

STUDI DISOLUSI TERBANDING TABLET KOMPARATOR DAN GENERIK GLIBENKLAMIDA 5 MG MENGGUNAKAN PARAMETER DIFFERENCE FACTOR (f2) DAN SIMILIRATY FACTOR (f1)

Sutriyo¹, Siti Nur Aeni¹, Sundarsih¹
1Fakultas Farmasi Universitas Indonesia

ABSTRACT

Dissolution testing is an essential requirement for the development, establishment of in vitro dissolution and in vivo performance (IVIVR), registration and quality control of solid oral dosage forms. The objective of the present study was to compare dissolution profile of glibenclamide 5 mg tablet between generic and inovator product from commercial market, using independent model. Samples of glibenclamide 5 mg tablets was used on the batch number are the same design for each other product. The dissolution test were performing using USP 23 apparatus 2, in pH 7,40 buffer phosphate, employing 900 ml of dissolution medium at a temperature of $37 \pm 0,50$ C and an agitation rate of 75 rpm with spesification performed at 15, 30, 45, 60 and 120 minutes. Comparison between dissolution profiles was achieved using a difference factor (f1) and simmilarity factor (f2) methods in inovator product and generic product. The results showed that dissolution profiles of product B (generic) has similar with product A (inovator) where difference factor (f1) value is 5,53% and simmilarity factor (f2) is 99,29 %.

Key words: Glibenlamide; comparative dissolution; difference factor and simmilarity factor.

ABSTRAK

Uji disolusi merupakan persyaratan penting dalam pengembangan, penetapan disolusi in vitro dan kinerja in vivo, registrasi dan pengendalian mutu sediaan padat. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan profil disolusi tablet glibenklamida 5 mg dari generik dan komparator yang beredar dipasaran menggunakan model independent. Sampel tablet glibenklamida 5 mg yang digunakan diambil dari nomor batch yang sama pada masing-masing produk. Pengujian disolusi menggunakan metode yang terdapat dalam USP 23 tipe 2, dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,40 sebesar 900 ml pada suhu $37 \pm 0,50$ C dan kecepatan pengadukan 75 rpm dengan spesifikasi waktu yang digunakan pada 15, 30, 45, 60 dan 120 menit. Perbandingan diantara profil disolusi dihitung menggunakan metode difference factor (f1) dan simmilarity factor (f2) pada produk obat inovator dan produk obat generik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa profil disolusi produk B (generik) memiliki persamaan terhadap produk A (komparator) dengan nilai difference

Corresponding author : sutriyo@farmasi.ui.ac.id

factor (f1) adalah 5,53% dan nilai similarity factor (f2) sebesar 99,29%.

Kata kunci : Glibenklamida; disolusi terbanding; difference factor dan similarity factor.

PENDAHULUAN

Salah satu hambatan dalam upaya dan pemerataan obat pada masyarakat antara lain tingginya harga obat. Untuk mengatasi hal ini salah satu upaya pemerintah adalah membuat obat generik yang harganya relatif lebih murah dibandingkan obat inovator maupun obat dengan merek dagang, karena dapat menekan beberapa komponen harga seperti biaya promosi, produksi, dan kemasan yang terlalu mewah. Obat generik adalah obat yang diproduksi dan dipasarkan dengan nama yang diambil dari INN (International Non proprietary Name) yang ditetapkan oleh WHO, atau berdasarkan Farmakope Indonesia adalah nama zat berkhasiat yang dikandungnya.

Glibenklamida merupakan obat anti diabetes oral golongan sulfonilurea generasi kedua, yang digunakan untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 yang tidak tergantung dengan insulin (Non Insulin Dependent Diabetes Melitus). Glibenklamid bekerja dengan merangsang sekresi insulin dari sel beta pancreas dan meningkatkan sensitivasi jaringan perifer terhadap insulin (Sweetman, 2002). Glibenklamida praktis tidak larut dalam air (V. Manimaran et al 2010) sehingga memiliki laju disolusi yang rendah dan menyebabkan penurunan absorpsi gastrointestinal (GI). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa absorpsi glibenklamida dibatasi oleh laju disolusinya. Kelarutan obat yang rendah dalam air merupakan faktor penting yang mempengaruhi bioavailabilitas obat karena kelaru-

tan dari obat merupakan salah satu faktor yang menentukan kecepatan absorpsi obat tersebut (Varshosaz J 2008).

Absorpsi obat per oral dari bentuk sediaan tablet tergantung pada proses pelepasan obat dari sediaan, disolusi obat pada saluran gastrointestinal dan permeabilitas obat melintasi membran saluran gastrointestinal. Oleh karena itu, disolusi in vitro sangat penting untuk memprediksi penyerapan obat secara in vivo. Uji disolusi in vitro merupakan salah satu metode yang dapat digunakan sebagai alat pengendalian mutu untuk memastikan reproduktibilitas antar batch. Selain itu, uji disolusi in vitro juga dapat digunakan sebagai metode sensitif untuk membedakan beberapa formulasi yang mengandung obat yang sama (Martin A, Swarbrick J & Cammarata A, 1993)

Sesuai dengan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor Hk.03.1.23.12.11.10217 Tahun 2011 tentang Obat Wajib Uji Ekuivalensi, semua obat copy wajib dilakukan uji ekuivalensi dengan pembandingan obat komparator. Uji Ekuivalensi adalah uji in vivo dan/atau in vitro untuk menentukan ekuivalensi antara obat uji (obat copy) dengan obat komparator. Obat komparator adalah obat yang digunakan sebagai pembandingan dalam uji ekuivalensi in vivo dan/atau in vitro untuk pembuktian ekuivalensi suatu obat copy. Obat generik adalah obat yang diproduksi dan diedarkan dengan menggunakan nama generik yaitu nama berdasarkan International Non Proprietary Names atau Farmakope

untuk zat berkhasiat yang dikandung mutunya dikendalikan secara ketat dan pada setiap kemasan diberi tanda logo khusus. Uji ekivalensi *in vivo* atau uji bioekivalensi adalah uji bioavailabilitas atau farmakodinamik komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antara obat uji (obat copy) dengan obat inovator/komparator. Sedangkan uji ekivalensi *in vitro* atau uji disolusi terbanding adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator/komparator. Glibenklamida merupakan obat kelompok penurun glukosa darah yang wajib dilakukan uji bioekivalensi (Anonim, 2011).

Uji disolusi *in vitro* untuk bentuk sediaan oral padat lepas cepat seperti tablet dan kapsul digunakan untuk memprediksi kualitas produk obat dari setiap lot, menjamin kualitas produk obat dan hasil akhir produksi yang mengalami perubahan setelah diizinkan pemasarannya seperti perubahan pada formulasi, proses pembuatan, tempat pembuatan dan proses peningkatan jumlah batch produksi (*scale-up and post approval/SUPAC*). Pada saat ini, uji disolusi telah dilakukan dalam mengevaluasi SUPAC. Salah satu persyaratannya adalah dengan menetapkan faktor persamaan (*similarity*) pada profil disolusi dari interval waktu yang digunakan (Anonim,,1995)

Dalam pedoman FDA untuk industri dalam uji disolusi pada bentuk sediaan oral padat lepas cepat serta petunjuk bioavailabilitas dan bioekivalensi untuk bentuk sediaan oral, digunakan pendekatan model independent menggunakan *difference factor (f1)* dan *similarity factor (f2)* untuk membandingkan profil di-

solusi. *Difference factor (f1)* digunakan untuk menghitung persentase perbedaan diantara profil disolusi pada tiap waktu dan mengukur kesalahan relatif diantara profil disolusi *Similarity factor (f2)* digunakan untuk mengukur persamaan dalam persen (%) diantara profil disolusiv (Anonim,,1997).

Interpretasi uji disolusi dapat diteruskan sampai tiga tahap (8). Pada tahap 1 (S1), enam tablet diuji dan hasilnya dapat diterima bila semua tablet memberi hasil tidak kurang dari batas pada monografi (Q) ditambah 5%. Bila S1 tidak terpenuhi, enam tablet tambahan diuji lagi (S2). Hasilnya dapat diterima bila hasil rata-rata dari ke-12 tablet lebih besar atau sama dengan Q, dan tidak ada satupun yang lebih kecil dari Q-15%. Bila tetap tidak terpenuhi, 12 tablet tambahan diuji lagi. Hasilnya dapat diterima bila nilai rata-rata ke-24 tablet lebih besar atau sama dengan Q, dan tidak lebih dari dua tablet yang lebih kecil dari Q-15 % (Anonim,, 1995)

Sifat fisikokimia zat aktif, formulasi dan proses produksi dapat menyebabkan disolusi dan bioavailabilitas dari sediaan obat dengan zat aktif yang sama yang diproduksi oleh pabrik yang berbeda. Oleh karena itu perlu dilakukan pengujian disolusi terbanding antara obat generik dengan obat komparator untuk mengetahui kualitas obat generik tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil pelepasan glibenklamid dari tablet komparator dan generik, serta membandingkan profil tersebut menggunakan parameter *difference factor (f1)* dan *similarity factor (f2)*.

METODE

Alat

Alat uji disolusi tipe 2 (Electrolab TDT-08L), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1601), neraca analitik (Ohaus 1600), pH meter (Eutech) dan peralatan gelas

Bahan

Glibenklamida standar (Cadila Healthcare Limited) dan sampel yang digunakan berupa tablet glibenklamida 5 mg yang beredar di pasaran yaitu satu produk inovator/komparator (produk A nomor batch 108N252) serta produk generik (produk B nomor batch GG1430J)

Cara Kerja

UJI DISOLUSI

Uji disolusi tablet komparator dan generik mengandung glibenklamid 5 mg dilakukan terhadap masing-masing 12 tablet, menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung/paddle). Medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml dapar fosfat pH 7,40 pada suhu $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan putaran 75 rpm. Sampel sebanyak 5 ml diambil pada waktu 15, 30, 45, 60 dan 120 menit untuk ditentukan jumlah glibenklamida terlarut secara spektrofotometri.

ANALISIS SAMPEL

Jumlah obat yang terdisolusi ditentukan dengan mengambil cairan sampel dalam medium disolusi pada selang waktu tertentu dan dianalisa menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 300 nm dan dihitung dengan menggunakan persamaan linier y atau

kurva kalibrasi. Jumlah obat yang larut dalam suatu waktu tertentu, Q dinyatakan sebagai suatu persentase dari kandungan yang tertera dalam label. Hasil uji disolusi dari tablet komparator dan tablet generik, masing-masing dibuat grafik profil disolusi dengan menghubungkan jumlah obat yang terdisolusi terhadap waktu.

ANALISIS DATA

Data prosentase glibenklamida yang terdisolusi pada setiap waktu dari masing-masing tablet dibandingkan dengan pendekatan model independent menurut FDA, menggunakan faktor perbedaan (f_1) dan faktor kesamaan (f_2). Faktor perbedaan (f_1) menghitung perbedaan antara dua kurva pada setiap titik waktu.

Faktor kesamaan mengukur persamaan persen disolusi antara dua kurva.

n adalah jumlah titik pengambilan sampel, R_t persen disolusi tablet komparator pada waktu t, dan T_t persen disolusi tablet uji pada waktu t. Profil atau kurva disolusi memiliki persamaan jika nilai f_1 mendekati 0 (0-15) dan f_2 mendekati 100 (50-100).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Disolusi adalah proses melarutnya zat padat dalam suatu pelarut. Sedangkan laju disolusi didefinisikan sebagai jumlah senyawa zat aktif yang melarut ke dalam larutan per satuan waktu pada kondisi permukaan padat-cair, suhu dan komposisi pelarut yang dibakukan (Martin A, Swarbrick J & Cammarata A, 1993). Proses disolusi melibatkan dua tahap

Tabel 1 Hasil uji disolusi glibenklamida 5 mg dalam medium dapar fosfat pH 7,40

Waktu (menit)	Rata-rata glibenklamida yang terdisolusi (%)	
	Produk A	Produk B
15	79,91	84,22
30	83,06	87,56
45	89,56	88,71
60	93,83	99,10
120	105,40	100,11

yang berurutan yaitu melarutnya zat padat pada antarmuka dan difusi ke dalam bulk cairan.

Hasil uji disolusi tablet glibenklamida 5 mg dari produk A pada menit ke 120 mencapai 105,40 % sedangkan pada produk B mencapai 100,11 % (tabel 1).

Dalam monografi disebutkan bahwa uji disolusi tablet glibenklamida menggunakan media disolusi larutan dapar fosfat pH 7,40 pada suhu 37 °C, alat disolusi tipe II (metode dayung) dengan kecepatan 75 rpm dan nilai toleransi dalam waktu 120 menit harus larut tidak kurang dari 90% C₂₃H₂₈CIN₃O₅S (glibenklamida) yang tertera pada etiket. Sedangkan dalam tabel penerimaan uji disolusi dalam Farmakope Indonesia IV, dinyatakan bahwa uji disolusi memenuhi persyaratan tahap 1

(S1) jika jumlah zat aktif yang terdisolusi dari setiap tablet tidak kurang dari nilai toleransi dalam monografi (Q) ditambah 5 %. Hasil ini menunjukkan bahwa kedua produk tersebut memenuhi persyaratan uji disolusi yang telah ditetapkan dalam monografi. Hal ini juga membuktikan bahwa mutu obat generik glibenklamida no batch GG1430J sama dengan tablet komparator dengan nomor batch 108N252 berdasarkan hasil uji disolusi.

Hasil analisis menggunakan model pendekatan independent menunjukkan bahwa nilai difference factor (f1) dan similiraty factor (f2) antara profil disolusi produk B (tablet generik) dengan produk A (tablet komparator) masing-masing sebesar 5,53% dan 99,29% (tabel 2).

Tabel 2 Perhitungan difference factor dan similarity factor Produk A dan Produk B dalam medium dapar fosfat pH 7,40 menggunakan 12 tablet.

Waktu	Rt	Tt	(Rt- Tt)	(Rt- Tt) ²	f1	f2
15	4,20	3,99	0,21	0,05	5,53	99,29
30	4,36	4,15	0,21	0,05		
45	4,49	4,81	0,32	0,10		
60	4,88	4,68	0,21	0,04		
120	4,95	5,27	0,32	0,10		
	22,91		1,27	0,34		

Dalam pedoman FDA tentang uji disolusi terbanding disebutkan bahwa nilai difference factor (f1) berada pada rentang 0-15 % dan memiliki kecenderungan mendekati 0 sedangkan nilai similiraty factor (f2) berada pada rentang 50 – 100 % dan memiliki kecenderungan mendekati 100%. Nilai difference factor (f1) sebesar 5,53 % dan similiraty factor (f2) sebesar 99,29 % menunjukkan bahwa kedua profil disolusi tersebut tidak berbeda (gambar 1).

Hasil ini membuktikan bahwa profil disolusi tablet glibenklamida generik no batch GG1430J memiliki kesamaan dengan profil disolusi tablet komparator dengan nomor batch 108N252. Profil disolusi tablet merupakan salah satu parameter mutu sediaan. Disolusi merupakan salah satu factor yang menentukan absorpsi obat per oral selain permeabilitas membran, sehingga jika suatu sediaan tablet terdisolusi secara cepat dengan jumlah yang memenuhi persyaratan monografi, maka zat aktif dalam sediaan tersebut akan semakin cepat diabsorpsi ke dalam sirkulasi sistemik.

KESIMPULAN

Hasil penelitian uji disolusi tablet glibenklamida 5 mg pada produk inovator/komparator tablet A dengan nomor batch 108N252, dengan produk generik produk B dapat disimpulkan bahwa :

Produk generik B (nomor batch GG 1430 J) memiliki kesamaan profil disolusi dengan produk inovator/komparator A (nomor batch 108N252). Nilai difference factor (f1) dan similarity factor (f2) produk B terhadap produk A masing-masing 5,53 % (syarat 0-15 %) dan 99,29 % (syarat 50-100 %)

DAFTAR ACUAN

- Anonim. Farmakope Indonesia edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995
- Anonim, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry immediate release solid oral dosage forms scale-up and postapproval changes: chemistry, manufacturing, and controls, in vitro dissolution testing, and in vivo bioequivalence documentation*. Rockville. 1995
- Anonim. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for Rockville*. 1997
- Anonim, Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia Nomor Hk.03.1.23.12.11.10217 Tahun 2011
- Martin A , Swarbrick J & Cammarata A. *Farmasi fisik dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasetik edisi ketiga*. Terj. dari *Physical pharmacy, physical chemical principles in the pharmaceutical sciences* oleh Yoshita. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia. 1993: 846
- Sweetman, S.C.,(ed) Martindale: The complete drug reference, Pharmaceutical Press, London, 2002.
- Varshosaz J, Talari R, Mostafavi A, Nakhodchi A. (2008.).
- V. Manimaran, N. Damodharan, M. Mothilal, K.Rajkumar, Ruby Mamachan
- Chalackal, Enhancement of dissolution rate of glibenclamide by solid dispersion technology, Intern. J. of Current Pharm. Research. 2010 2(3)