

PENELITIAN DISOLUSI DAN PENETAPAN KADAR ISOSORBID DINITRAT DALAM SEDIAAN GENERIK DAN SEDIAAN INOVATOR

S. Alegantina, Pudji Lastari, D. Mutiatikum*

Abstrak

Sediaan isosorbid dinitrat dalam bentuk tablet, selain dengan nama generik juga tersedia dengan nama dagang. Untuk memasyarakatkan obat generik berlogo (OGB) diperlukan informasi tentang mutu OGB tersebut guna meyakinkan bahwa mutu obat generik tidak lebih rendah dari mutu padanannya dengan nama dagang. Kondisi ekonomi pada masa krisis menjadikan harga obat sangat mahal sehingga informasi mutu OGB diharapkan akan meningkatkan penggunaan OGB oleh praktisi kesehatan dan masyarakat. Karena itu, diperlukan data laboratorium, antara lain profil disolusi, uji disolusi, dan penetapan kadar sediaan obat tersebut yang merupakan salah satu parameter mutu.

Untuk itu, telah dilakukan uji disolusi dan penetapan kadar sediaan generik dan sediaan dengan nama dagang (inovator) tablet isosorbid dinitrat 5 mg. Uji disolusi dan penetapan kadar dilakukan menggunakan metode yang tercantum dalam Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995. Pengambilan sampel dilakukan pada semua pabrik yang memproduksi obat generik berlogo dan satu pabrik inovator, dari tiap pabrik diambil 3 sampel.

Hasil uji disolusi tablet isosorbid dinitrat generik menunjukkan bahwa semua sampel mempunyai profil disolusi yang sama dengan tablet isosorbid dinitrat inovator. Kadar tablet isosorbid dinitrat generik dari 2 pabrik masing-masing 102,42% dan 99,86%. Sedangkan, kadar tablet isosorbid dinitrat inovator 99,73%. Itu berarti tidak ada beda nyata serta berada dalam batas yang dipersyaratkan Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995.

Kata Kunci : Disolusi, ISDN

Pendahuluan

Obat sebagai salah satu unsur penting dalam sistem pelayanan kesehatan, seiring perkembangan IPTEK telah berkembang dengan pesat, baik jenis maupun jumlahnya. Sediaan obat yang baik adalah memenuhi kriteria fisik yang baik dan menarik, aman dipakai, dan mempunyai efek farmakologis sesuai dengan pengobatan. Absorpsi dari beberapa sediaan tablet mungkin hanya lebih kurang 40% sedangkan sediaan tablet lainnya dapat mencapai hingga 75% atau bahkan lebih, sehingga menurut Goodman and Gilman dalam bukunya *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, dianjurkan agar dokter menggunakan sediaan yang sudah biasa mereka gunakan untuk pasien berdasarkan pengalaman kliniknya. Dengan demikian, uji disolusi sebagai uji invitro merupakan cara yang

yang sangat bermanfaat untuk mendeteksi adanya variasi dari *batch ke batch* di dalam formulasi suatu sediaan tablet. Demikian juga, variasi antara sediaan tablet dari pabrik yang satu dengan pabrik yang lainnya².

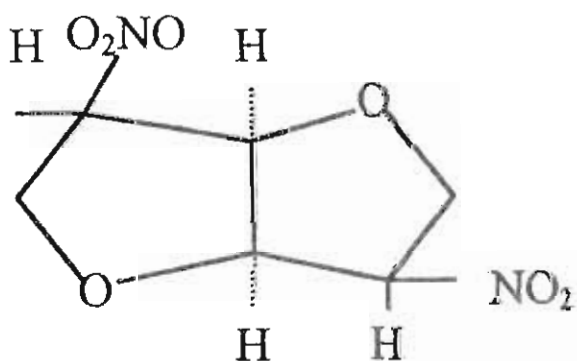
Uji disolusi ialah suatu metode fisika-kimia, digunakan dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat berdasarkan pengukuran parameter kecepatan pelepasan dan melarut zat berkhasiat dari sediaan¹. Uji disolusi sendiri merupakan salah satu parameter pengawasan mutu obat dari *batch ke batch* yang dapat dilakukan di industri farmasi dan laboratorium pengawasan mutu, karena laju disolusi mempunyai hubungan erat dengan aktivitas biologis obat dalam tubuh. Uji bioekivalensi merupakan cara yang paling tepat dalam menilai aktivitas obat di dalam tubuh. Akan tetapi, cara ini tidak dapat dipakai untuk pengawasan mutu obat

* Pusat Penelitian dan Pengembangan Farmasi dan Obat Tradisional

dari *batch* ke *batch* karena pengujiannya memerlukan waktu yang lama dan biaya yang mahal. Untuk menentukan memenuhi syarat atau tidaknya uji disolusi dari suatu sediaan dapat dilihat pada Tabel 1.

Isosorbid dinitrat adalah D-glucitol, 1,4:3,6 dianhydro-D-glucocitol dinitrate. Isosorbid dinitrat (ISDN) encer adalah campuran kering lebih kurang 25% isosorbid dinitrat dengan laktosa, manitol atau zat tambahan lain yang inert untuk keamanan penggunaan, berupa serbuk putih gading dan tidak berbau. Dan, itu dapat mengandung hingga 1% penstabil yang sesuai, seperti amonium fosfat dan mengandung tidak kurang dari 95 % dan tidak lebih dari 105 % $C_6H_8N_2O_8$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Sedikit larut dalam air (1 g ISDN larut dalam 900 ml H_2O) dan sangat mudah larut dalam pelarut organik seperti acetone, alkohol, dan eter².

Rumus Bangun



ISDN adalah obat untuk penanganan angina pectoris. Mekanisme kerja obat ini melalui pembentukan radikal bebas, nitrogen oksida menstimulasi guanilat siklase sehingga kadar siklik GMP dalam sel otot polos meningkat. Selanjutnya, siklik GMP menyebabkan defosforilasi miosin, sehingga terjadi relaksasi otot polos. ISDN dinitrat merupakan vasodilator yang dapat mempengaruhi kapasitas (*preload*) dan resistensi (*after load*) dari mekanisme kompensasi perifer akibat dari gagalnya jantung melaksanakan fungsinya^{3,4,5}.

Metodologi

Sampel terdiri atas tablet ISDN yang diambil dari semua pabrik yang memproduksi obat generik berlogo dan satu pabrik inovator dan dari tiap pabrik diambil 3 sampel (*batch*). Disolusi dan penetapan kadar tablet ISDN dilakukan menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, 1995. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat disolusi (Hansen Research SR 6) tipe 2 (metode pedal) dengan kecepatan putar 50 rpm dan media

disolusi aqua destilata sebanyak 900 ml. Dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 50% dan dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70% $C_6H_8N_2O_8$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Penetapan kadar dilakukan dengan menggunakan alat kromatografi cair kinerja tinggi (Water 484) dengan detektor uv 220 nm dengan kolom ukuran 300 x 3,90 mm dan dengan bahan pengisi L1. Laju aliran 1 ml per menit. Ini menggunakan fase gerak campuran air-dapar asetat dan metanol P (350:100:550) yang sudah disaring dan menggunakan baku internal larutan nitrogliserin lebih kurang 6,0 g (10%) dalam laktosa. Kemudian, dimasukkan ke dalam labu tentukur 200 ml, ditambahkan lebih kurang 120 ml metanol P, sonikasi selama 5 menit, dikocok selama 30 menit, diencerkan dengan metanol P sampai tanda. Biarkan laktosa yang tidak larut mengendap, saring, dan simpan filtrat dalam wadah tertutup rapat.

Larutan baku, ditimbang saksama lebih kurang 125 mg isosorbid dinitrat encer BPF1 yang baru dibuat. Kemudian, dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 ml dan tambahkan lebih kurang 30 ml fase gerak sampai tanda. Dipipet 10 ml dimasukkan ke dalam labu tentukur 25 ml, ditambah 4,0 ml larutan baku internal dan 4 ml larutan dapar asetat (1 dalam 10). Dibiarkan hingga suhu kamar, diencerkan dengan fase gerak sampai tanda, kemudian disaring melalui penyaring berpori 0,45 μ m. Larutan uji, ditimbang dan diserbukkan 20 tablet. Ditimbang saksama sejumlah serbuk setara dengan lebih kurang 12,5 mg ISDN, dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 ml, ditambah 30 ml fase gerak, kocok selama 30 menit, ditambah 8,0 ml larutan baku internal, biarkan hingga suhu kamar, ditambah 8 ml larutan dapar asetat dalam air (1 dalam 10), diencerkan dengan fase gerak sampai tanda, kemudian disaring melalui penyaring berpori 0,45 μ m. Cairan bening adalah larutan uji. Kemudian, suntikan secara terpisah sejumlah volume (20 l) larutan baku dan larutan uji ke dalam kromatograf ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respon puncak utama. Hitung jumlah dalam mg, $C_6H_8N_2O_8$, dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

$$\frac{50 C (Ru)}{(Rs)}$$

C adalah kadar isosorbid dinitrat BPF1 dalam mg per ml larutan baku; Ru dan Rs berturut-turut

adalah perbandingan respons puncak isosorbid dinitrat dan nitroglicerol dalam larutan uji dan larutan baku.

Hasil dan Pembahasan

Sediaan isosorbid dinitrat dalam bentuk tablet, selain generik juga tersedia dengan nama dagang. Untuk memasyarakatkan obat generik berlogo (OGB), diperlukan informasi tentang mutu OGB tersebut guna meyakinkan bahwa mutu obat generik tidak lebih rendah dari mutu padanannya dengan nama dagang. Kondisi ekonomi pada masa krisis menjadikan harga obat sangat mahal. Informasi mutu OGB, diharapkan akan meningkatkan penggunaan OGB oleh praktisi kesehatan dan masyarakat. Karena itu, diperlukan data laboratorium, antara lain profil disolusi, uji disolusi, dan penetapan kadar sediaan obat tersebut yang merupakan salah satu parameter mutu.

Dari hasil penetapan kadar zat berkhasiat tablet ISDN yang berasal dari pabrik K, L dan inovator yang dilakukan terhadap 3 *batch* dan masing-masing dilakukan 2 kali pengujian didapatkan hasil rata-rata seperti pada tabel.

Hasil penetapan kadar terbesar terdapat pada tablet ISDN generik K dan hasil penetapan kadar terkecil yang terdapat pada tablet ISDN inovator yang berarti bahwa generik kadarnya tidak selalu lebih rendah dibandingkan dengan inovator. Tetapi kesemuanya masih di dalam batas yang disyaratkan Farmakope Indonesia IV, yaitu 95% sampai 105%. Kromatogram dapat dilihat pada lampiran. Secara statistik, perbandingan kadar tablet ISDN generik K dan generik L memberikan hasil tidak berbeda bermakna dengan inovator.

Untuk hasil uji disolusi tablet ISDN generik K dan tablet ISDN inovator dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1
Kriteria Penerimaan Zat Aktif yang Larut dengan Disolusi

Tahap Uji	Jumlah Sediaan yang Diuji	Kriteria penerimaan
I	6	% zat aktif yang sudah larut dari tiap tablet tidak kurang dari $Q + 5\%$
II	6	Data dari 12 tablet sama dengan atau lebih besar dari Q , dan tidak ada satupun yang kurang dari $Q-15\%$
III	12	Rata-rata hasil dari 24 tablet sama dengan atau lebih besar dari Q , dan tidak lebih dari 2 tablet yang kurang dari $Q-15\%$ dan tidak ada satupun tabletpun yang kurang dari $Q-25\%$

Keterangan:

Q adalah % zat aktif yang harus sudah terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi yang dihitung terhadap kadar zat aktif dalam sediaan yang tertera pada etiket.

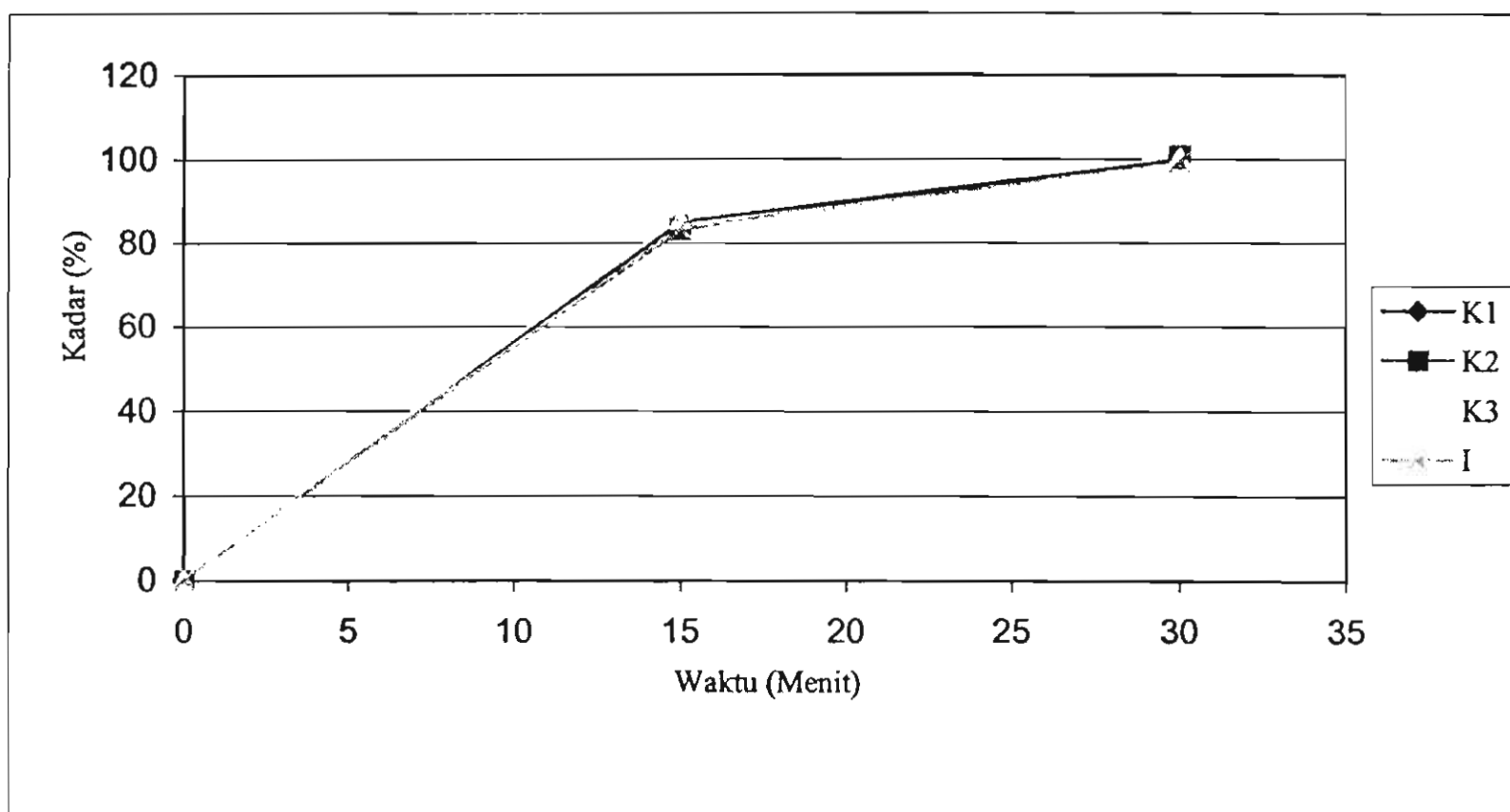
Tabel 2
Hasil Penetapan Kadar Zat Berkhasiat Tablet ISDN

No.	Nama produk	Kadar rata-rata (%)	Standar Deviasi
1.	Generik K	102,42	1,944
2.	Generik L	99,86	1,337
3.	Inovator (M)	99,73	1,216

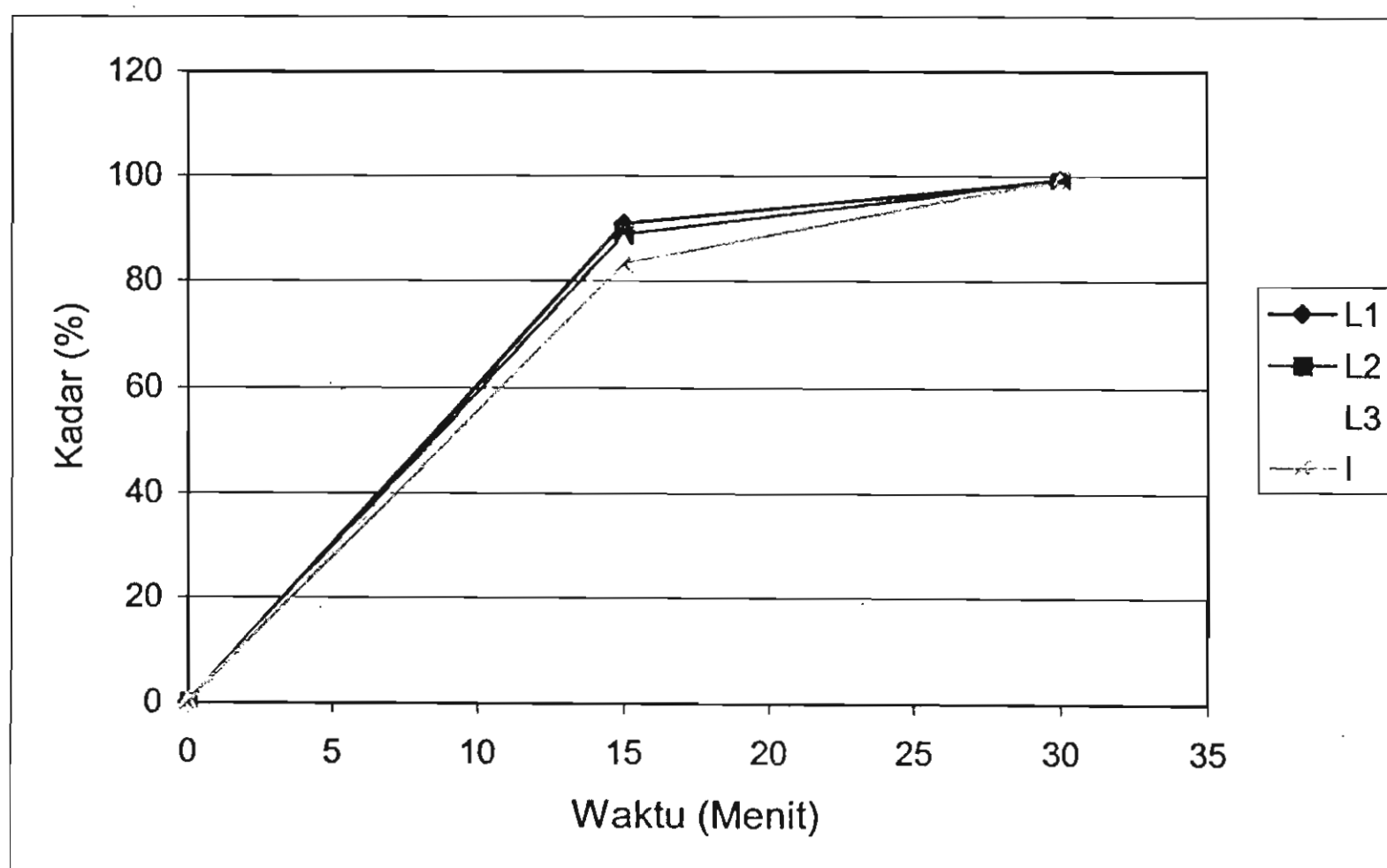
Tabel 3
Perbandingan Tablet ISDN Generik dengan Tablet Inovator

No.	Uraian	Nilai P	95% CI	Keterangan
1.	Generik K	0,17	-4,769 - 0,597	Tidak berbeda bermakna
2.	Generik L	0,867	-1,1771 - 1,517	Tidak berbeda bermakna

Gambar 1
Kurva Profil Disolusi Tablet ISDN Generik Pabrik K dan Tablet Inovator



Gambar 2
Kurva Profil Disolusi Tablet ISDN Generik Pabrik L dan Tablet Inovator



Pada penetapan kadar tablet isosorbid dinitrat (ISDN) generik L didapatkan hasil kadar ISDN tidak berbeda bermakna dengan kadar tablet inovator. Begitu juga dengan profil disolusinya, antara tablet ISDN generik dan tablet ISDN

inovator tidak berbeda. Penetapan kadar ISDN menurut Farmakope Indonesia IV, 1995 menggunakan baku internal larutan nitro gliserin (10% dalam laktosa). Berhubung ini tidak bisa mendapatkan baku internal tersebut, maka

penetapan kadar ISDN dalam penelitian ini tidak menggunakan baku internal.

Kesimpulan

1. Kadar zat berkhasiat tablet ISDN K dan L adalah 102,42%; 99,86% dan produk inovator 99,73%. Semuanya memenuhi syarat Farmakope Indonesia IV, yaitu sebesar 95%-105%. Berarti tablet ISDN generik mutunya sama dengan inovatornya .
2. Hasil rata-rata disolusi ISDN generik K dan L dalam waktu 15 menit ISDN terlarut adalah 84,70% dan 88,88% serta dalam waktu 30 menit adalah 100,52% dan 98,97%. Adapun produk inovator dalam waktu 15 menit ISDN terlarut adalah 83,40% serta dalam waktu 30 menit adalah 99,27%. Keseluruhan memenuhi syarat Farmakope

Saran

Pemasyarakatan obat generik berlogo hendaknya makin ditingkatkan karena harganya lebih murah dibandingkan dengan produk dengan nama dagang dan memenuhi persyaratan yang ditetapkan Farmakope.

Data laboratorium obat generik dapat disebarluaskan melalui brosur, baik oleh produsen

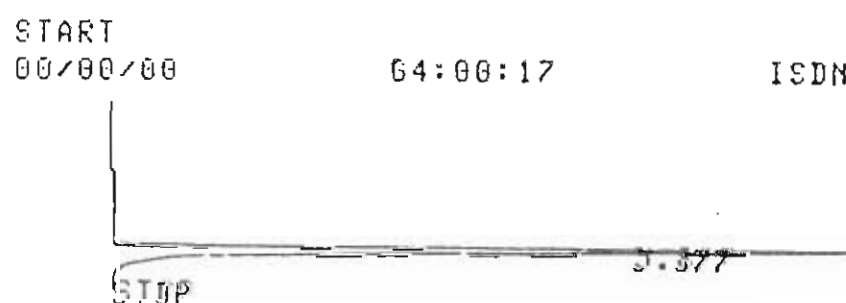
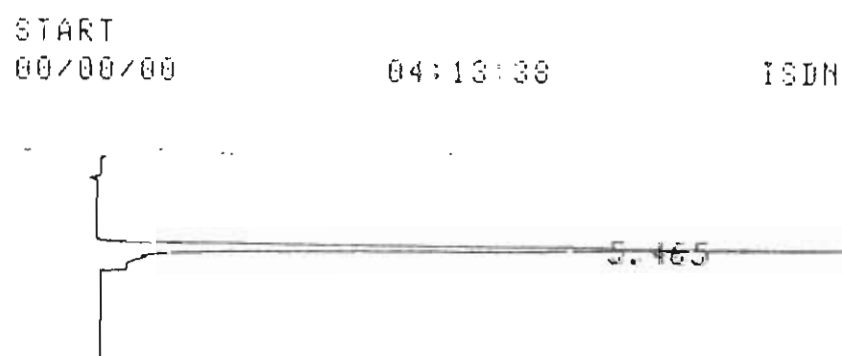
atau melalui buku panduan yang memuat hasil uji laboratorium obat generik

Daftar Pustaka

1. -----1996, *Kumpulan Makalah Pelatihan Regional Balai Pemeriksaan Obat dan Makanan Bandung*, Balai Pemeriksaan Obat dan Makanan Bandung
2. Stecher. P et al, 1968, *The Merck Index an Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, eight edition.
3. Martindale, 1977, *The Extra Pharmacopeia Twenty Seventh Edition*, The Pharmaceutical Press, London.
4. -----, 1995, *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*, Bagian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
5. Mutscher. E, 1991, *Dinamika Obat Edisi V*, ITB Bandung hal 474.
6. 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi iv, Jakarta.a
7. Isnawati. A, 1998. *Penelitian Uji Disolusi dan Penetapan Kadar Sediaan Generik Berlogo dan Sediaan Nama Dagang dari Alopurinol, Kotrimoksazol dan Metronidazol*, Puslitbang Farmasi Balitbangkes DepKes RI, Jakarta

Lampiran

Kromatogram Penetapan Kadar Baku ISDN



CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 98

FILE 1
METHOD 41

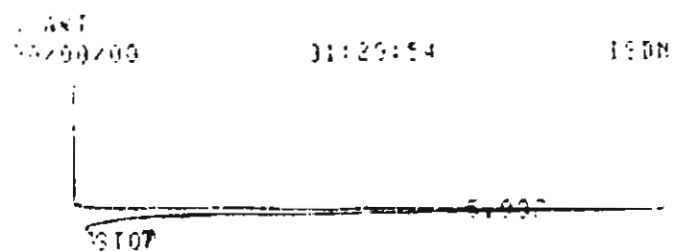
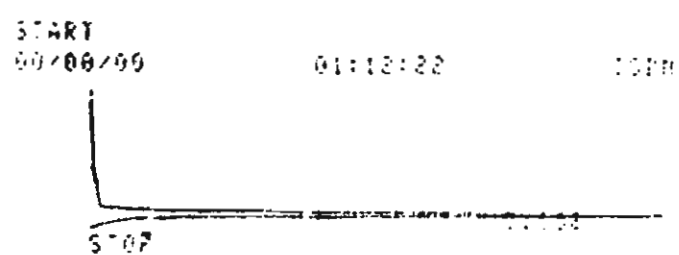
PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	5.465	36825			100	
TOTAL		36825			100	

CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 114

FILE 1
METHOD 41

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	5.977	36787			100	
TOTAL		36787			100	

Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Generik Pabrik K Batch 1



CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 127

FILE 1
METHOD 41

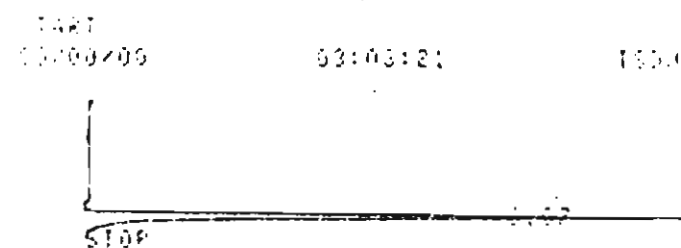
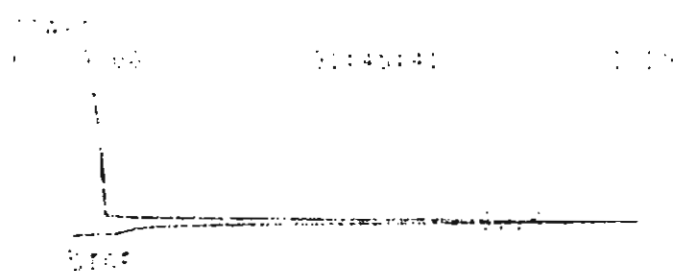
PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	5.838	38146			100	
TOTAL		38146			100	

CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 128

FILE 1
METHOD 41

PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	5.837	37446			100	
TOTAL		37446			100	

Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Generik Pabrik K Batch 2



CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 130

FILE 1
METHOD 41

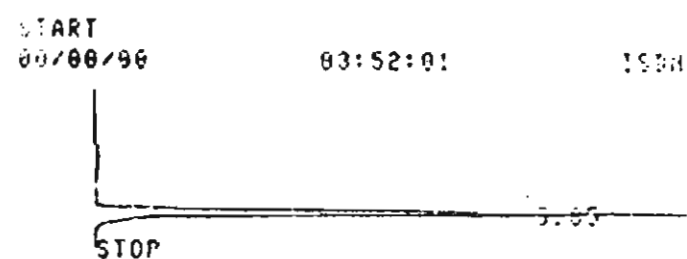
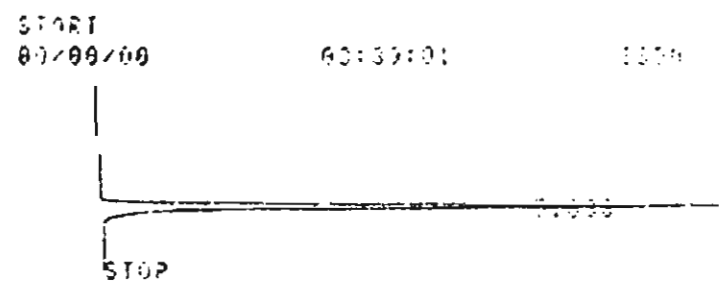
PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	6.115	38527			100	
TOTAL		38527			100	

CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 139

FILE 1
METHOD 41

PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	6.107	38244			100	
TOTAL		38244			100	

Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Generik Pabrik K Batch 3



CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 95

FILE 1
METHOD 41

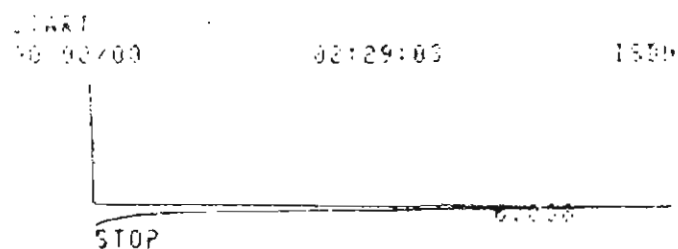
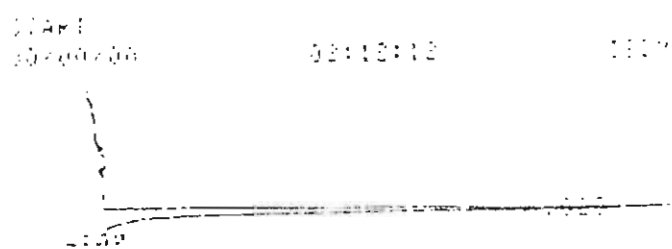
PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	5.838	37864			100	
TOTAL		37864			100	

CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 113

FILE 1
METHOD 41

PKNO	TIME	AREA	NK	IDNO	CONC	NAME
1	5.85	36746			100	
TOTAL		36746			100	

Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Generik Pabrik L Batch 1



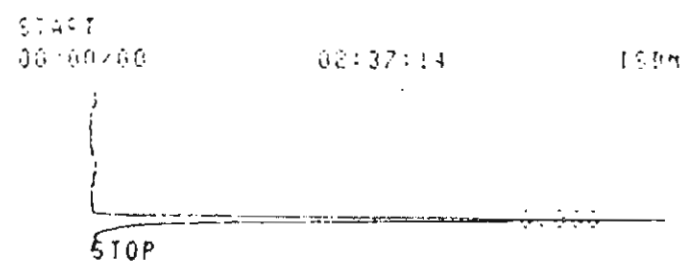
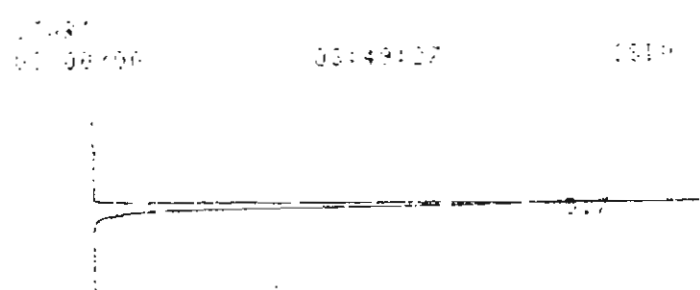
CHROMATOPAC C-R6A
 SAMPLE NO 0
 REPORT NO 135
 FILE METHOD 41

CHROMATOPAC C-R6A
 SAMPLE NO 0
 REPORT NO 135
 FILE METHOD 41

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	6.027	37260			100	
TOTAL		37260			100	

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	6.027	36859			100	
TOTAL		36859			100	

Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Generik Pabrik L Batch 2



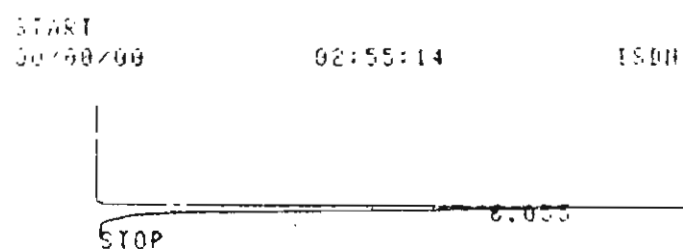
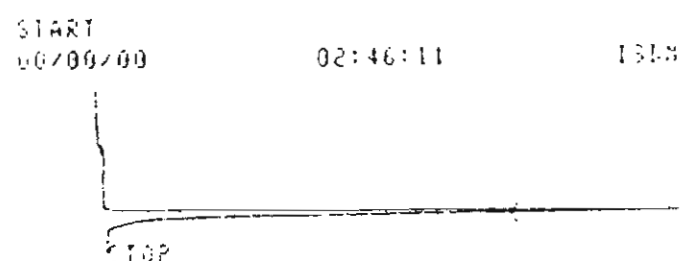
CHROMATOPAC C-R6A
 SAMPLE NO 0
 REPORT NO 96
 FILE METHOD 41

CHROMATOPAC C-R6A
 SAMPLE NO 0
 REPORT NO 136
 FILE METHOD 41

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	5.7	35849			100	
TOTAL		35849			100	

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	6.088	36888			100	
TOTAL		36888			100	

Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Generik Pabrik L Batch 3



CHROMATOPAC C-R6A
 SAMPLE NO 0
 REPORT NO 137
 FILE METHOD 41

CHROMATOPAC C-R6A
 SAMPLE NO 0
 REPORT NO 138
 FILE METHOD 41

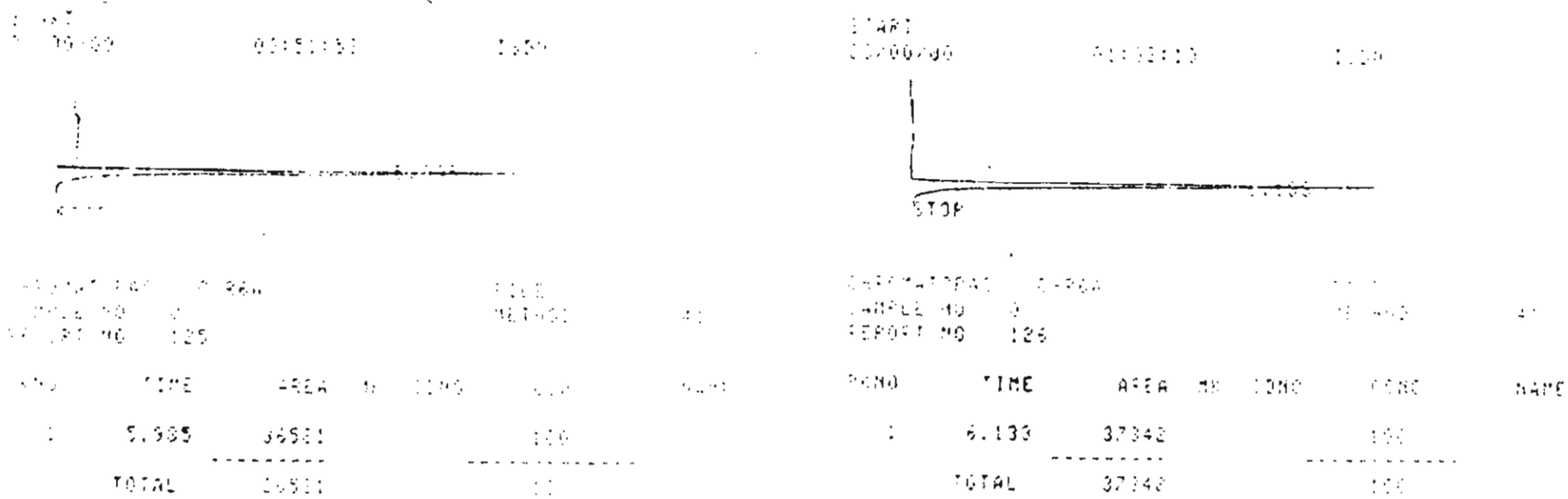
PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	6	36623			100	
TOTAL		36623			100	

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	6.055	37055			100	
TOTAL		37055			100	

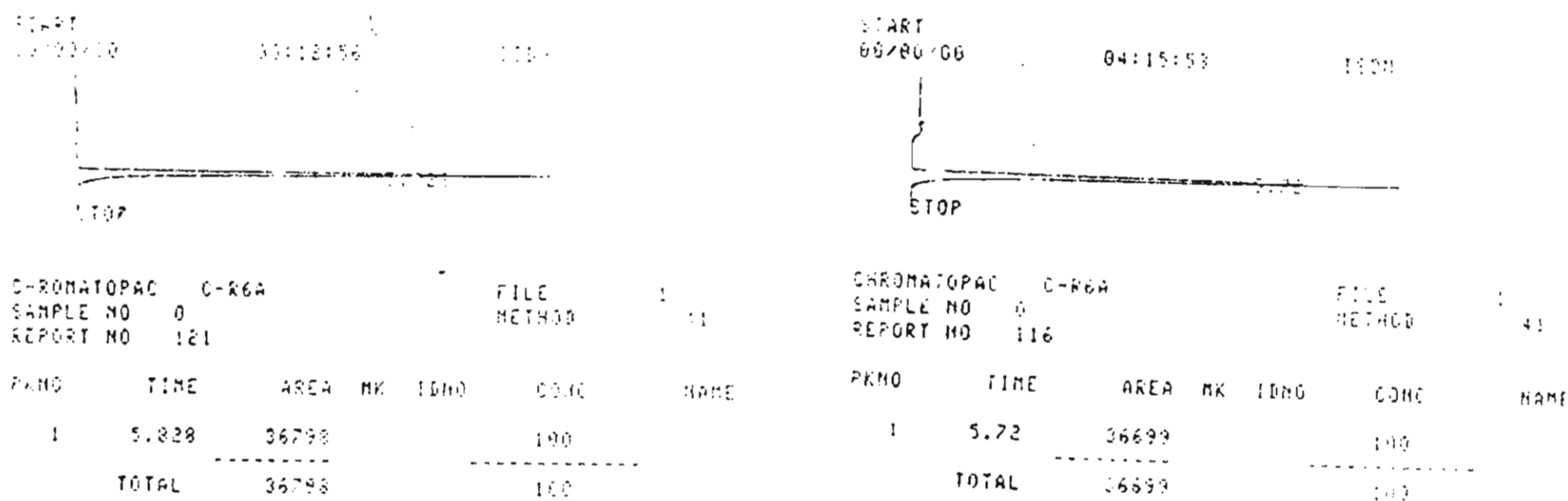
Bersambung ke halaman 62

Dari halaman 9
Penelitian Disolusi

Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Inovator Batch 1



Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Inovator Batch 2



Kromatogram Penetapan Kadar Tablet ISDN Inovator Batch 3

