

UJI DISOLUSI DAN PENETAPAN KADAR TABLET LORATADIN INOVATOR DAN GENERIK BERMEREK

Mariana Raini,* Daroham Mutiatikum,* Pudji Lastari*

DISSOLUTION PROFILE AND DETERMINATION OF LORATADINE CONTENT IN INNOVATOR AND BRANDED GENERIC TABLET: A COMPARATIVE STUDY

Abstract

Antihistamines Loratadin available in tablet form, as loratadin tablets innovator, branded generic preparations. Socializing generic drugs need information about quality of these drugs, to ensure that the quality of generic drugs not lower or similar to its innovator drugs. The impact of economic crisis caused the price of very expensive drugs. The information quality of generic drugs is expected to increase the use of generic drugs by health practitioners and public. It is necessary for the laboratory data that are quality parameters, such as dissolution profiles, dissolution testing and determination of drug dosage levels. Dissolution test method and determination of levels conducted in accordance to the requirements of the USP (United State of Pharmacopeia). Loratadin dissolution test results of tablets A, B and C in accordance with the requirements of the USP. Loratadin content in tablet A is 103, 73%, B=99,62% and C=100,21%. Loratadin levels in all of these tablets meet the requirements of the USP.

Key words: innovator, branded generic drug, dissolution, content

Pendahuluan

Antihistamin atau antagonis histamin merupakan salah satu obat yang paling banyak digunakan.¹ Antihistamin ini biasanya digunakan untuk mengobati reaksi alergi. Antihistamin generasi pertama dapat memberikan efek sedasi dan menimbulkan efek antikolinergik yang lebih nyata karena antihistamin ini kurang selektif dan mampu berpenetrasi pada sistem saraf pusat (SSP) lebih besar dibandingkan dengan generasi kedua. Loratadin termasuk antihistamin generasi kedua, secara oral cepat diabsorpsi di saluran pencernaan dan konsentrasi maksimum dalam plasma darah dicapai sekitar satu jam.^{1,2} Pemberian tunggal dapat menimbulkan efek hingga 24 jam karena itu loratadin cukup diberikan satu tablet setiap hari. Loratadin juga tidak mempengaruhi kemampuan mengendarai, tingkat kewaspadaan siang hari dan produktivitas kerja.^{3,4}

Pada dasarnya obat yang beredar di pasaran terbagi menjadi 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.^{5,6} Di Amerika Serikat, perlindungan obat paten berlaku selama 20 tahun tetapi dihitung sebelum uji klinik dimulai sehingga masa berlaku paten selama 11 sampai 12 tahun.⁵ Sedangkan di Indonesia, berdasarkan Undang-undang No. 14 tahun 2001, masa berlaku paten selama 20 tahun.⁶ Selama masa itu perusahaan Farmasi memiliki hak eksklusif untuk memproduksi dan memasarkan obat tersebut kecuali jika memiliki perjanjian khusus dengan perusahaan pemilik paten.^{5,6}

Perusahaan farmasi yang memproduksi obat inovator harus mengeluarkan biaya yang besar untuk penelitian dan pengembangan obat, keamanan, pemasaran, transportasi sehingga harga obat inovator lebih mahal dari obat generik.

* Puslitbang Biomedis dan Farmasi

Setelah masa berlaku obat paten selesai, maka obat itu boleh ditiru, diproduksi dan dipasarkan oleh perusahaan Farmasi lain. Obat tiruan itu dinamakan obat generik atau obat copy.^{7,8,9} Oleh karena itu obat paten yang telah selesai masa patennya (eks paten) juga berubah menjadi obat generik. Mayoritas obat yang beredar di Indonesia saat ini termasuk dalam obat generik. Obat generik dibedakan lagi dengan obat generik berlogo dengan obat generik bermerek. Obat generik berlogo merupakan obat generik yang dijual menggunakan nama generik sebagai nama dagangnya dengan tambahan logo perusahaan produsennya, sedangkan obat generik bermerek menggunakan nama sesuai keinginan produsennya.^{10,11}

Pada kenyataannya meskipun obat inovator telah habis masa patennya, perusahaan farmasi multinasional tetap menjual obat paten yang telah habis masa patennya (*off patent*) dengan harga yang sama seperti saat obat tersebut masih berada dalam masa patennya.^{6,10} Sedangkan, pada umumnya obat generik bermerek mempunyai harga jual yang lebih rendah dari obat inovator.⁶ Pada umumnya, masyarakat menganggap kualitas obat mahal lebih tinggi dari obat yang lebih murah. Pasien seharusnya tidak terjebak pada keharusan membeli obat yang tertulis pada resep padahal tersedia obat yang mempunyai bahan aktif sama dengan kualitas setara dan harga terjangkau.

Uji disolusi dan penetapan kadar zat khasiat merupakan faktor penting dalam pengendalian mutu obat. Pengujian ini dipersyaratkan pada produk farmasi yang berbentuk tablet. Uji disolusi ini pada industri farmasi merupakan informasi berharga untuk keseragaman kadar zat khasiat dalam satu produksi obat (*batch*), perkiraan bioavailabilitas dari zat khasiat obat dalam suatu formulasi, variabel kontrol proses dan untuk melihat pengaruh perubahan formulasi.^{12,13}

Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan (BPOM) mempersyaratkan uji disolusi terbanding (Profil disolusi) berdasarkan perbandingan profil disolusi antara obat inovator dan obat "copy" (generik dan generik bermerek) untuk memastikan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat.¹⁴ Sebelum melakukan uji bioekivalensi, BPOM juga menganjurkan untuk melakukan uji disolusi *in vitro* yang dilaporkan dalam bentuk profil disolusi antara obat uji dan pembanding/inovator.¹⁴

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji disolusi dan penetapan kadar 2 (dua) produk tablet loratadin generik bermerek dengan loratadin produk inovator. Informasi ini diharapkan dapat memberikan masukan kepada instansi terkait dan masyarakat tentang mutu tablet loratadin baik produk inovator maupun generik bermerek. Metoda uji disolusi dan penetapan kadar dilakukan sesuai dengan The United State of Pharmacopeia 29 (USP)¹⁵ karena monografi loratadin belum tercantum dalam Farmakope Indonesia IV.

Metodologi

Pengujian yang dilakukan mencakup uji disolusi dan penetapan kadar tablet loratadin inovator A, dan tablet loratadin generik bermerek B dan C.

Uji Disolusi

Uji disolusi menggunakan alat uji disolusi tipe 2 dengan kecepatan putar dayung 50 rpm dengan media disolusi 900ml HCl 0,1 N. Pada masing-masing basket diletakkan 1 tablet loratadin dari no. Batch yang sama. Penetapan jumlah $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ yang terlarut, menggunakan spektrofotometri UV, dilakukan dengan mengukur serapan filtrat larutan uji dan serapan larutan baku loratadin dengan media yang sama pada panjang gelombang serapan 280 nm. Penetapan jumlah loratadin yang terlarut dilakukan dengan mengambil alikot dari tiap basket pada menit ke 10, 20, 30, 40, 45, 50 dan 60. Dalam waktu 60 menit tidak boleh larut kurang dari 80% $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.¹⁵ Pengujian dilakukan 3 (tiga) kali. (Disolusi loratadin yang terlarut dari tablet A, B dan C tergambar pada profil disolusi masing-masing tablet tersebut).

Penetapan Kadar

Penetapan kadar loratadin dilakukan dengan mengambil 20 tablet loratadin, dihomogenkan dan dilarutkan dalam metanol. Penetapan ini dilakukan dengan menggunakan Kromatografi Cair Kinerja tinggi (KCKT) pada panjang gelombang 254 nm, dengan kolom 4 mm x 30cm berisi bahan pengisi L1, fasa gerak (K_2HPO_4 dalam air dan metanol=3:8), laju aliran 2 ml permenit. Pengujian ini menggunakan baku pembanding:loratadin BPFI, dan baku internal: metiltestos-teron, dengan

pelarut metanol. Penetapan kadar ini dilakukan 3 (tiga) kali. Persyaratan tablet loratadin mengikuti ketentuan USP, mengandung loratadin tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera di etiket.¹⁵

Hasil

Hasil penetapan kadar dari uji disolusi tablet loratadin produk inovator (A) dan 2 produk generik bermerek (B dan C) yang dilakukan pada

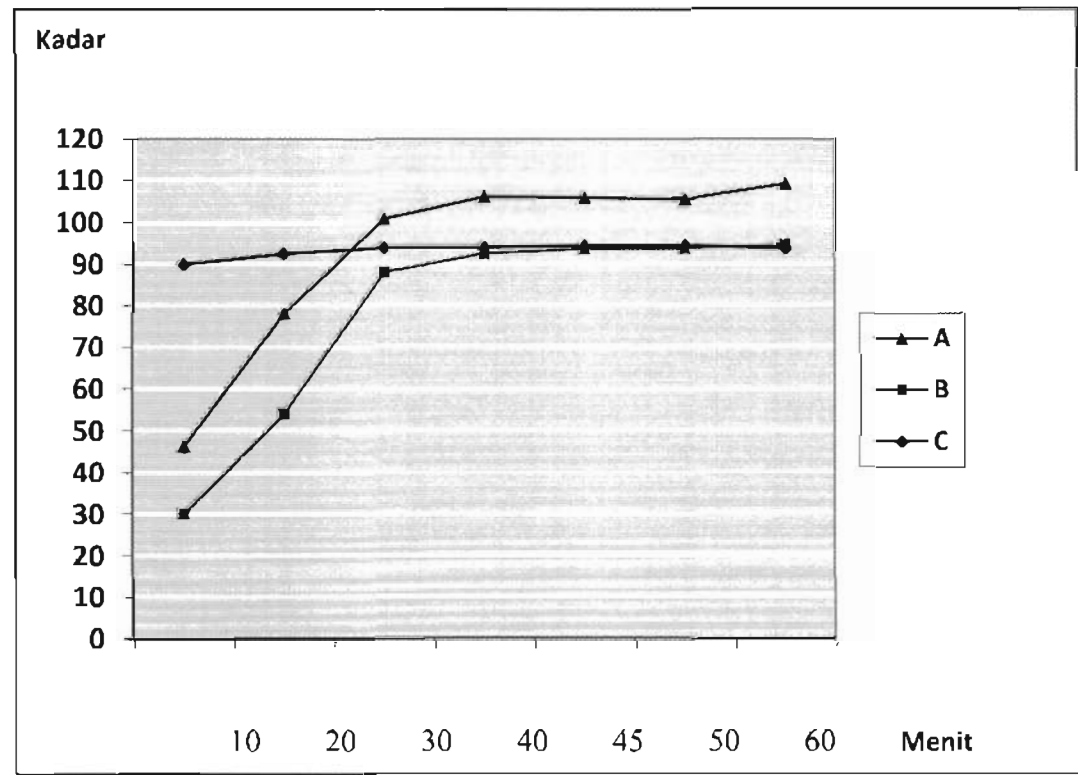
menit ke-10, 20, 30, 40, 45, 50 dan 60 dapat dilihat pada tabel 1.

Dari hasil penetapan kadar loratadin tablet A, B dan C terlihat kadar loratadin meningkat dengan meningkatnya waktu pengambilan. Pada menit ke-60, loratadin yang terlarut pada tablet A= 109,17%, B= 94,64% dan C= 93,76%, masing-masing tablet larut lebih dari 80% yang sesuai dengan persyaratan USP.

Profil uji disolusi dari tablet loratadin produk A, B dan C dapat dilihat pada grafik 1.

Tabel 1. Hasil Uji Disolusi Tablet Loratadin A, B dan C

No.	Waktu pengambilan alikot (menit)	Kadar zat aktif loratadin dalam tablet A (%)	Kadar zat aktif loratadin dalam tablet B (%)	Kadar zat aktif loratadin dalam tablet C (%)
1	10	46,49 ± 4,024	30,08 ± 3,328	90,04 ± 6,494
2	20	78,33 ± 10,732	54,20 ± 2,278	92,65 ± 5,442
3	30	100,94 ± 6,710	88,17 ± 4,169	94,02 ± 4,367
4	40	106,20 ± 2,829	92,64 ± 4,317	94,17 ± 3,943
5	45	105,97 ± 3,370	93,67 ± 4,489	94,53 ± 4,099
6	50	105,54 ± 2,296	93,74 ± 4,452	94,56 ± 4,469
7	60	109,17 ± 2,475	94,64 ± 4,421	93,76 ± 6,481



Grafik 1. Profil Uji Disolusi dari Tablet Loratadin Produk A, B dan C

Tabel 2. Hasil Penetapan Kadar Tablet Loratadin Tablet A, B dan C

No.	Nama produk	Kadar (%)	Kadar rata-rata (%)
1.	A	104,31 103,33 103,57	103,74 ± 0,511
2.	B	100,17 99,7 91,02	96,75 ± 4,996
3.	C	99,95 101,43 99,23	100,20 ± 1,122

Grafik uji disolusi menunjukkan bahwa kelarutan loratadin pada 10 menit pertama dari tablet A sekitar 46% meningkat hingga menit ke-40 dan mulai stabil pada menit ke 45. Pada tablet B, kelarutan pada 10 menit pertama sekitar 30%, mulai stabil pada menit ke-45. Sedangkan tablet C paling mudah larut, kelarutan pada 10 menit pertama sangat tinggi sekitar 90% dan mulai stabil pada menit ke-30.

Hasil penetapan kadar tablet loratadin dari tablet A, B dan C dapat dilihat pada tabel 2.

Kadar loratadin rata-rata dari masing-masing tablet A, B dan C cukup tinggi, berada dalam interval kadar 90%-110%.

Pembahasan

Penelitian ini mengikuti persyaratan pengujian yang ditetapkan USP karena loratadin belum tercantum dalam farmakope Indonesia IV. Uji disolusi loratadin menurut USP, dalam waktu 60 menit harus larut > 80%. Absorpsi puncak loratadin terjadi pada 60 menit setelah pelarutan,⁵ ini terlihat pada disolusi menit ke 60, loratadin tablet A, B dan C telah larut lebih dari 90%. Uji disolusi dilakukan juga pada 45 menit untuk melengkapi profil disolusi.

Pada grafik profil uji disolusi, kadar zat khasiat loratadin dalam produk inovator A mulai meningkat pada menit ke sepuluh (46,49%) dan mencapai 105,97% pada menit ke 45. Produk loratadin generik bermerek C lebih cepat larut dibandingkan dengan loratadin inovator tablet A, kelarutan pada menit ke sepuluh (90,04%) dan mencapai kadar khasiat 94,53% pada menit ke 45. Sedangkan, tablet loratadin generik bermerk B

lebih lambat larut dibandingkan dengan tablet inovator, pada sepuluh menit pertama kadar zat khasiat telah larut 30,08% dan setelah 45 menit mencapai 93,67%. Profil laju disolusi ini menunjukkan bahwa pelepasan zat khasiat obat generik bermerek C pada awal pelarutan (menit ke-10 dan 20), lebih cepat sehingga diharapkan loratadin generik bermerek C bekerja lebih cepat dibandingkan dengan obat inovator A. Sedangkan tablet loratadin generik bermerek B, lebih lambat larut dan bekerja lebih lambat dibandingkan dengan tablet inovator. Meskipun demikian profil ketiga tablet loratadin memenuhi syarat USP karena pada waktu 60 menit telah larut > 80%.

Perbedaan laju disolusi ketiga tablet loratadin ini dapat disebabkan beberapa faktor, antara lain: 1) Sifat fisika kimia obat. Adanya perbedaan ukuran partikel dari zat khasiat obat akan mempengaruhi pelarutan. Zat khasiat dalam bentuk kristal lebih sukar larut daripada zat khasiat dalam bentuk amorf karena bentuk kristal lebih keras dan kaku sehingga lebih stabil. Di samping itu kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi laju disolusi. Zat khasiat dalam bentuk garam akan lebih mudah larut dari pada dalam bentuk asamnya. 2) Faktor formulasi. Berbagai macam bahan tambahan yang digunakan pada sediaan obat dapat mempengaruhi tegangan permukaan antara medium tempat obat melarut dengan zat khasiat obat, sehingga mempengaruhi kecepatan pelarutan zat khasiat obat. Penggunaan bahan tambahan yang bersifat hidrofob seperti magnesium stearat, dapat menaikkan tegangan permukaan obat dengan medium disolusi. Beberapa bahan tambahan lain dapat membentuk kompleks dengan bahan obat. Hal ini menyebab-

kan jumlah obat terdisolusi menjadi lebih sedikit, sehingga berpengaruh juga terhadap obat yang diabsorpsi. 3. Faktor alat dan kondisi lingkungan. Adanya perbedaan alat yang digunakan dalam uji disolusi akan mempengaruhi kecepatan pelarutan obat. Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi kecepatan pelarutan obat, semakin cepat pengadukan, semakin cepat pergerakan medium sehingga akan meningkatkan kelarutan obat. Selain itu, suhu viskositas dan komposisi medium serta pengambilan sampel juga akan mempengaruhi kecepatan pelarutan obat.^{16,17,18}

Adanya perbedaan laju disolusi pada awal pelarutan kemungkinan disebabkan, karena perbedaan sifat fisika kimia obat atau faktor formulasi karena penelitian ini dilakukan dengan menggunakan alat dan kondisi yang sama. Bentuk zat khasiat dan formula obat tidak dapat diinformasikan oleh produsen. Pada umumnya kandungan zat aktif obat inovator sama dengan obat generik. Perbedaan antara keduanya bukan pada zat aktifnya, tetapi biasanya pada formula yang mencakup bentuk, warna, rasa atau zat inaktifnya (*inactive ingredients*).^{8,9}

Dalam tubuh, absorpsi obat dalam bentuk tablet atau kapsul tergantung dari pelepasan zat khasiat dari tablet, kelarutan obat dalam kondisi fisiologis dan permeabilitas dalam melintasi saluran pencernaan. Sehingga, disolusi obat secara invitro dapat memprediksi kinerja obat secara invivo.^{16,17}

Hasil penelitian ini, menunjukkan kadar loratadin generik bermerek tablet B dan C mempunyai kualitas relatif sama dengan tablet loratadin inovator A karena tablet B dan C mempunyai profil uji disolusi yang relatif sama.

Penetapan kadar senyawa aktif merupakan persyaratan farmakope. Penetapan ini bertujuan untuk menjamin efikasi, keamanan dan mutu obat yang beredar. Penetapan kadar ketiga produk tablet loratadin ini memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh USP. Hal ini menunjukkan mutu ketiga tablet tersebut relatif sama, sehingga diharapkan mempunyai efek terapi yang sama.

Kesimpulan

Hasil uji disolusi tablet loratadin produk inovator dan generik bermerek sesuai dengan persyaratan USP, pada waktu 60 menit loratadin telah larut >80%.

Loratadin generik bermerek tablet B dan C mempunyai kualitas yang relatif sama dengan tablet loratadin inovator A.

Hasil penetapan kadar loratadin dalam tablet inovator A = 103,73%, generik bermerek tablet B = 99,62% dan tablet C = 100,21%. Baik produk inovator A maupun generik bermerek B dan C memenuhi persyaratan USP, berada dalam batas persyaratan kadar 90% - 110%.

Daftar Pustaka

1. Optimalisasi Terapi Antihistamin, Majalah Farmacia Edisi Desember 2006, Halaman: 64 (5249 hits) <http://www.majalahfarmacia.com/rubrik/>
2. S. Racheva, P. Drumeva, J. Dimitrova, Non-Sedating Antihistamins in the Therapy of Some Dermatoses, 2008, *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers) book 1*, Departemen of Dermato-Venereology, Medical University – Varna, Bulgaria
3. Galenium Pharmasia, Antihistamin yang sesuai untuk pasien yang aktif bekerja, diperoleh dari <http://www.galenium.com/News.aspx?ArtID=274&id=detail&article=detail>
4. File: Loratadin. png, diperoleh dari <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Loratadin.png>, 10 Agustus 2009
5. Generic Drug, diperoleh dari http://en.wikipedia.org/wiki/Generic_drug, diperoleh, 10 Agustus 2009
6. Bioekivalensi, diperoleh dari <http://ricobachtiar.wordpress.com/2009/07/17/bioekuivalensi/>, 16 Juli 2009
7. Massarie logs, Hati-hati Minum Obat, diperoleh dari <http://masarie.wordpress.com/tag/obat>, 10 Agustus 2009
8. Medicastore, Apotek Online, Obat Generik Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah diperoleh dari http://www.medicastore.com/obat_generik/, 19 Nopember 2009.
9. Trisha Torrey, Generic Drugs : Know the Benefits and Differences of Generic Drugs, diperoleh dari <http://patients.about.com/od/drugsandsafety/a/genericdrugs.htm>, 10 Agustus 2009
10. Obat generik: Pilihan rasional untuk sehat, mulai dari anak-anak, diperoleh dari <http://is->

-
- is.facebook.com/note.php?note_id=230450195570, 15 Juli 2009
11. Antara Komisi dan Nurani, diperoleh dari http://www.indofarma.co.id/index.php?Itemid=140&id=56&option=com_content&task=view, 15 Juli 2009
 12. Stippler E, Predictive Dissolution Methods, diperoleh dari <http://mediaserver.aapspharmaceutica.com/meetings/webinars/apq3/dissolution.pdf>, 20 Juli 2009
 13. Kun Nie et. All, Monitoring Ambroxol Hydrochloride Sustain Release Tablet Release by Fiber-Optic Drug Dissolution In Situ Test System, diperoleh dari <http://www.pharmainfo.net>, 20 Juli 2009
 14. Badan Pengawas Obat dan Makanan, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia No. HK 00.05.3.1818 Tentang Pedoman Uji Bioekivalensi, Jakarta, 29 Maret 2005.
 15. The USP NF, The Official Compendia of Standards, The United States Pharmacopeia, The National Formulary, 2006, Rockville, hal 1273-1276.
 16. Hadi L., Disolusi, diperoleh dari <http://lhdisolusi.blogspot.com/>, 19 Nopember 2009
 17. Lee SL, Raw AS, Yu L, Dissolution Testing, Biopharmaceutics Applications in Drug Development, 2007, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation & Research, 5600 Fishers Lane, 20855 Rockville, MD, USA, p 47
 18. Banakar UV, 1992, Pharmaceutical Dissolution Testing with contribution Hanson WA, Drug and Pharmaceuticl Sciences; vol. 49, p133-137.