

UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET OFLOXACIN GENERIK BERLOGO DAN GENERIK BERMEREK TERHADAP INOVATOR DALAM MEDIA DAPAR HCl pH 1,2

Mia Fitriana, Winsa Wira Wijaya, Prima Happy Ratnapuri,

Program Studi Farmasi Universitas Lambung Mangkurat
Jl. A. Yani Km 36 Kampus UNLAM Banjarbaru Kalimantan Selatan
Email : miafitriana@unlam.ac.id

ABSTRAK

Salah satu usaha guna menjamin mutu produk yang beredar adalah dengan melakukan uji bioekivalensi produk obat. Uji disolusi terbanding yang merupakan uji bioekivalensi in vitro merupakan uji pendahuluan sebelum dilakukan uji bioekivalensi in vivo. Ofloxacin merupakan salah satu obat yang wajib diuji ekivalensi. Ofloxacin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon generasi kedua yang sangat efektif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan ekivalensi profil disolusi terbanding yang dianalisis dengan parameter f_1 , f_2 , dan DE_{70} antara ofloxacin generik berlogo dan generik bermerek terhadap inovator dalam media dapar HCl pH 1,2. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat uji tipe 2 (tipe dayung) dalam media dapar HCl pH 1,2 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Data penelitian dianalisis menggunakan perhitungan *difference factor* (f_1), *similarity factor* (f_2), dan *dissolution efficiency* (DE_{70}) guna menentukan ekivalensinya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sampel yang memiliki ekivalensi profil disolusi terbanding yang dianalisis dengan parameter f_1 , f_2 , dan DE_{70} terhadap produk inovator dalam media dapar HCl pH 1,2 yaitu sampel B (generik berlogo).

Kata kunci : ofloxacin, disolusi terbanding, bioekivalensi.

ABSTRACT

One effort to ensure the quality of outstanding products is for testing the bioequivalence of drug products. The comparable dissolution test, which is an in vitro bioequivalence test, is a preliminary test prior to the in vivo bioequivalence test. Ofloxacin is one of the drugs that must be tested equivalence. Ofloxacin is a second generation of fluoroquinolones that is very effective against gram-positive and gram-negative bacteria. The objective of this study was to determine the equivalence of dissolution profiles that were analyzed with parameters difference factor (f_1), similarity factor (f_2), and dissolution efficiency (DE_{70}) between generic logo and generic branded ofloxacin against the innovator tablet in HCl buffer pH 1.2. Dissolution test was performed using paddle method (apparatus type 2) in HCl buffer pH 1.2 at $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Research data were analyzed using the calculation of f_1 , f_2 , and DE_{70} to determine the equivalence. The results showed that the sample having equivalence dissolution profiles was sample code B (generic tablet of ofloxacin).

Keywords: ofloxacin, dissolution, bioequivalence.

PENDAHULUAN

Obat generik berlogo adalah obat yang ekivalen terapeutik dengan produk patennya dan mengandung zat aktif dalam kadar dan sediaan yang sama (misalnya tablet, sirup, dan injeksi) (Tjay & Rahardja, 2013). Obat generik berlogo dan generik bermerek memiliki aspek formulasi yang berbeda tergantung dari perusahaan farmasi yang memproduksi, aspek formulasi tersebut meliputi formula, metode, proses, peralatan dan pengemas. Bahan tambahan yang digunakan ikut memegang peranan penting pada pembuatan tablet dan membantu dalam formulasi sebagai bahan pengisi, bahan pengikat, bahan penghancur, bahan pelicin, bahan pembasah dan termasuk pula di dalamnya bahan pewarna, perasa dan pemanis atau bahan lain yang cocok (King, 1984). Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang penting sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaannya (Banakar, 1992). Salah satu usaha guna menjamin mutu produk yang beredar adalah dengan melakukan uji bioekivalensi produk obat. Uji

disolusi terbanding yang merupakan uji bioekivalensi *in vitro* merupakan uji pendahuluan sebelum dilakukan uji bioekivalensi *in vivo*.

Ofloxacin merupakan salah satu obat yang wajib diuji bioekivalensi menurut Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (2011). Ofloxacin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon yang memiliki spektrum luas sehingga efektif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Tang *et al.*, 2008). Ofloxacin diabsorpsi dengan baik di saluran gastrointestinal, memiliki bioavailabilitas hampir 100% dan konsentrasi plasma puncak sekitar 3- 5 mikrogram/mL pada 1 sampai 2 jam setelah pemberian oral (Sweetman, 2009). Ofloxacin lebih larut dalam pH asam (lingkungan lambung) dan sedikit larut pada pH netral atau pH basa (lingkungan usus) (Block & Beale, 2004). Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan kualitas ofloxacin produk generik berlogo dan generik bermerek terhadap inovator yang dianalisis dengan parameter f_1 , f_2 , dan DE_{70} dalam media dapar HCl pH 1,2.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi alat-alat gelas (Pyrex), *dissolution tester* USP (Electrolab TDT-208L), *hotplate stirrer* (Stuart), *magnetic stirrer*, mikropipet 100-1000 μL (Socorex), neraca analitik (Ohaus Gold series, kepekaan $d=0,01$ g dan Ohaus Pioneer, kepekaan $d=0,001$ g), pH meter (Lutron PH-208), propipet, Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10uv), dan *sprit injeksi* (Terumo).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *aquadest* bebas CO_2 , asam asetat glasial pekat (PT. Brataco), baku standar ofloxacin (Shangyu Jingxin Pharm Co.LTD, diperoleh dari PT. Nufarindo; kemurnian ofloxacin dianggap 100% (kemurnian pada CoA 99,4%)), natrium asetat pekat (PT. Brataco), ofloxacin generik berlogo, ofloxacin generik bermerek, ofloxacin inovator, kertas saring dan kertas label.

Cara Kerja

Sampel

Sampel obat generik berlogo, generik bermerek dan produk inovator yang dipilih adalah sediaan kandungan

tunggal ofloxacin yang memiliki potensi 200 mg. Sampel ofloxacin generik bermerek (kode A) dan generik berlogo (kode B) diambil dengan metode *random sampling*, yaitu pengambilan sampel secara acak yang ada di apotek-apotek wilayah Banjarbaru..

Pembuatan Dapar HCl pH 1,2

Larutan dapar HCl pH 1,2 dibuat dengan melarutkan 2,0 gram natrium klorida pekat dalam asam klorida 0,1 N dan menambahkan *aquadest* bebas CO_2 hingga 1000 mL. pH larutan diatur hingga 1,2 dengan penambahan NaOH 40% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

Pembuatan Kurva Baku Ofloxacin

Larutan baku ofloxacin dibuat dengan melarutkan zat aktif ofloxacin sebanyak 10,0 mg ke dalam 100 mL dapar HCl pH 1,2. Larutan baku ofloxacin 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ diencerkan untuk membuat larutan kerja ofloxacin dengan variasi konsentrasi 2; 4; 6; dan 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pengukuran absorbansi dilakukan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10uv) pada panjang gelombang

maksimum 295 nm dengan blangko berupa dapar HCl pH 1,2.

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat tipe 2 (tipe dayung) dengan 3 kali replikasi. Media disolusi yang digunakan adalah dapar HCl pH 1,2 yang dijaga suhunya $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (United States Pharmacopeia, 2008). Sejumlah 5 mL sampel diambil pada interval waktu 5, 10, 15, 30, 45, 60, dan 70 menit. Pada setiap pengambilan sampel dilakukan penggantian media disolusi dengan larutan dapar HCl pH 1,2 sejumlah volume sampel yang diambil. Masing-masing sampel diamati absorbannya dengan Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10uv) pada panjang gelombang 295 nm.

Analisis Hasil

Ekivalensi profil disolusi terbanding tablet generik dan generik bermerek terhadap tablet inovator ofloxacin ditentukan berdasarkan *difference factor* (f1), *similarity factor* (f2), dan *dissolution efficiency* (DE) (Food and Drug Administration, 1997). *Difference factor* (f1) dan *similarity factor* (f2) ditentukan untuk

membandingkan profil disolusi dari sampel uji. Profil disolusi sampel dinyatakan serupa jika nilai f1 berada di antara 0 dan 15 serta f2 berada di antara 50 dan 100 (Food and Drug Administration, 1997).

Difference factor (f1) dapat dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

Similarity factor (f2) dapat dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$f2 = 50 \log \left\{ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right\}^{-0,5} \times 100$$

Keterangan :

n : jumlah titik waktu penarikan filtrat,

R_t : persentase obat yang larut produk pembanding,

T_t : persentase obat yang larut produk uji.

Parameter lain yang digunakan untuk menyatakan uji disolusi adalah *dissolution efficiency* (DE) yang menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama menggambarkan 100% obat terlarut dalam medium.

Dissolution efficiency (DE) dapat dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$\%DE = \frac{AUC}{\text{Luas Area}} \times 100$$

Dimana AUC dapat dihitung menggunakan persamaan :

$$AUC = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{(t_1 - t_{i-1})(y_{i-1} + y_1)}{2}$$

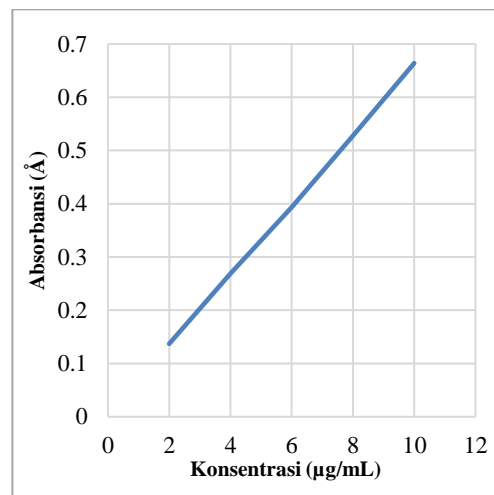
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan produk obat ofloxacin inovator sebagai pembanding. Obat inovator merupakan obat yang mengandung zat aktif berupa zat kimia baru yang dimiliki oleh suatu perusahaan industri obat dengan nama khas yang dilindungi hukum dan terdaftar di Badan Pengawas Obat dan Makanan (Tjay & Rahardja, 2013). Selain itu sampel yang juga digunakan dalam penelitian ini yaitu obat ofloxacin generik berlogo dan obat ofloxacin generik bermerek. Obat generik berlogo dan obat generik bermerek merupakan produk obat yang telah habis masa patennya dan diproduksi dengan menggunakan nama zat aktifnya atau nama yang ditetapkan oleh suatu perusahaan, yang membutuhkan standar mutu antara lain

berupa bioekivalensi dengan produk obat inovator sebagai produk pembanding (*reference product*) (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2004).

Penentuan Kurva Baku Ofloxacin

Hasil grafik pembacaan absorbansi larutan baku kerja ofloxacin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Kurva Baku Ofloxacin

Persamaan kurva baku yang diperoleh adalah $y = 0,0657x + 0,0043$ dengan nilai r sebesar 0,9999. Persamaan ini digunakan untuk menghitung kadar ofloxacin dalam cuplikan hasil disolusi dalam media disolusi dapar HCl pH 1,2. Pada pengukuran absorbansi larutan baku kerja, diperoleh pula koefisien korelasi (r) atau linieritas. Pengukuran linieritas bertujuan untuk membuktikan hubungan yang linier antara

konsentrasi zat sebenarnya (teoritis) dengan respon alat. Faktor yang mempengaruhi linieritas antara lain adalah ketelitian saat preparasi serta kemampuan alat mendeteksi zat yang diukur dengan tepat dan teliti. Linieritas yang baik ditunjukkan dengan harga koefisien korelasi (r) yang mendekati atau sama dengan nilai satu.

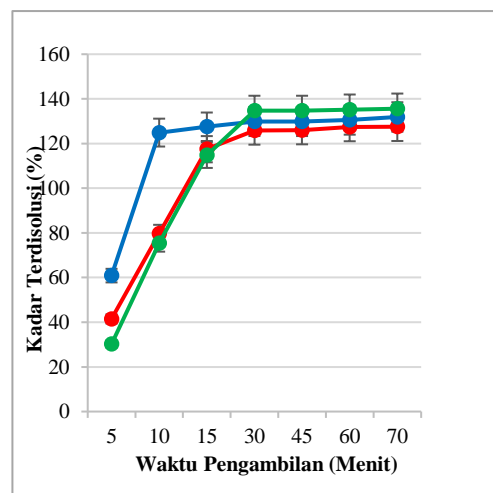
Uji Disolusi Terbanding

Media disolusi dapar HCl pH 1,2 dianalogikan sebagai cairan yang ada di lambung bagian bawah. Hal ini karena pada lambung bagian bawah memiliki pH antara 1 sampai 3. Hasil uji disolusi terbanding produk inovator, sampel A, dan B dalam dapar HCl pH 1,2 dapat dilihat pada Tabel 1.

Selanjutnya grafik profil disolusi terbanding produk inovator, sampel A, dan B dalam dapar HCl pH 1,2 dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 1. Hasil Uji Disolusi Terbanding Produk Inovator, Sampel A, dan B dalam Dapar HCl pH 1,2.

No	Waktu Pengambilan (Menit)	Kadar Terdisolusi Ofloxacin (%b/b ± SD)		
		Inovator	A	B
1	5	41,49 ± 4,60	60,87 ± 4,97	30,19 ± 0,76
2	10	79,64 ± 2,88	124,91 ± 2,01	75,37 ± 3,53
3	15	117,47 ± 3,30	127,52 ± 1,65	114,83 ± 3 ± 4,90
4	30	125,80 ± 2,32	129,87 ± 3,79	134,67 ± 2,93
5	45	125,96 ± 3,83	129,85 ± 3,66	134,68 ± 1,96
6	60	127,41 ± 1,47	130,51 ± 1,60	135,20 ± 1,61
7	70	127,53 ± 1,86	131,90 ± 0,39	135,61 ± 2,05



Gambar 2. Profil Disolusi Terbanding Produk Inovator, Sampel A, dan B dalam Dapar HCl pH 1,2.

Berdasarkan Gambar 2 dapat dilihat profil disolusi antara produk inovator,

sampel A dan B dalam dapar HCl pH 1,2. Pada menit ke-5 produk inovator dan kedua sampel memiliki disolusi yang berbeda. Dari grafik tersebut dapat dilihat juga perbedaan disolusi sampel A pada menit ke-5 sampai ke-15 berbeda signifikan dari disolusi sampel B dan produk inovator. Perbedaan disolusi pada sampel A ini diduga karena pengaruh formulasi dan metode pembuatan tablet sampel A, yang menyebabkan sampel A cepat terdisolusi pada menit ke-5 sampai ke-15. Hal ini dapat disimpulkan bahwa tablet sampel A lebih cepat terdisolusi di dalam dapar HCl pH 1,2 pada menit ke-5 sampai ke-15 dibandingkan dengan tablet sampel B dan produk inovator.

Semua sampel menunjukkan bahwa ofloxacin sudah larut lebih dari 80% sebelum menit ke-30. Sehingga dapat disimpulkan bahwa produk inovator, sampel A dan B yang diuji dalam dapar HCl pH 1,2 lolos uji disolusi berdasarkan United States Pharmacopeia Edisi 32 (2008). Kadar zat aktif yang telah terdisolusi dari tablet ofloxacin pada menit ke-30 untuk produk inovator, sampel A dan B pada menit ke-30 berturut-turut yaitu

$125,80 \pm 2,32\%$; $129,87 \pm 3,79\%$; dan $134,67 \pm 2,93\%$. Perbedaan nilai tersebut membuktikan bahwa formulasi dan proses pembuatan dapat mempengaruhi disolusi dan bioavailabilitas obat.

Ekivalensi produk inovator, sampel A dan B dianalisis dengan menghitung nilai *difference factor* (f1), *similarity factor* (f2), dan *dissolution efficiency* (DE). Perhitungan *difference factor* (f1) dan *similarity factor* (f2) dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. *Difference factor* (f1) dan *Similarity factor* (f2) sampel A dan B terhadap produk inovator dalam media disolusi HCl pH 1,2

Perbandingan dengan Inovator	f1	f2
A	12,09	35,78*
B	6,94	55,02

Dari data Tabel 2 dapat dilihat bahwa sampel A nilai f1 dan f2 berturut-turut yaitu 12,09 dan 35,78. Sedangkan sampel B nilai f1 dan f2 berturut-turut yaitu 6,94 dan 55,02. Berdasarkan perhitungan f1 dan f2, hanya sampel B masuk dalam persyaratan yang ditetapkan oleh Food and Drug Administration (1997) yaitu f1 berada pada rentang 0-15 dan f2 berada pada rentang 50-100. Hal ini

berarti sampel B memenuhi persyaratan, memiliki ekivalensi profil disolusi dengan produk inovator. Sedangkan sampel A yang tidak memenuhi persyaratan, profil disolusinya tidak ekivalen dengan produk inovator.

Selain penetapan *difference factor* (f1) dan *similarity factor* (f2), data juga dianalisis dengan perhitungan *dissolution efficiency* (DE). *Dissolution efficiency* (DE) menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama menggambarkan 100% obat terlarut dalam media. Hasil perhitungan DE₇₀ ofloxacin dalam media dapar HCl pH 1,2 dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. *Dissolution Efficiency* (DE₇₀) Sampel A, B, dan Produk Inovator.

Media Disolusi	Sampel	Rata – rata DE ₇₀ (%)	Nilai <i>p</i>	Ket. Terhadap Inovator
Dapar HCl pH 1,2	Inovator	87,22 ± 0,93	-	-
	A	90,87 ± 1,53	0,02	Ada perbedaan signifikan
	B	85,84 ± 0,21	0,18	Tidak ada perbedaan signifikan

Pengujian statistik menunjukkan bahwa hanya sampel B yang menunjukkan nilai signifikansi lebih dari 0,05 ($p=0,18$), artinya nilai DE₇₀ sampel B memiliki kemiripan dengan nilai DE₇₀ produk inovator. Sedangkan sampel A nilai signifikansinya kurang dari 0,05 ($p=0,02$) yang menunjukkan adanya perbedaan nilai DE₇₀ antara sampel A dengan produk inovator.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian uji disolusi terbanding dapat disimpulkan bahwa sampel yang memiliki ekivalensi profil disolusi terbanding yang dianalisis dengan parameter f1, f2, dan DE₇₀ terhadap inovator dalam media dapar HCl pH 1,2 yaitu sampel B (generik berlogo).

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2004. *Pedoman Uji Biokivalensi*. BPOM RI, Jakarta.
- , 2011. *Obat Wajib Bioekivalensi*. BPOM RI, Jakarta.
- Banakar, U. V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker Inc, New York.

- Block, J. H., & J. M. Beale. 2004. *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, 11th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Food and Drug Administration. 1997. *Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. FDA, United States.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Kemenkes RI, Jakarta.
- King, R. E. 1984. *Dispensing of Medication*, 9th Ed. Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*, 36th Ed. Pharmaceutical press: London.
- Tang, X., Y. Cui, & Y. Zhang. 2008. In Vitro and In Vivo Evaluation of Ofloxacin Sustained Release Pellets. *Int J Pharm.* **360** : 47-52.
- Tjay, T. H & K. Rahardja. 2013. *Obat-obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek sampingnya Edisi ke- VI Cetakan ke- 3*. Penerbit PT Elex Media Komputindo Kompas-Gramedia, Jakarta.
- United States Pharmacopeia. 2008. *United States Pharmacopeia 32-National Formulary 27*. United States Pharmacopeia Convention Inc., Rockville.