obat yang berhubungan dengan medium, sehingga aju disolusi meningkat (Shargel *et al.* 2012).

2. Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan

Faktor yang berkaitan dengan sediaan meliputi :

a. Efek formulasi.

Laju disolusi suatu bahan obat dapat dipengaruhi bila dicampur dengan bahan tambahan. Bahan pengisi, pengikat dan penghancur yang bersifat hidrofil dapat memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang hidrofob, oleh karena itu disolusi bertambah, sedangkan bahan tambahan yang hidrofob dapat mengurangi laju disolusi (Shargel *et al.* 2012).

b. Efek faktor pembuatan sediaan.

Metode granulasi dapat mempercepat laju disolusi obat-obat yang kurang larut. Penggunaan bahan pengisi yang bersifat hidrofil seperti laktosa dapat menambah hidrofilisitas bahan aktif dan menambah laju disolusi (Shargel *et al.* 2012).

Formulasi sediaan berkaitan dengan bentuk sediaan, bahan pembantu dan cara pengolahan. Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan bahan aktif yang terkandung di dalamnya. Secara umum laju disolusi akan menurun menurut urutan sebagai berikut: suspensi, kapsul, tablet, dan tablet salut. Secara teoritis disolusi bermacam sediaan padat tidak selalu urutan dan masalahnya sama, karena diantara masing-masing bentuk sediaan padat tersebut akan ada perbedaan baik ditinjau dari segi teori maupun peralatan uji disolusi, seperti pada sediaan berbentuk serbuk, kapsul, tablet-tablet, suppositoria, suspensi, topikat, penghancur, dan pelicin dalam proses formulasi mungkin akan menghambat atau mempercepat laju disolusi tergantung pada bahan pembantu yang dipakai. Cara pengolahan dari bahan baku, bahan pembantu dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan padat peroral juga akan mempengaruhi 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. Faktor formulasi yang dapat mempengaruhi laju disolusi diantaranya kecepatan disintegrasi, interaksi obat dengan eksipien, kekerasan dan porositas (Siregar dan Wikarsa, 2010).

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 uji disolusi dan parameter uji

Faktor ini sangat dipengaruhi oleh lingkungan selama percobaan yang meliputi kecepatan pengadukan, suhu medium, pH medium dan metode uji yang dipakai. Pengadukan mempengaruhi penyebaran partikel-partikel yang berkontak dengan pelarut. Suhu medium

berpengaruh terhadap kelarutan zat aktif. Untuk zat yang kelarutannya tidak tergantung pH, perubahan pH medium disolusi tidak akan mempengaruhi laju disolusi. Pemilihan kondisi pH pada percobaan *in-vitro* penting karena kondisi pH akan berbeda pada lokasi obat di sepanjang saluran cerna, sehingga akan mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi obat porositas (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Uji disolusi zat aktif dari sediaan solid ada 2 yaitu disolusi intrinsik dan disolusi nyata (partikular).

1. Disolusi intrinsik

Laju disolusi intrinsik pada umumnya dapat didefinisikan sebagai laju disolusi zat aktif murni dibawah kondisi luas permukaan yang konstan. Untuk menetapkan disolusi intrinsik, luas permukaan solid dipertahankan konstan dan hasil dinyatakan sebagai mg/waktu/cm². Teknik ini paling sering digunakan untuk menetapkan laju disolusi yang sebenarnya untuk zat baru yang diteliti dalam sistem penghantaran obat baru. Definisi yang lebih spesifik, menyatakan disolusi intrinsik yang benar dan bukan disolusi nyata (Siregar, 2010).

2. Disolusi nyata (partikular)

Nilai disolusi nyata lebih signifikan. Disolusi nyata yang ditetapkan dengan mengukur jumlah total solid terdisolusi persatuan waktu, merupakan metode yang biasanya digunakan dan ditetapkan dalam Farmakope Indonesia edisi IV. Spesifikasi yang diperoleh melalui penggunaannya menetapkan kondisi antarpermukaan cairan-solid dan komposisi media yang dibakukan (Siregar, 2010).

Dalam Farmakope Indonesia Edisi V metode yang digunakan untuk menetapkan laju disolusi zat aktif dari sediaan 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 antarpermukaan 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. Metode ini sangat baik untuk sistem otomatis. (Siregar, 2010).

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).

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). Produk-produk tertentu bioavailabilitas dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro* yang dilakukan dalam lingkungan seperti *in vivo* yang sering disebut sebagai disolusi terbanding. Obat-obat ini bioavailabilitasnya terutama

bergantung pada obat yang berada dalam keadaan terlarut (BPOM, 2004). Data laju disolusi *in vitro* harus berhubungan dengan data bioavailabilitas *in vivo* untuk obat tersebut (Shargel, 2005).

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

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 bioavailabilitas dapat menyebabkan inekivalensi terapi, yaitu:

- a. Produk obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik.
- b. Produk obat non-oral dan non-parenteral yang didesain untuk bekerja sistemik.
- c. Produk obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.
- d. 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 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 cukup memerlukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding), yaitu :

- a. Produk obat yang tidak memerlukan uji *in vivo*.

b. Produk obat “copy” yang hanya berbeda kekuatan uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi, antara lain :

1. Tablet lepas cepat.
2. Kapsul berisi butir-butir lepas lambat.
3. Tablet lepas lambat (BPOM, 2004).

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 :

- a. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang tinggi (BCS kelas 1).
- b. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BCS kelas 3).
- c. 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).

Menurut pedoman FDA, kelarutan yang tinggi diistilahkan untuk obat yang kekuatan dosis tertingginya larut dalam ≤ 250 mL medium berair pH 1-7,5 dan pada suhu 37°C. Suatu obat dinyatakan mempunyai permeabilitas tinggi jika menunjukkan 90% obat terabsorpsi pada manusia setelah pemberian secara per oral. Untuk obat pelepasan segera, kecepatan disolusi dinyatakan tinggi jika tidak kurang dari 85% jumlah obat yang tertera pada label terdisolusi dalam 30 menit (FDA, 2000).

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. 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:

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

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

Keterangan :

f_1 : faktor perbedaan

f_2 : faktor kemiripan

R_t : presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk perbandingan (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 perbandingan 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 *Dissolution Efficiency* (DE) untuk mengungkapkan hasil pengamatan kecepatan disolusi obat dalam suatu medium (Fudholi, 2013). *Dissolution Efficiency* (DE) adalah perbandingan luas daerah di bawah kurva disolusi dengan luas segiempat 100% zat aktif larut medium pada saat tertentu. Secara persamaan dapat dituliskan sebagai berikut :

$$DE_t = \frac{y_{dt}}{y_{100t}} \times 100 \%$$

Keterangan :

DEt : 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

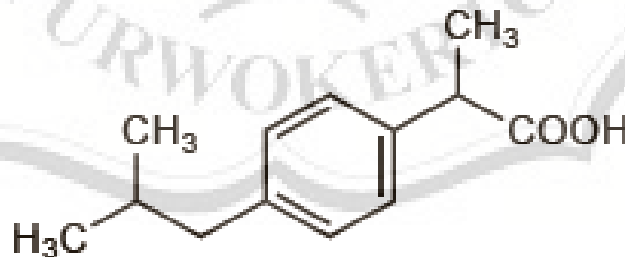
Keuntungan pengungkapan hasil disolusi zat aktif dalam suatu medium dengan penggunaan *Dissolution Efficiency* (DEt%) sebagai berikut :

- a. Dapat digunakan untuk membandingkan hasil uji disolusi antara banyak formula dengan satu ekspresi yang dapat mengungkapkan semua titik yang ada di dalam kurva uji disolusi.
- b. Hasil data yang dihasilkan identik dengan hasil data secara *in vitro*, dengan pertimbangan bahwa :
 1. Tingkat absorpsi obat yang terjadi secara *in vivo* sebanding dengan konsentrasi obat yang terlarut dalam medium gastrik.
 2. Tingkat absorpsi obat yang terjadi secara *in vitro* sebanding dengan waktu kontak larutan zat aktif dalam medium gastrointestinal (Fudholi, 2013).

2.2.5 Monografi Bahan

A. Ibuprofen

Ibuprofen atau asam 2-(4-Isobutilfenil) propionat dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan bobot molekul 206,28. Rumus bangun dari Ibuprofen adalah sebagai berikut : (British Pharmacopeia Commission, 2008; Sweetman, 2009).



Gambar 2.1. Struktur Ibuprofen (Sweetman, 2009).

Ibuprofen merupakan serbuk kristalin dengan warna putih atau hampir putih dan berbau khas. Jarak leburnya antara $75 - 78^{\circ}C$ pka 4,91 dan log p 3,75. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, diklormetan, kloroform dan metanol;

sukar larut dalam etil asetat (Dahan, *et al.*, 2009; Sweetman, 2009).

Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{13}H_{18}O_2$ dihitung terhadap berat zat anhidrat. Penyimpanan Ibuprofen dalam wadah yang tertutup rapat (Depkes RI, 1995).

B. Farmakokinetika

Ibuprofen diabsorpsi dengan cepat melalui saluran pencernaan dengan bioavailabilitas lebih besar dari 80%. Puncak konsentrasi plasma dapat dicapai setelah 1-2 jam. Ibuprofen menunjukkan pengikatan (99%) yang menyeluruh dengan protein plasma (Anderson, 2002). Pada manusia sehat volume distribusi relative rendah yaitu ($0,15 \pm 0,02$ L/kg). Waktu paruh plasma berkisar antara 2-4 jam. Sekitar kurang dari 1% Ibuprofen dikeluarkan lewat urin dalam bentuk utuh dan sekitar 14% dalam bentuk terkonjugasi. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Sweetman, 2009).

C. Farmakodinamika

Mekanisme kerja Ibuprofen melalui inhibisi sintesa prostaglandin dan menghambat siklooksigenase-I (COX I) dan siklooksigenase-II (COX II). Namun tidak seperti aspirin hambatan yang diakibatkan olehnya bersifat reversibel. Dalam pengobatan dengan ibuprofen, terjadi penurunan pelepas mediator dari granulosit, basofil dan sel mast, terjadi penurunan kepekaan terhadap bradikinin histamin, mempengaruhi produksi limfokin dan limfosit T, melawan vasodilatasi dan menghambat agregasi platelet.

Ibuprofen dapat digunakan untuk mengurangi nyeri yang ringan hingga sedang, khususnya nyeri karena inflamasi seperti yang terdapat pada arthritis dan gout (Anderson, Konoben and Troutman, 2002; Trevor, Katzung and Master, 2005). Untuk mengurangi nyeri ringan hingga sedang dosis dewasa Ibuprofen

per oral adalah 200-400 mg, untuk nyeri haid 400 mg per oral jika perlu. Untuk *arthritis rheumatoid* 400-800 mg. Untuk demam pada anak-anak 5 mg/kg berat badan, untuk nyeri pada anak-anak 10 mg/kg berat badan, untuk *arthritis juvenil* 30-40 mg/ kg berat badan/hari (Anderson, Konoben and Troutman, 2002). Efek samping dari penggunaan Ibuprofen adalah gangguan lambung, diare, muntah, pusing, ruam kulit, kehilangan darah, kadang terjadi tukak lambung dan retensi urin. Ibuprofen juga telah dilaporkan dapat mengakibatkan disfungsi ginjal, terutama pada pasien dengan riwayat penyakit ginjal, gagal jantung dan serosis hati. Hindari pemakaian ibuprofen untuk pasien dengan penyakit sindrom polip, angioedema, dan pada pasien yang sensitif terhadap aspirin dan NSAID lainnya (Anderson, 2002).

2.2.6 Evaluasi Sifat Fisik Tablet

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

a. Uji Keseragaman Bobot

Pengujian keseragaman bobot untuk tablet tidak bersalut dilakukan dengan memilih tidak kurang dari 30 satuan. Kemudian menimbang seksama 10 tablet. Tablet ditimbang satu per satu dan tablet dihitung bobot rata-rata. (Depkes RI, 1995). Tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A yaitu 5% dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B yaitu 10%. Kemudian menghitung koefisien variasinya (CV) (Depkes RI, 1979).

Tabel 2.1. Uji keseragaman bobot tablet

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

Sumber : Depkes RI, 1979.

b. Uji Kekerasan Tablet

Pemeriksaan kekerasan dilakukan dengan menggunakan alat pengujian Pharmeq Stokes Mosanto Hardness Tester, pengujian dilakukan pada 10 tablet dengan cara sebuah tablet dijepitkan secara ringan dengan posisi tegak dan dipastikan tablet tidak bergerak. Mistar ukur digeser hingga skala pada angka nol segaris dengan garis penunjuk, mistar ukur ditahan agar tidak bergerak. Knop ulir diputar kembali searah jarum jam sampai tablet pecah. Pada saat tablet pecah, skala dibaca yang dinyatakan dalam satuan kilogram. Uji kekerasan tablet dilakukan replikasi 5 kali dan hitung rata – ratanya. (Depkes, RI, 1995). Parameter kekerasan tablet adalah 4-8 kg (Lachman dkk, 2008).

c. Uji Kerapuhan Tablet

Pengujian kerapuhan tablet matriks dilakukan pada 10 tablet dengan alat Pharmeq Friability Tester dengan cara sebagai berikut, diambil 10 tablet dan dibersihkan dari serbuk yang menempel. Tablet kemudian ditimbang (W1) dan dimasukkan dalam alat uji. Alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet kemudian dikeluarkan dan dibersihkan lagi dari serbuk – serbuk yang menempel lalu ditimbang lagi beratnya (W2) (Ansell, 2008).

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{w_1 - w_2}{w_1} \times 10$$

Parameter kerapuhan tablet adalah $\leq 0,8 \%$ (Voight, 1994).

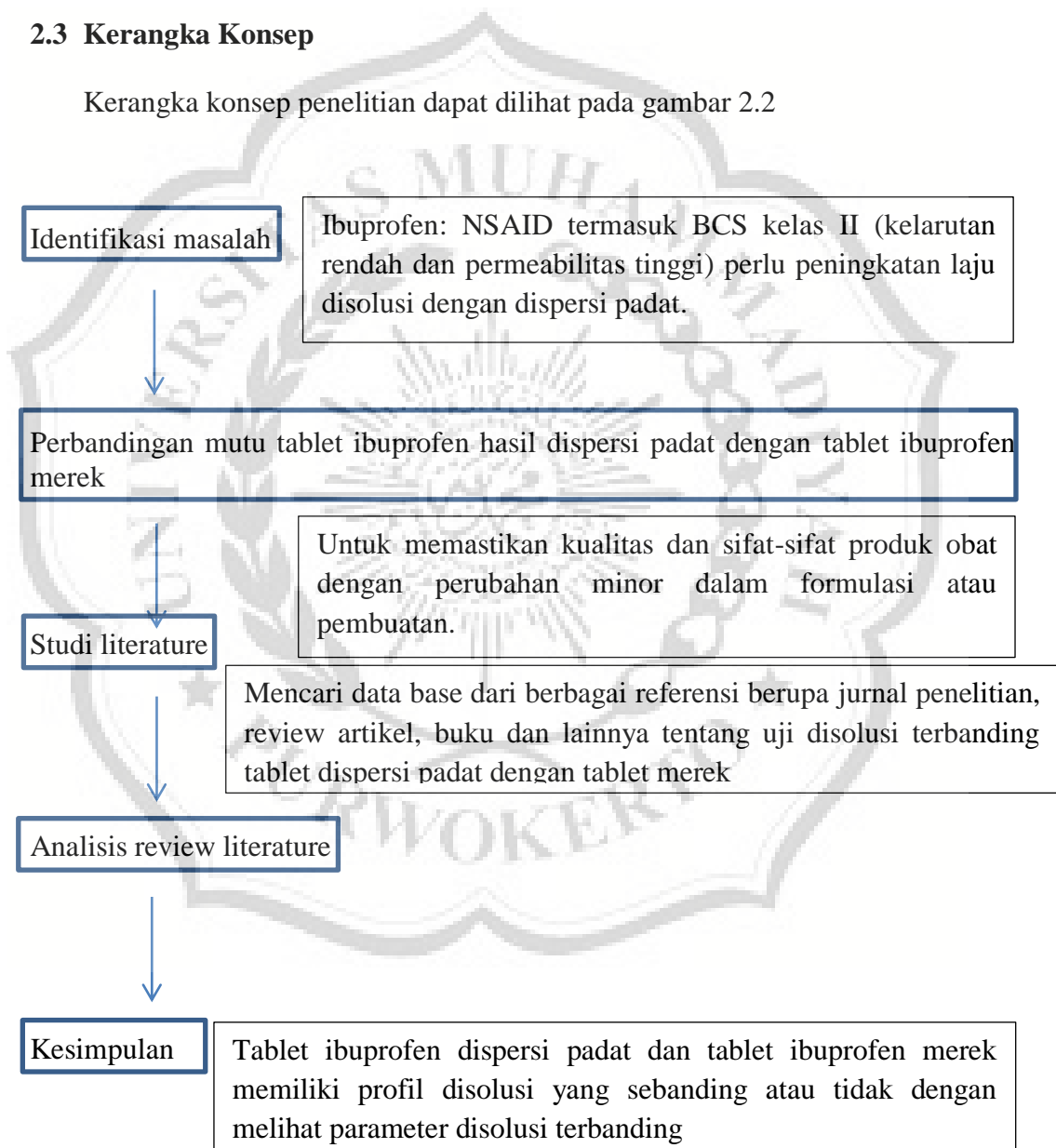
d. Uji Waktu Hancur

Pengujian waktu hancur tablet untuk tablet tidak bersalut dilakukan dengan cara memasukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang, masukkan 1 cakram pada tiap tabung dan jalankan alat, gunakan air bersuhu $37^\circ \pm 2^\circ$ sebagai media kecuali dinyatakan menggunakan cairan lain dalam masing-masing monografi. Pada akhir batas waktu seperti yang tertera dalam monografi, angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur

sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna. (Depkes RI, 1995). Kecuali dinyatakan lain, waktu yang diperlukan untuk menghancurkan kelima tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput. (Depkes RI, 1979).

2.3 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dapat dilihat pada gambar 2.2



Gambar 2.2 Kerangka Konsep Penelitian

2.4 Hipotesis

Tablet ibuprofen hasil dispersi padat memiliki profil disolusi yang sebanding dengan tablet ibuprofen merek di pasaran berdasarkan parameter uji disolusi terbanding yaitu nilai f_1 dan f_2 .

