

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Pada penelitian yang dilakukan Oleh Octavia dan Sandra tahun 2009 melakukan uji disolusi pada lima sampel tablet Parasetamol yang digunakan yang terdiri dari satu merek dagang dan empat merek generik (generik 1, generik 2, generik3, dan generik4) seluruhnya memenuhi persyaratan toleransi uji disolusi dengan medium dapar fosfat pH 5,8. Dari uji ANOVA terdapat perbedaan yang signifikan, dilanjutkan dengan uji DUNNET dengan merk sebagai kontrol hasilnya hanya generik 2 yang memenuhi syarat batas 5% nya (Octavia & Sandra, 2009).

Penelitian yang dilakukan Widyarini tahun 2007 melakukan perbandingan parameter bioavailabilitas dua tablet Parasetamol bermerk yaitu pyrexin dan biogesic dan satu generik tidak bioekivalen. Dari hasil uji disolusi yang dibandingkan pada medium dapar fosfat pH 5,8 dengan faktor kemiripan f_2 menunjukkan tablet pyrexin tidak memiliki kemiripan profil disolusi dengan generik sedangkan Progesic memiliki kemiripan prodil disolusi dengan generik (Widyarini, 2007).

Penetian yang dilakukan oleh Ahmed dkk tahun 2013 melakukan uji disolusi terbanding tablet parasetamol lima tablet (A,B,C,D dan E) yang di uji disolusi dengan medium dapar fosfat pH 7,8 menunjukkan bahwa hanya tablet C yang memiliki disolusi relatif lebih baik dibanding yang lainnya (Ahmed, et.al, 2013).

B. Landasan Teori

1. Bioavailabilitas dan Bioekivalensi

Bioavailabilitas (ketersediaan hayati) merupakan persentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai/tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif setelah pemberian produk obat tersebut (BPOM, 2004). Studi bioavailabilitas dilakukan terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui maupun obat dengan

efek terapeutik yang belum disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk dipasarkan. Dalam menyetujui suatu produk obat untuk dipasarkan, FDA harus memastikan bahwa produk obat tersebut aman dan efektif sesuai label indikasi penggunaan (Shargel & Andrew, 2005). Faktor-faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas :

a. Sifat Fisika Kimia Obat

Faktor kelarutan sangat mempengaruhi disolusi seperti bentuk kristal, amorf, polimorfi, solvate memiliki kelarutan yang berbeda-beda. Sifat asam bebas, basa bebas, atau bentuk garam dapat mempengaruhi kelarutan dari sifat produk yang diuji (Proudfoot, 1990).

Faktor transport obat obat larut dalam lemak akan lebih mudah melewati membran, besarnya ionisasi mempengaruhi transport obat (Shargel & Andrew, 2005). Koefisien partisi obat antara membran dan lumen maka semakin besar absorbsinya (Wagner, 1975). Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaan partikel sehingga laju disolusi lebih cepat. Bahan tambahan tidak larut air menyebabkan laju disolusi lebih lambat. Bahan penghancur dalam jumlah besar akan mempercepat tablet hancur dalam tubuh (Wagner, 1975). Waktu pencampuran memiliki waktu optimum jika melewati waktu optimum, obat tidak akan tercampur. Tekanan dan kecepatan kompresi sebagai penentu waktu hancur dan laju disolusi (Wagner, 1975).

b. Faktor Formulasi

Dalam merancang suatu produk obat yang akan melepaskan obat aktif pada sediaan yang dibuat secara sistemik harus mempertimbangkan: (1) jenis produk obat; (2) sifat bahan tambahan dalam produk obat; (3) sifat fisikokimia obat itu sendiri (Shargel & Andrew, 2005).

Untuk obat yang diberikan secara oral, bioavailabilitasnya mungkin kurang dari 100% karena :

- 1) Obat diabsorpsi tidak sempurna,
- 2) Eliminasi lintas pertama (*First-Pass Elimination*) obat diabsorpsi menembus dinding usus, darah vena porta mengirimkan obat ke hati sebelum masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Obat dapat dimetabolisme di dalam dinding usus atau bahkan di dalam darah vena porta. Hati dapat mengekskresikan obat ke dalam empedu .
- 3) Laju absorpsi

Bioekivalensi merupakan perbandingan bioavailabilitas dari dua atau lebih produk obat. Dua produk atau formulasi yang mengandung zat aktif sama dikatakan bioekivalen jika kecepatan dan jumlah yang diabsorpsi sama (Cherson, 1996). Dua produk obat disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai ekivalensi farmasetik atau merupakan alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, baik dalam hal efikasi maupun keamanan (BPOM, 2004).

2. Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses bahan kimia dalam bentuk solid menjadi terlarut di dalam suatu pelarut uji disolusi dapat menentukan bioavailabilitas obat dengan kolerasi uji *in vitro* dan *in vivo* yaitu hubungan karakteristik biologi obat dan fisika kimia produk obat (Shargel & Andrew, 2005). Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari bentuk sediaan padat, antara lain :

a. Faktor sifat fisikokimia obat

Sifat-sifat fisikokimia obat yang mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan zat aktif, bentuk kristal, serta ukuran partikel (Syukri, 2002).

b. Faktor formulasi sediaan solid

Formulasi sediaan berkaitan dengan bentuk sediaan, bahan tambahan dan cara pengolahan. Pengaruh bentuk sediaan terhadap laju disolusi tergantung kecepatan pelepasan bahan aktif yang

terkandung didalamnya. Penggunaan bahan tambahan sebagai bahan pengisi, pengikat, penghancur dan pelicin dalam proses formulasi dapat menghambat atau mempercepat laju disolusi (Syukri, 2002).

Faktor yang berkaitan dengan sediaan meliputi :

1) 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.

2) 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 & Andrew, 1988).

c. Faktor alat disolusi

★ 1) Tegangan permukaan medium disolusi. ★

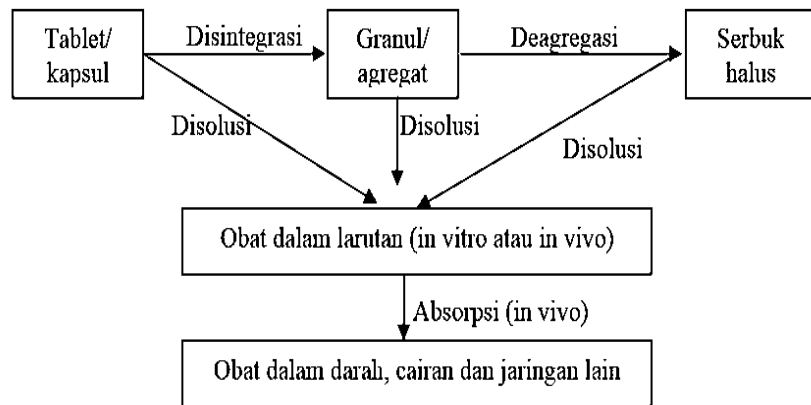
Tegangan permukaan mempunyai pengaruh nyata terhadap laju disolusi bahan obat (Remington & Gennaro, 2000).

2) Viskositas medium.

Semakin tinggi viskositas medium, semakin kecil laju disolusi bahan obat (Remington & Gennaro, 2000).

3) 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 (Remington & Gennaro, 2000).



Gambar 2.1 Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971)

3. Uji Disolusi Terbanding

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 & Andrew, 2005). Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) melalui Peraturan Kepala BPOM-RI PADA 29 Maret 2004, tentang: Pedoman Uji Bioekivalensi dan Peraturan Kepala BPOM-RI, 18 juli 2004 tentang: Tata Laksana Uji Bioekivalensi, mewajibkan uji bioavailabilitas/bioekivalensi (BA/BE) terhadap obat “copy” yang beredar (BPOM, 2004).

Bioavailabilitas suatu obat dapat ditunjukkan dengan data *in vitro* yang dilakukan seperti *in vivo* yang sering disebut sebagai disolusi terbanding. Bioavailabilitas obat bergantung pada obat yang berada dalam keadaan terlarut. Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Uji disolusi terbanding 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).

Medium yang digunakan dalam uji disolusi terbanding yaitu medium pH 1,2 (larutan asam), pH 4,5 (buffer acetate), dan pH 6,8 (buffer fosfat). Waktu pengambilan sampel 10, 15, 30, 45, 60 menit. Uji disolusi terbanding dapat juga dapat digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (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 (Meilani *et al.*, 2012). Faktor f_1 dan f_2 dapat dihitung dengan persamaan berikut (BPOM, 2004) :

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n R_t - T_t}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100 \quad \text{persamaan(i)}$$

$$F_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{\sum_{t=1}^n \frac{\{R_t - T_t\}^2}{n}}} \quad \text{persamaan (ii)}$$

Keterangan :

- f_1 : Faktor perbedaan
- f_2 : Faktor kemiripan
- R_t : Presentasi kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding (R = reference).
- T_t : Persentase 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 (BPOM, 2004).

4. Obat Generik dan Merk

Obat merupakan sediaan atau paduan bahan-bahan yang siap untuk digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan, kesehatan dan kontrasepsi (Depkes, 1979). Obat hanya dibagi menjadi 2 yaitu obat paten dan obat generik. Obat paten adalah obat yang baru ditemukan berdasarkan riset dan memiliki masa paten yang tergantung dari jenis obatnya (Idris & Widjajarta, 2006).

Menurut Permenkes No. 089/Menkes/Per/1/1989 obat generik adalah obat dengan nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat generik dapat terbagi menjadi generik berlogo dan generik bermerk, tidak ada perbedaan zat berkhasiat antara generik berlogo dengan generik bermerk. Bedanya yang satu diberi merk dan yang satu lagi diberi logo generik (Idris & Widjajarta, 2006).

Menurut SK Menkes No. 05417/A/SK/XII/89 tentang cara pendaftaran obat generik berlogo disebutkan bahwa obat generik berlogo adalah obat jadi dengan nama generik yang diedarkan dengan mencantumkan logo khusus pada penandaannya. Logo merupakan tanda pengenal yang diberikan oleh menteri kesehatan. Kemasan obat generik sederhana dan tidak dipromosikan hal tersebut yang membuat obat generik lebih murah dibandingkan obat paten yang diberi kemasan mewah serta dipromosikan (Menkes, 1989). Tujuan OGB diluncurkan untuk memberikan alternatif obat yang terjangkau dan berkualitas kepada masyarakat (Permenkes, 1989).

Obat generik bermerek yang lebih umum disebut obat bermerek adalah obat yang diberi merek dagang oleh perusahaan farmasi yang memproduksinya (Nuraida, 2004). Obat bermerek dagang (branded

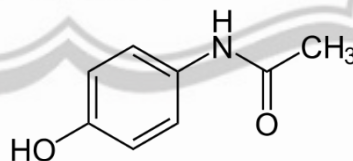
drug) adalah nama sediaan obat yang diberikan oleh pabriknya dan terdaftar di Kementerian Kesehatan maupun Badan Pengawasan Obat suatu negara, disebut juga sebagai merek terdaftar. Satu nama generik dapat diproduksi berbagai macam sediaan obat dengan nama dagang yang berlainan (BPOM, 2004). Obat bermerek berasal dari obat paten yang masa patennya telah habis. Obat paten ini kemudian disebut sebagai obat generik bermerek (Nuraida, 2004).

5. Tablet Parasetamol

Tablet didefinisikan sebagai bentuk sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa berbagai eksipien (yang meningkatkan mutu sediaan tablet) dan dibuat dengan mengempa campuran serbuk dalam mesin tablet (Siregar, 2010).

Tablet parasetamol mengandung asetaminofen $C_8H_9NO_2$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tersedia pada etiket. Disolusi tablet parasetamol menggunakan medium buffer fosfat pH 5,8 dengan volume 900 ml dengan kecepatan pengadukan 50 rpm dan waktu 30 menit dan diabsorbansi pada panjang gelombang maksimum 243 nm (USP, 2006).

Parasetamol memiliki berat molekul 151,16. Parasetamol larut dalam air mendidih dan NaOH 0,1 N, serta mudah larut dalam metanol (Depkes, 1995). pH Parasetamol 5,3-6,5 dan memiliki nilai pKa 9,51 sangat stabil dalam larutan pH 5-7 (Connors, Amidon, & Stella, 1992). Berikut merupakan struktur kimia parasetamol:



Gambar 2.2 Struktur kimia parasetamol (Depkes, 1995)

Parasetamol (asetaminofen) merupakan golongan obat analgetik non narkotik dengan mekanisme menghambat sintesis prostaglandin terutama di Sistem Syaraf Pusat (SSP). Parasetamol, mempunyai daya kerja analgetik dan antipiretik sama dengan asetosal, meskipun tidak

ada keterakitan secara kimia (Djamhuri, 1990). Berikut merupakan daftar tabel tablet parasetamol tunggal 500mg yang beredar di pasaran:

Tabel 2.1 Tablet Parasetamol Generik yang beredar di pasaran

No.	Nama	Pabrik	Sediaan	Harga
1	Parasetamol	IndoFarma	500 mg/tablet	Rp 384/tab
2	Parasetamol	Kimia Farma	500 mg/tablet	Rp 180/tab
3	Parasetamol	Mersi	500 mg/tablet	Rp 200/tab
4	Parasetamol	Promedaharjo	500 mg/tablet	Rp 300/tab
5	Parasetamol	Bernofarm	500 mg/tablet	Rp 252/tab

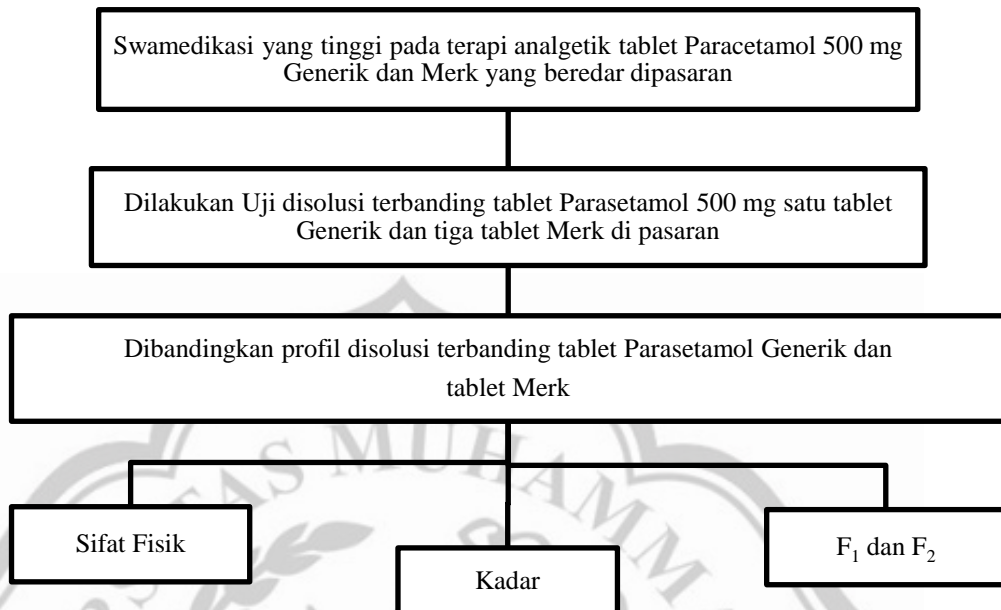
Sumber : (Medidata, 2016)

Tabel 2.2 Tablet Parasetamol Merk yang beredar di pasaran

No.	Nama	Pabrik	Sediaan	Harga
1	Fasgo	Hexpharm Jaya	500 mg/tablet	Rp 300/tab
2	Dapyrin	Hexpharm Jaya	500 mg/tablet	Rp 170/tab
3	Alphagesic	Apex Pharma	500 mg/tablet	Rp 170/tab
4	Progesic	Mestika Farma	500 mg/tablet	Rp 350/tab
5	Ottopan	OttoPharmaceutical	500 mg/tablet	Rp 200/tab
6	Erlamol	Erela	500 mg/tablet	Rp 230/tab
7	Farmadol	Fahrenheit	500 mg/tablet	Rp 375/tab
8	Pamol	Interbat	500 mg/tablet	Rp 550/tab
9	Panadol	Sterling/GlaxoSmith	500 mg/tablet	Rp 330/tab
10	Sanmol	Caprifarmindo	500 mg/tablet	Rp 400/tab
11	Biogesic	Medifarma Labs	500 mg/tablet	Rp 500/tab
12	Fevrin	Armoxindo Farma	500 mg/tablet	Rp 666/tab
13	Pyrexin	Meprofarm	500 mg/tablet	Rp 300/tab
14	Pyridol	Pyridam	500 mg/tablet	Rp 500/tab
15	Pyrex	Novell Pharma	500 mg/tablet	Rp 500/tab

Sumber : (Medidata, 2016)

C. Kerangka Konsep



Gambar2.3 Kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis Penelitian

Produk tablet parasetamol generik dan merk (B, P dan S) mengandung zat aktif yang sama dalam jumlah yang sama dan bentuk sediaan yang sama mempunyai profil disolusi yang sama berdasarkan parameter F_1 dan F_2 .