

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. HASIL PENELITIAN TERDAHULU

Pada penelitian yang dilakukan oleh Alam (2017) yaitu uji disolusi terbanding tablet glibenklamid. Uji disolusi tablet glibenklamid ini dilakukan dalam medium dapar pospat pH 6,8 dengan volume 900 ml dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Hasil yang diperoleh pada uji disolusi tablet glibenklamid yaitu menunjukkan bahwa produk obat glibenklamid generik sebanding dengan inovatornya (Alam, 2017).

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

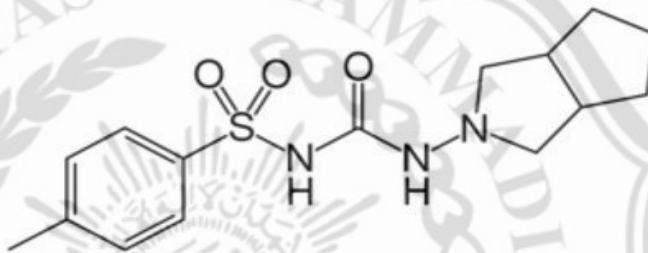
Pada penelitian Nasif (2017) melakukan uji disolusi terbanding tablet metilprednisolon generik bermerk dan generik berlogo dibandingkan dengan paten, menggunakan alat disolusi tipe dayung dengan media air dan 50 rpm selama 60 menit. Didapatkan nilai  $f_2$  obat generik bermerk terhadap inovator yaitu 86,9304% dan obat generik berlogo terhadap inovator yaitu 81,2339%. Nilai  $f_2$  menunjukkan bahwa keduanya memiliki kemiripan profil disolusi (Nasif, 2017).

Adapun penelitian yang membandingkan mutu fisik dan profil disolusi terbanding tablet glibenklamid merk C, merk D, dan merk E dan pada

generik A, dan tablet generik B. Didapatkan mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia Edisi III, Farmakope Indonesia Edisi IV. Hasil profil disolusi yang diperoleh nilai  $f_2$  produk D-A = 52,32%; produk D-B = 57,00%; produk D-C = 57,97%; dan produk D-E = 50,96%, hal ini menunjukkan bahwa tablet glibenklamid generik sebanding dengan tablet glibenklamid merk (Edyaningrum, 2013).

## B. LANDASAN TEORI

### 1. Gliklazid



**Gambar 2. 1 Struktur Kimia Gliklazid (Farmakope Indonesia VI)**

Gliklazid berbentuk serbuk putih atau hampir putih, gliklazid memiliki sifat praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, agak sukar larut pada aseton, sukar larut dalam etanol (Depkes RI, 2020). Gliklazid mudah diabsorpsi dari saluran cerna. Gliklazid secara ekstensif mudah dimetabolisme di hati menjadi metabolit yang tidak mempunyai aktivitas hipoglikemik yang signifikan. Metabolit dan obat yang berukuran kecil diekskresikan.

Gliklazid adalah agen antihyperglycemic oral yang digunakan untuk pengobatan Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM). Gliklazid termasuk obat golongan sulfonilurea insulin secretagogues, yang bertindak dengan merangsang sel-sel  $\beta$  pankreas untuk melepaskan insulin. Golongan sulfoniurea dapat meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan perangsang pelepasan insulin,

meningkatkan pemanfaatan glukosa perifer, menurunkan glukoneogenesis hati dan dapat meningkatkan jumlah sensitivitas reseptor insulin (Sarkar et al, 2011).

Pada umumnya mekanisme kerja golongan sulfoniurea yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin basal dan pelepasan insulin yang distimulasikan. Obat dalam kelas ini berbeda dalam dosis, laju penyerapan, durasi tindakan, rutesitus eliminasi dan peningkatan pada reseptor sel  $\beta$  pankreas target mereka. sulfonilurea berhubungan dengan penambahan berat badan, meskipun lebih sedikit dibandingkan insulin. Karena mekanisme kerja pada sulfonilurea mungkin menyebabkan hipoklikemia dan membutuhkan asupan makanan yang konsisten untuk mengurangi resiko ini. Risiko hipoglikemia meningkat pada orang tua, orang yang kurang gizi atau malnutrisi (Sarkar et al, 2011).

Mekanisme gliklazid yaitu berikatan dengan reseptor sulfonilurea sel  $\beta$  (SUR1). Ketika gliklazid berikatan dengan SUR1 akan menghambat sensitif ATP channel kalium. Sehingga mengakibatkan tertutupnya channel dan terjadi penurunan kalium. Sehingga mengakibatkan tertutupnya channel dan terjadi penurunan kalium yang disebabkan depolarisasi sel  $\beta$ . Hal ini akan membuka channel kalsium yang tergantung pada sel  $\beta$  dengan aktivasi kalmodulin, sehingga mengakibatkan terjadi eksositosis yang mengandung butiran secretorty (Sarkar et al, 2011).

Berdasarkan BCS atau sistem klasifikasi biofarmasetika (Biopharmaceutical Classification System) gliklazid termasuk dalam kelas II yaitu memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi sehingga akan mempengaruhi bioavaibilitas dari gliklazid. Ketidaklarutan gliklazid dalam air menyebabkan rendahnya kecepatan disolusi dan menurunkan kemampuan absorpsi dalam saluran cerna. Pengubahan menjadi bentuk amorf untuk meningkatkan kelarutan obat, memperkecil ukuran partikel hingga memperluas permukaan untuk disolusi, dan menurunkan

tegangan antarmuka dengan menambahkan pembawa yang larut air merupakan mekanisme yang mungkin dapat dilakukan untuk meningkatkan kecepatan disolusi dengan meningkatkan bioavailabilitas obat atau yang kelarutannya buruk (Shavi, 2010).

Gliklazid tablet dapat ditemukan dipasaran dengan nama generic yaitu gliklazid dan nama merk atau nama dagangnya yaitu sebagai berikut:

**Tabel 2.1 Daftar Tablet Gliklazid di Pasaran (MIMS, 2020)**

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

Gliklazid tersedia dalam bentuk tablet konvensional dan tablet modified released. Gliklazid dapat diberikan secara oral. Tablet gliklazid konvensional diberikan pada dosis awal 40-80 mg sehari. Dosis meningkat secara bertahap, jika dibutuhkan bisa mencapai 320 mg/hari. Jika dosis lebih dari 160 mg perhari, obat perlu di minum 2 kali sehari yaitu saat sarapan dan saat makan malam. Sedangkan pada tablet gliklazid modified released dosis awal 30 mg perhari. Dosis meningkat secara bertahap sampai maksimal 120 mg per hari bila diperlukan (MIMS, 2020).

## 2. Obat Generik dan Obat Bermerk

### a. Obat Generik

Obat generik adalah obat dengan nama resmi International *Non Proprietary Name* (INN) yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Nama generik ditempatkan sebagai judul dari monografi sediaan obat yang mengandung nama generik tersebut sebagai nama tunggal (Permenkes, 2010).

Pada umumnya, obat generik adalah salah satu sediaan farmasi yang telah memenuhi persyaratan Farmakope dan telah melewati proses pembuatan sesuai Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) juga ikut melakukan pengawasan standar umum. Persyaratan registrasi obat sangat ketat, BPOM baru akan menyetujui obat generik mendapatkan nomor registrasi dan beredar jika sudah memenuhi syarat yaitu:

1. Produsen telah memiliki sertifikat Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM).
2. Obat yang akan diedarkan harus sudah tervalidasi baik pada proses maupun analisisnya.
3. Mesin dan peralatan yang digunakan untuk produksi dan analisa sudah terakreditasi.
4. Produk obat juga harus memenuhi seluruh standar yang digunakan dalam identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian (Yunarto, 2010).

Obat generik umumnya memiliki harga yang lebih murah, beberapa faktor yang menyebabkan hal tersebut, antara lain:

1. Harga obat generik di Indonesia telah ditetapkan oleh pemerintah melalui Kementerian Kesehatan, sedangkan obat dengan nama dagang pada umumnya mengikuti harga yang sudah ditetapkan oleh inovatornya dari obat yang sama.

2. Obat generik tidak melakukan promosi secara khusus sehingga tidak memiliki biaya promosi yang besar, sedangkan obat dengan nama dagang, memiliki biaya promosi yang cukup tinggi yaitu mencapai sekitar 50% dari HET (Harga Eceran Tertinggi) yang telah ditetapkan. Promosi yang dilakukan pada obat dengan merek dagang yaitu melalui iklan obat bebas atau obat bebas terbatas dan melalui detailer untuk obat keras.
3. Harga obat generik lebih didasarkan pada biaya kalkulasi nyata, sedangkan harga obat dengan nama dagang biasanya ditetapkan berdasarkan mekanisme pasar dengan memperhitungkan harga kompetitor.

Syarat obat generik yang dapat disetujui FDA antara lain (Lazuardi, 2014) :

- a. Mengandung zat aktif yang sama seperti obat merk (dengan zat aktif yang bervariasi).
- b. Mempunyai kekuatan, bentuk sediaan, dosis dan cara pemberian yang sama.
- c. Mempunyai indikasi yang sama.
- d. Bersifat bioekivalen.
- e. Obat generik disetujui apabila telah memenuhi sejumlah persyaratan seperti identitas, kekuatan, kemurnian dan kualitas.
- f. Mempunyai standar produksi yang sama yaitu dibawah standar FDA untuk obat-obat bermerk.

#### b. Obat Bermerk

Obat bermerk adalah obat yang dijual oleh perusahaan farmasi dibawah suatu nama merek dagang yang terlindungi. Obat dengan merk dagang hanya dapat diproduksi dan dijual oleh perusahaan yang memegang kepatenan obat tersebut (Lazuardi, 2014).

Obat merk adalah obat yang dipasarkan pertama kali oleh produsen yang menemukan senyawa atau zat aktif obat tersebut

melalui riset. Obat-obatan ini umumnya dilindungi oleh paten yang berkisar 20-25 tahun sejak senyawa obatnya ditemukan dan dipatenkan. Sebelum dipasarkan, senyawa atau zat aktif obat yang baru ditemukan harus melewati berbagai uji klinik. Selama dalam perlindungan paten, obat jenis ini tidak boleh dibuat oleh produsen lain, kecuali ada perjanjian khusus. Obat tersebut relatif baru dan masih dalam masa paten, sehingga belum ada dalam bentuk generiknya dan beredar adalah merk dagang dari pemegang paten (Yusuf, 2016).

Berdasarkan Undang-Undang Nomor 14 Tahun 2001, paten diberikan untuk jangka waktu selama 20 tahun terhitung sejak tanggal penerimaan dan jangka waktu itu tidak dapat diperpanjang. Selama 20 tahun itulah, perusahaan farmasi pemegang hak paten memiliki hak eksklusif di Indonesia untuk memproduksi obat yang dimaksud.

Setelah habis masa patennya, obat yang dulunya paten dengan merk dagangnya kemudian masuk ke dalam kelompok obat generik bermerk atau obat bermerk, meskipun masa patennya sudah selesai, merk dagang dari obat yang dipasarkan selama 20 tahun pertama tersebut tetap menjadi milik perusahaan yang dulunya memiliki hak paten atas obat tersebut (Yunarto, 2010).

### **3. Disolusi**

Disolusi merupakan proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Bentuk sediaan farmasetik padat terdispersi dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang kemudian akan terlepas dari sediaanannya dan mengalami disolusi dalam media biologis. Setelah mengalami proses disolusi suatu zat padat akan mengalami absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik berikatan dengan reseptornya dan akhirnya menunjukkan respon klinis (Siregar, 2010).

Disolusi merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dan pada beberapa kasus

dapat digunakan sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalensi (Aini, 2015).

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 mendapatkan disolusi intrinsik, luas permukaan solid dipertahankan konstan dan hasil dinyatakan sebagai  $\text{mg/waktu/cm}^2$ . 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 antar permukaan cairan-solid dan komposisi media yang dibakukan (Siregar, 2010).

Uji disolusi bertujuan untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas in vitro dari produk obat. Uji disolusi penting sebagai:

1. Dapat digunakan sebagai petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat.
2. Dapat digunakan sebagai kontrol kualitas pada saat dilakukan proses produksi.
3. Untuk memastikan kualitas bioekuivalen in vitro.
4. Regulasi pemasaran produk obat.

Faktor-Faktor yang mempengaruhi disolusi yaitu:

1. Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif.

Faktor fisikokimia yang mempengaruhi laju disolusi yaitu kelarutan, ukuran partikel, bentuk kristal, luas permukaan, dan bentuk. Sifat-sifat fisikokimia zat aktif memiliki peranan dalam pengendalian disolusinya dari bentuk sediaan. Kelarutan zat aktif dalam air adalah faktor yang dapat menentukan laju disolusi. Apabila kelarutan zat aktif semakin baik maka disolusi yang terjadi juga akan semakin cepat (Siregar, 2010).

2. Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan

Faktor formulasi yang mempengaruhi laju disolusi yaitu bentuk sediaan, metode pembuatan obat, dan lama penyimpanan obat. Laju disolusi suatu bahan obat dapat dipengaruhi apabila dalam pembuatan obat juga selain menggunakan zat aktif juga menggunakan bahan tambahan seperti bahan pengisi, pengikat dan penghancur. Bahan tambahan dapat memberikan pengaruh terhadap laju disolusi karena pada bahan tambahan bersifat mudah larut dalam air (hidrofil) sehingga dapat memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang bersifat sukar larut dalam air (hidrofob). Maka disolusi bertambah, sedangkan bahan tambahan yang bersifat sukar larut dalam air (hidrofob) dapat mengurangi laju disolusi.

3. Faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan.

Faktor bentuk sediaan yang dapat mempengaruhi proses disolusi yaitu metode pembuatan atau metode granulasi, interaksi zat aktif dan eksipien atau zat tambahan, ukuran granul, pengaruh gaya kempa, pengaruh penyimpanan pada laju disolusi dan bentuk sediaan yang rusak juga dapat mempengaruhi laju disolusi (Siregar, 2010).

4. Faktor yang berkaitan dengan kondisi pengujian dapat menyebabkan hasil disolusi berubah-ubah dari uji ke uji pada semua teknik pengujian yang digunakan.

Faktor ini meliputi:

1. Tegangan permukaan medium disolusi

Tegangan permukaan mempunyai pengaruh nyata terhadap laju disolusi bahan obat. Surfaktan dapat menurunkan sudut kontak, sehingga 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.

2. Viskositas medium

Apabila viskositas medium semakin tinggi, maka semakin kecil laju disolusi bahan obat.

3. pH medium disolusi

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

c. 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 sediaannya ada dua metode yaitu metode basket dan metode dayung.

1. Metode Basket

Alat terdiri dari sebuah wadah bertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert; sebuah motor, suatu

batang logam yang digerakkan oleh motor; dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$  selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. (Depkes RI, 2020)

## 2. Metode Dayung

Pada metode dayung alat yang digunakan yaitu dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Jarak  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$  antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai diputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan. Dalam suatu tangas air yang sesuai dengan ukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,50$  selama pengujian berlangsung. Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan di luar yang disebabkan oleh gerakan halus silinder yang bergerak turun-naik. Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih dan mempertahankan kecepatan bolak balik seperti tertera dalam monografi dalam batas lebih kurang 5%. Akan lebih

baik apabila alat yang digunakan memungkinkan pengamatan contoh dan silinder selama pengujian berlangsung. Wadah dilengkapi dengan penutup yang berada tetap pada tempatnya untuk mencegah penguapan selama pengujian dilakukan (Depkes RI, 2020).

### 3. Metode silinder kaca bolak balik

Alat terdiri dari satu rangkaian labu kaca beralas rata berbentuk silinder, rangkaian silinder kaca yang bergerak bolak balik; penyambung inert dari baja tahan karat dan kasa polipropilen yang terbuat dari bahan yang sesuai; inert dan tidak mengabsorpsi, dirancang untuk menyambungkan bagian atas dan alas silinder yang bergerak bolak balik. Labu tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai, berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam wadah pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$  selama pengujian berlangsung (Depkes RI, 2020).

### 4. Metode Sel yang Dapat Dialiri

Alat terdiri dari sebuah reservoir dan sebuah pompa untuk media disolusi; sebuah sel yang dapat dialiri; sebuah tangas air yang dapat mempertahankan suhu media disolusi pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$  (Depkes RI, 2020).

## 4. Kriteria Penerimaan Hasil Uji Disolusi

Persyaratan dipenuhi apabila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan. Pengujian dilakukan sampai tiga tahap. Pada tahap 1 ( $S_1$ ) yaitu menggunakan 6 tablet yang diuji. Bila tahap pertama tidak memenuhi syarat, maka akan dilanjutkan ke tahap selanjutnya yaitu tahap ( $S_2$ ). Pada tahap ini digunakan 6 tablet tambahan. Bila tetap tidak memenuhi syarat, maka pengujian dilakukan lagi ke tahap 3 ( $S_3$ ). Pada tahap ini digunakan 12 tablet tambahan.

**Tabel 2.2 Kriteria Penerimaan Hasil Uji Disolusi**

Tahap	Jumlah Sampel yang Diuji	Kriteria Penerimaan
S <sub>1</sub>	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari Q + 5%
S <sub>2</sub>	6	Rata-rata dari 12 unit (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> ) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q unit sediaan yang lebih kecil dari Q - 15%
S <sub>3</sub>	12	Rata-rata dari 24 unit (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) adalah sama dengan atau lebih kecil dari Q - 15% dan tidak ada satupun unit yang lebih kecil dari Q - 25%

Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam presentase kadar pada etiket, angka 5%, 15%, dan 25% dalam tabel adalah presentase terhadap kadar yang tertera pada etiket dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q (Depkes RI, 2020).

### 5. 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/komprator. Dua produk obat yang mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen apabila jumlah dan kecepatan zat aktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan (Shargel, 2005).

Uji disolusi terbanding merupakan uji pendahuluan yang digunakan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavaibilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Selain itu 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). Bioekivalen merupakan keadaan

dimana kedua produk memiliki ekivalensi farmasetik sama atau merupakan alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis normal yang sama akan menghasilkan bioavaibilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan. Jika bioavaibilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen, maka kedua produk obat tersebut disebut bioekivalen (BPOM, 2004).

Menurut pedoman FDA, uji disolusi terbanding bertujuan:

- a. Digunakan untuk mengetahui kesamaan produk dibawah persyaratan bioekuivalensi terkait SUPAC.
- b. Memberikan kemudahan agar bioekivalensi sesuai persyaratan kekuatan yang lebih rendah dari bentuk sediaan.
- c. Dapat digunakan untuk mendukung keringanan persyaratan bioekuivalen lainnya (Shazly, 2014).

Pedoman WHO untuk memilih pembanding atau produk referensi peringkat sebagai berikut:

- a. Melakukam pemilihan inovator untuk produk dibawah penyelidikan di tingkat nasional.
- b. Menggunakan daftar referensi WHO yang telah ditetapkan sebagai pembanding.
- c. Menggunakan Konferensi Internasional tentang harmonisasi (ICH) daftar untuk inovator.
- d. Jika tidak ada ketentuan di atas, komparator cocok (termasuk generik) yang telah terbukti untuk kualitas, mutu, keamanan, dan khasiat untuk inovator dapat digunakan (Stuart et al, 2015).

BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) atau sistem klasifikasi biofarmasetika adalah suatu model eksperimental yang mengukur permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu. Obat yang beredar diklasifikasikan menjadi empat kelas yaitu:

- a. Kelas I yaitu zat aktif memiliki kelarutan dan permeabilitas yang tinggi.
- b. Kelas II yaitu zat aktif memiliki kelarutan rendah tetapi permeabilitas tinggi.
- c. Kelas III yaitu zat aktif memiliki kelarutan tinggi tetapi permeabilitas rendah.
- d. Kelas IV yaitu zat aktif memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah (Winokan, 2019).

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:

- 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) dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorpsi 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 absorpsi yang tidak diinginkan (BPOM, 2004).

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

- a. Produk obat yang tidak memerlukan studi *in vivo* (meliputi uji bioekivalensi farmakokinetik, studi farmakodinamik komparatif, atau uji klinik komparatif).
- 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 jika kekuataannya berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif.
  3. Tablet lepas lambat.

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 persatuan doses) zat inaktifnya sama banyak, dan 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).

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 Faktor  $f_1$  dan  $f_2$  dapat dihitung dengan persamaan berikut (BPOM, 2004):

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

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

Keterangan:

f1 : Faktor perbedaan

f2 : Faktor kemiripan

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

Tt : 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).

#### 5. Evaluasi Sifat Fisik Tablet

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

##### 1. Uji organoleptis

Uji organoleptis merupakan uji dengan menggambarkan indera manusia sebagai alat utama untuk pengukuran daya penerimaan terhadap produk. Penampilan umum tablet meliputi ukuran tablet, bentuk, warna, ada tidaknya bau, rasa, dan bentuk permukaan dan keadaan fisik. Penampilan umum tablet penting bagi penerimaan konsumen (Al-Kaff, 2016).

##### 2. Uji Keseragaman Ukuran

Ukuran dan bentuk tablet berhubungan dengan kemudahan tablet digunakan dan kekerasan serta kerapuhan. Ukuran dan bentuk tablet dideterminasi dari peralatan yang digunakan (*dies* dan *punch*). Apabila *punch*-nya kurang cembung maka tablet yang dihasilkan lebih datar, sebaliknya semakin cekung *punch* ini semakin cembung tablet kurang cembung maka tablet yang dihasilkan. Ketebalan tablet dipengaruhi oleh jumlah obat yang

dapat diisikan ke dalam cetakan dan sejumlah tekanan waktu dilakukan kompresi. 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).

### 3. Uji Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot merupakan indikator awal dari keseragaman kandungan zat aktif dalam obat pada setiap batch yang diproduksi. Tablet yang memiliki bobot yang seragam diharapkan memiliki kadar zat aktif yang seragam pula (Sulaiman, 2007). Keseragaman bobot dilakukan dengan mengambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan dan dipilih 10 tablet, 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. Keseragaman 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 jika nilai keberterimaan 10 unit sediaan pertama tidak kurang atau sama dengan L15. 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 Keseragaman bobot*. Kecuali dinyatakan lain L1 adalah 15,0 dan L2 adalah 25,0 (Depkes RI, 2020).

Ada tiga faktor yang dapat menimbulkan masalah pada keseragaman bobot tablet, yaitu:

- a. Tidak seragamnya distribusi obat pada saat pencampuran bahan atau granulasi.
  - b. Pemisahan dari campuran bahan atau granulasi selama proses pembuatan.
  - c. Penyimpangan berat tablet (Lachman, 1994)
4. Uji Kekerasan

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, benturan, dan terjadi keretakan tablet selama pengemasan, penyimpanan, transportasi hingga sampai ke tangan konsumen. Kekerasan tablet yang baik yaitu 4-8 kg (Lachman, 2008). Alat penguji *Pharmeq Stokes Mosanto Hardness Tester*, pengujian ini dilakukan pada 10 tablet dengan sebuah tablet dijepitkan secara ringan dengan posisi tegak dan dipastikan tablet tidak bergerak. Mistar ukur digeser hingga skala pada angka nol segaris dengan garis petunjuk, 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 dihitung rata-ratanya (Sulaiman, 2007).

Kekerasan tablet berhubungan langsung dengan waktu hancur dan disolusi. Pada umumnya tablet yang keras memiliki waktu hancur yang lama (lebih sukar hancur) dan disolusi yang rendah, namun tidak selamanya demikian. Kekerasan tablet juga berhubungan dengan densitas dan porositas (Sulaiman, 2007).

5. Uji Kerapuhan Tablet

Alat yang digunakan adalah friabilator. Alat ini menetapkan friabilitas tablet (tendensi untuk pecah) dengan cara melepaskan

tablet berputas dan jatuh dalam alat pengulir berputar. Pengujian kerapuhan tablet matriks dilakukan pada 20 tablet dengan cara sebagai berikut, ambil 20 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). Tablet yang memiliki kerapuhan baik apabila nilai % kerapuhan kurang dari 1% (Depkes RI, 1995).

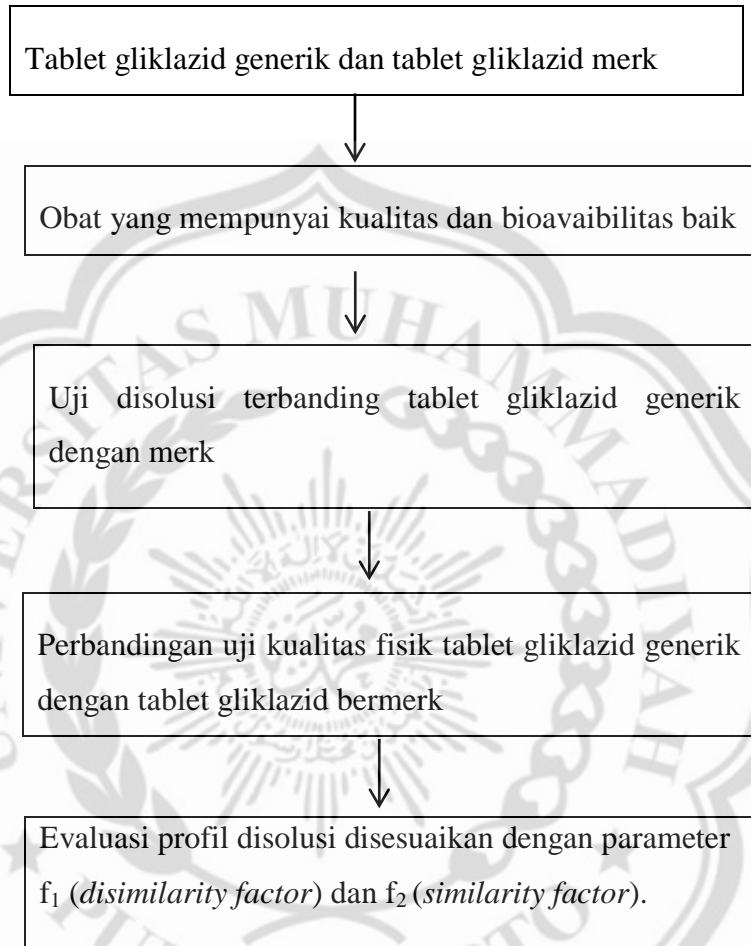
#### 6. Uji Waktu Hancur

Waktu hancur dilakukan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet atau kapsul digunakan sebagai tablet isap atau dikunyah atau dirancang untuk pelepasan kandungan obat secara bertahap dalam jangka waktu tertentu atau melepaskan obat dalam dua periode berbeda atau lebih dengan cara waktu yang jelas diantara periode pelepasan tersebut. Tetapkan jenis sediaan yang akan diuji dari etiket serta dari pengamatan dan gunakan prosedur yang tepat untuk 6 unit sediaan atau lebih.

Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan, yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas. Kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut (Depkes RI, 2020).

## 5. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian dapat dilihat pada gambar 2.2



**Gambar 2. 2 Kerangka Konsep Penelitian**

## 6. Hipotesis

Profil disolusi sediaan tablet gliklazid generik tidak memiliki perbedaan yang signifikan (mirip) dengan sediaan tablet gliklazid bermerk.