

**PERBANDINGAN AVAILABILITAS *IN VITRO* TABLET
METRONIDAZOL PRODUK GENERIK DAN PRODUK DAGANG**

SKRIPSI



Oleh:

DIAH MUSTIKA RHOIHANA
K 100 030 189

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2008**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Metronidazol merupakan obat untuk infeksi anaerob dan profilaksis antiamoeba serta di indikasikan juga untuk artritis rematoid dan lupus eritematosus (Anonim, 1989). Dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), tergolong dalam kelas kedua yaitu obat dengan disolusi yang terbatas dan permeabilitas yang baik, di mana bioavailabilitasnya dikontrol oleh dosis formula dan tingkat pelepasan dari bahan obat (Shargel *et al*, 2005). Laju pelepasannya merupakan tahap yang paling menentukan kecepatan bioavailabilitas obat. Bioavailabilitas obat diterapkan untuk obat dalam sediaan padat, yang bertujuan untuk membandingkan bioavailabilitas obat dari bentuk sediaan yang sama yang dihasilkan oleh produk generik dan produk paten yang berbeda (Ansel *et al.*, 1999).

Obat generik adalah obat yang mengandung zat aktif sesuai nama generiknya. Obat generik berlogo adalah obat generik yang dijual memakai nama generik obat sebagai merek dagangnya, sedangkan obat generik bermerek adalah obat generik yang dijual dengan nama sesuai keinginan produsennya (Masarie, 2007). Penggunaan produk generik berlogo sangat dianjurkan oleh pemerintah. Produk Generik Berlogo (OGB) adalah obat yang ditargetkan pemerintah untuk meningkatkan keterjangkauan pelayanan kesehatan bagi masyarakat luas khususnya dalam hal daya beli obat (Puspitasari, 2006). Dalam penulisan resep,

pemerintah menggalakkan untuk mencantumkan nama generik karena harga produk generik lebih rendah daripada harga produk dagang (Anonim, 1989). Kondisi ekonomi pada masa krisis menjadikan harga obat sangat mahal sehingga informasi mutu OGB diharapkan akan meningkatkan penggunaan OGB oleh praktisi kesehatan dan masyarakat (Alegantina, 2003).

Sediaan metronidazol dalam bentuk tablet, selain dengan nama generik juga tersedia dengan nama dagang, untuk memasyarakatkan produk generik berlogo (OGB) diperlukan informasi tentang mutu OGB tersebut guna meyakinkan bahwa mutu produk generik tidak lebih rendah dari mutu padanannya dengan nama dagang. Oleh karena itu, diperlukan data laboratorium, antara lain: uji disolusi dan penetapan kadar sediaan obat (Alegantina, 2003).

Berdasarkan uraian tersebut dilakukan penelitian terhadap produk dagang dan generik untuk mengetahui ekivalensi *in vitro*, untuk itu dilakukan uji disolusi terbanding untuk produk generik dan produk dagang tablet metronidazol 500 mg.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana perbandingan availabilitas *in vitro* dan sifat fisik tablet metronidazol pada produk dagang dan generik?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui dan meneliti perbandingan availabilitas *in vitro* dan sifat fisik tablet metronidazol pada produk dagang dan generik.

D. Tinjauan Pustaka

1. Availabilitas

Tujuan availabilitas obat sesungguhnya antara lain agar suatu produk obat mampu memberikan suatu efek terapi optimal kepada pemakai obat (Masri, 1985). Availabilitas dilakukan baik terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui maupun yang belum disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) untuk dipasarkan. Formula baru dari bahan obat aktif atau bagian terapeutik sebelum dipasarkan harus disetujui oleh FDA. FDA dalam menyetujui suatu produk obat untuk dipasarkan harus yakin bahwa produk obat tersebut aman dan efektif sesuai label indikasi penggunaan. Selain itu, produk obat juga harus memenuhi seluruh standar yang digunakan dalam identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian. Untuk meyakinkan bahwa standar-standar tersebut telah dipenuhi, FDA menghendaki studi availabilitas dan bila perlu persyaratan ekuivalensi untuk semua produk (Shargel *et al*, 2005). Metode penilaian availabilitas menurut FDA meliputi :

- a. Bioavailabilitas *in vivo* dari suatu produk obat dilakukan jika laju dan jumlah absorpsi produk, sebagaimana dinyatakan oleh perbandingan parameter-parameter terukur (misal konsentrasi bahan obat aktif dalam darah, laju ekskresi urin dan efek farmakologik), tidak berbeda secara bermakna dengan bahan pembanding.
- b. Teknik analisis statistik yang dipakai hendaknya cukup peka untuk menemukan perbedaan laju dan jumlah absorpsi yang tidak disebabkan oleh adanya perbedaan subjek.

- c. Suatu produk obat yang berbeda dari bahan pembanding dalam hal laju absorpsi, tetapi tidak berbeda dalam jumlah absorpsi, dapat dianggap berada dalam sistematis jika perbedaan laju absorpsi disengaja dan dinyatakan dengan tepat dalam label dan atau laju absorpsi tidak mengganggu keamanan dan efektifitas produk obat (Shargel *et al.*, 2005).

Untuk produk-produk tertentu availabilitas dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro*. Studi disolusi obat memberikan indikasi yang sama dengan bioavailabilitas obat. Idealnya, disolusi obat *in vitro* berkorelasi dengan bioavailabilitas obat *in vivo* (Shargel *et al.*, 2005).

Availabilitas relatif adalah ketersediaan dalam sistemik produk obat dibandingkan terhadap suatu standar yang diketahui. Availabilitas suatu formula obat dibandingkan terhadap availabilitas formula standar, yang biasanya berupa suatu larutan dari obat murni (Shargel *et al.*, 2005). Sebagai produk standar dapat digunakan: 1) produk larutan oral 2) produk inovator/originator, yaitu produk yang dibuat oleh pabrik penemunya, yang dianggap mempunyai bioavailabilitas terbaik yang sudah teruji secara klinik dengan hasil terapi yang baik (biasanya ditentukan oleh lembaga resmi, misalnya FDA). Penelitian availabilitas relatif dapat diterapkan untuk:

- a. Memilih satu dari alternatif dua atau lebih bentuk sediaan yang sama dengan formulasi yang berbeda yang akan diproduksi oleh suatu pabrik, sehingga diketahui pengaruh komponen formulasi terhadap availabilitas.
- b. Memilih bentuk sediaan yang mempunyai availabilitas terbaik dari beberapa alternatif bentuk sediaan yang akan dikembangkan.

- c. Mengontrol variabilitas yang mungkin terjadi antar batch dari bentuk sediaan yang sama dari batch yang berlainan.
- d. Membandingkan secara komparatif produk pabrik mana yang mempunyai bioavailabilitas terbaik (Ringoringo, 1995).

Dipandang dari sudut kinerja produk obat, studi availabilitas merupakan penunjuk berhasil tidaknya suatu formulasi obat yang dilakukan pada saat *clinical trial* (suatu percobaan untuk membuktikan keamanan dan khasiat obat). Apabila dilakukan formulasi ulang terhadap produk obat tersebut atau dilakukan produksi obat yang setara secara generik yang mengandung zat aktif yang sama pada industri farmasi lain, maka harus memiliki penampilan availabilitas yang sesuai dengan obat pada saat *clinical trial* tersebut (Rahmat, 2004).

a. Pelepasan Obat

Pemikiran awal dilakukannya uji hancur tablet didasarkan pada kenyataan bahwa tablet itu pecah menjadi partikel-partikel kecil, sehingga daerah permukaan media pelarut menjadi lebih luas, dan akan berhubungan dengan tersedianya obat di dalam cairan tubuh. Namun sebenarnya uji hancur hanya menyatakan waktu yang diperlukan tablet untuk hancur di bawah kondisi yang ditetapkan. Uji ini tidak memberi jaminan bahwa partikel-partikel itu akan melepas bahan obat dalam larutan dengan kecepatan yang seharusnya. Pengujian kehancuran menggambarkan kriteria kualitas tablet terhadap ketersediaan hayati yang menawarkan persyaratan lebih baik untuk pelepasan obat. Oleh karena itu kecepatan kelarutan dari bahan aktif sering kali menggambarkan langkah penentu kecepatan untuk jalannya resorpsi, maka *dissolution-test* lebih nyata. Uji disolusi

menggambarkan seluruh sediaan obat atau hancurnya sediaan obat dalam cairan pengujian diinterpretasikan secara analisis dan dikembangkan bagi hampir seluruh tablet (Ansel *et al.*, 1999). Laju absorpsi dari obat-obat bersifat asam yang diabsorpsi dengan mudah dalam saluran pencernaan sering ditetapkan dengan laju larut obat dari tablet. Bila yang menjadi tujuan adalah untuk memperoleh kadar yang tinggi di dalam darah, maka cepatnya obat dan tablet melarut biasanya menjadi sangat menentukan. Laju larut dapat berhubungan langsung dengan efikasi (kemanjuran) dari tablet dan perbedaan bioavailabilitas dari berbagai formula (Lachman *et al.*, 1994).

Pelepasan obat dari formula tablet diperoleh dengan mengukur bioavailabilitas *in vivo*. Namun karena beberapa alasan, penggunaan *in vivo* menjadi sangat terbatas, yaitu: lamanya waktu yang diperlukan untuk merencanakan, melakukan, dan menginterpretasi; tingginya keterampilan yang diperlukan bagi pengkajian pada manusia; ketepatan yang rendah serta besarnya penyimpangan pengukuran; besarnya biaya yang diperlukan; pemakaian subjek manusia bagi penelitian yang “nonesensial”; dan keharusan menganggap adanya hubungan yang sempurna antara manusia yang sehat dan tidak sehat yang digunakan dalam uji. Akibatnya uji disolusi secara *in vitro* dipakai dan dikembangkan secara luas, dan secara tidak langsung dipakai sebagai pengukur availabilitas obat, terutama pada penentuan pendahuluan dari faktor-faktor formulasi dan berbagai metode pembuatan yang tampaknya akan mempengaruhi bioavailabilitas (Lachman *et al.*, 1994).

Pembebasan bahan obat dari sediaannya dapat ditentukan secara *in vitro*. Hal ini sering kali dilakukan dengan menggunakan alat yang diatur sedemikian rupa sehingga melalui kelarutan bahan obat dan pembebasannya (model melarut) dan hubungannya dengan proses distribusi dimungkinkan untuk memberikan informasi tentang proses resorpsinya (model resorpsi). Komposisi percobaan semacam ini memungkinkan perumusan suatu peraturan, meskipun agak banyak mengalami kesulitan dalam mengatur secara persis suatu *imitasi* proses alam. Oleh karena itu, cara ini lebih mudah dibuat melalui prinsip dasar pengkondisian yang dinormalkan. Yang lebih tepat adalah pengembangan metode *in vitro*, cara *in vitro* untuk sediaan obat jenis ini masih dinilai cocok mengingat pentingnya peranan sediaan obat peroral dalam terapi (Voigt, 1971).

Dua sasaran dalam mengembangkan uji disolusi *in vitro* yaitu untuk menunjukkan (1) pelepasan obat dari tablet kalau dapat mendekati 100 % dan (2) laju pelepasan seragam pada setiap *batch* dan harus sama dengan laju pelepasan dari *batch* yang telah dibuktikan berbioavailabilitas dan efektif secara klinis (Lachman *et al.*, 1994).

b. Ekivalensi

Ekivalensi dapat didefinisikan, tidak adanya perbedaan secara signifikan/bermakna pada *rate* dan *extent* zat aktif dari dua produk obat yang memiliki kesetaraan farmasetik (Rahmat, 2004). Industri obat yang telah memiliki data efektifitas obat melalui uji klinik dari suatu formulasi obat, maka industri obat lainnya yang ingin memasarkan obat yang sejenis haruslah melakukan suatu penetapan availabilitas yang dapat menunjukkan bahwa formulasinya memberikan

kadar puncak yang sama, kecepatan absorpsi yang sama, dan jumlah obat yang diabsorpsi yang sama dengan formulasi dari industri obat yang pertama. Jika ketiga kriteria di atas dipenuhi merupakan alasan untuk mengharapkan bahwa formulasi yang dikembangkan industri obat kedua akan memberikan efek terapeutik yang sama dengan produk obat pertama. Aplikasi konsep bioavailabilitas yang semacam ini disebut bioekivalensi (Ringoringo, 1995).

Ekivalensi merupakan suatu penentuan availabilitas relatif antara dua produk obat sehingga merupakan tampilan komparatif produk obat. Walaupun penentuan availabilitas dapat menunjukkan kualitas produk obat, akan tetapi ekivalensi merupakan tes komparatif yang formal antara produk generik dan produk dagang. Tes komparatif itu menggunakan kriteria khusus untuk menilai adanya perbedaan bermakna atau tidak. Bila ternyata tidak ada perbedaan bermakna, maka produk generik tersebut dinyatakan ekuivalen dengan produk dagang (Rahmat, 2004).

2. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Pemeriksaan mutu fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur.

a. Keseragaman Bobot Tablet

Keseragaman bobot tablet dapat menjadi indikator awal keseragaman kadar / kandungan aktif. Keseragaman bobot tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan (Tabel 1) yaitu dengan menimbang secara seksama 20 tablet, hitung bobot rata-rata tablet. Tablet ditimbang satu persatu, tidak satu tablet pun yang masing-masing bobotnya menyimpang dari

bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan tidak satu tablet pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom B. Bila tidak mencukupi dari 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan dari kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B (Anonim, 1995).

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg sampai dengan 150 mg	10 %	20 %
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5 %	15 %
lebih dari 300 mg	5 %	10 %

(Anonim, 1995).

Dalam beberapa kepustakaan disebutkan bahwa untuk mengevaluasi keseragaman bobot tablet dapat digunakan harga koefisien variasi (*CV / coefisien variation*). Dikatakan mempunyai keseragaman bobot yang baik jika harga CV kurang dari 5% (Sulaiman, 2007). Faktor-faktor yang mempengaruhi keseragaman bobot yaitu kondisi peralatan yang digunakan selama proses penabletan, seperti berubahnya pengaruh tekanan (Anonim, 1979).

b. Uji Kekerasan

Uji kekerasan tablet didefinisikan sebagai uji kekuatan tablet yang mencerminkan kekuatan tablet secara keseluruhan, yang diukur dengan memberi tekanan terhadap diameter tablet. Alat yang dapat digunakan untuk mengukur kekerasan tablet diantaranya *Monsanto tester*, *Pfizer tester*, dan *Strong Cobb hardness tester*. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan. Semakin besar tekanan yang diberikan saat penabletan akan meningkatkan kekerasan tablet. Pada umumnya tablet yang keras memiliki waktu hancur yang lama (lebih sukar hancur) dan disolusi yang rendah, namun tidak selamanya demikian. Pada umumnya dikatakan tablet yang baik mempunyai kekerasan antara 4-10 kg. hal ini tidak mutlak, artinya kekerasan tablet bisa lebih kecil dari 4 atau lebih tinggi dari 8 kg. Kekerasan tablet kurang dari 4 kg masih dapat diterima asalkan kerapuhannya tidak melebihi batas yang diterapkan. Tetapi biasanya tablet yang tidak keras akan memiliki kerapuhan yang tinggi dan lebih sukar penanganannya pada saat pengemasan, dan transportasi. Kekerasan tablet lebih besar dari 10 kg masih dapat diterima, asalkan masih memenuhi persyaratan waktu hancur/disintegrasi dan disolusi yang dipersyaratkan (Sulaiman, 2007).

c. Uji Kerapuhan

Kerapuhan merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan permukaan tablet dalam melawan berbagai perlakuan yang menyebabkan abrasi pada permukaan tablet. Kerapuhan dapat dievaluasi dengan menggunakan

friabilator (contoh Rosche friabilator). Tablet yang akan diuji sebanyak 20 tablet, terlebih dahulu dibebaskan dan ditimbang. Tablet tersebut selanjutnya dimasukkan ke dalam friabilator, dan diputar sebanyak 100 putaran (4 menit). Tablet tersebut selanjutnya ditimbang kembali, dan dihitung persentase kehilangan bobot sebelum dan sesudah perlakuan. Tablet dianggap baik bila kerapuhan tidak lebih dari 1%. Uji kerapuhan berhubungan dengan kehilangan bobot akibat abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Semakin besar persentase kerapuhan, maka semakin besar massa tablet yang hilang. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi konsentrasi / kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet. Tablet dengan konsentrasi zat aktif yang kecil (tablet dengan bobot kecil), adanya kehilangan massa akibat rapuh akan mempengaruhi kadar zat aktif yang masih terdapat dalam tablet (Sulaiman, 2007).

d. Uji Waktu Hancur

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan sejumlah tablet untuk hancur menjadi granul / partikel penyusunnya yang mampu melewati ayakan no.10 yang terdapat dibagian bawah alat uji. Alat yang digunakan adalah *disintegration tester*, yang berbentuk keranjang, mempunyai 6 tube plastik yang terbuka dibagian atas, sementara dibagian bawah dilapisi dengan ayakan / *screen* no.10 *mesh*. Tablet yang akan diuji (sebanyak 6 tablet) dimasukkan dalam tiap tube, ditutup dengan penutup dan dinaik-turunkan keranjang tersebut dalam medium air dengan suhu 37° C. Dalam monografi yang lain disebutkan mediumnya merupakan simulasi larutan gastrik (*gastric fluid*). Waktu hancur dihitung berdasarkan tablet yang paling terakhir hancur. Persyaratan waktu hancur untuk tablet tidak bersalut

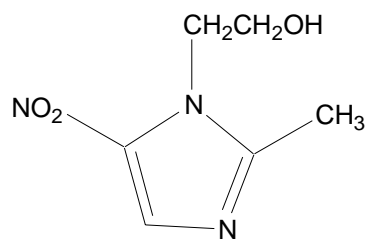
adalah kurang dari 15 menit, untuk tablet salut gula dan salut nonenterik kurang dari 30 menit, sementara untuk tablet salut enterik tidak boleh hancur dalam waktu 60 menit dalam medium asam, dan harus segera hancur dalam medium basa. Dalam *British Pharmacopoeia* (BP) dikatakan jika ada satu dua tablet tidak hancur, maka uji diulangi dengan menggunakan 12 tablet. Persyaratan untuk tablet tidak bersalut menurut BP adalah 15 menit, sementara untuk tablet bersalut sampai 2 jam masih diperbolehkan. Persyaratan waktu hancur untuk masing-masing monografi obat dapat dilihat pada beberapa Farmakope. Hasil uji waktu hancur yang baik tidak menjamin bahwa disolusi dan bioavailabilitas tablet juga akan baik, karena waktu hancur bukan suatu ukuran bioavailabilitas. Akan tetapi uji ini sangat penting, terutama sekali dalam proses produksi untuk kendali / kontrol variasi dari lot ke lot, sehingga dapat menjamin mutu tablet. Faktot-faktor yang mempengaruhi waktu hancur antara lain ; bahan tambahan yang digunakan, metode pembuatan tablet, jenis dan konsentrasi pelicin, tekanan mesin pada saat penabletan, sifat fisika kimia meliputi ukuran partikel dan struktur molekul menentukan kontak antara tablet dengan pelarutnya (Sulaiman, 2007).

e. Uji Disolusi Tablet

Uji ini dimaksudkan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera pada masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah. Jenis alat uji disolusi yang dipakai ada 2 tipe yaitu tipe dayung dan keranjang (Anonim, 1995). Dalam penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan tablet terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan,

proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan, merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan (Wagner, 1971). Faktor yang mempengaruhi disolusi tablet adalah luas permukaan obat, bentuk obat kristal atau amorf, dimana bentuk amorf lebih mudah larut dibandingkan dengan bentuk kristalnya, serta keadaan hidrasi dari suatu molekul organik lebih mudah larut daripada bentuk hidratnya (Ansel *et al.*, 1999).

3. Sediaan Metronidazol



Gambar 1. Struktur kimia metronidazol

Metronidazol (Gambar 1) dengan rumus molekul C₆H₉N₃O₃, digunakan untuk pencegahan dan pengobatan infeksi anaerobik dan infeksi ganda anaerobik dengan erotik, trikomoniasis, amubiasis, giardiasis dan lambliasis. Metronidazol mengandung tidak kurang dari 90,0 % dan tidak lebih dari 110,0 % C₆H₉N₃O₃, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan, berupa serbuk hablur, putih sampai kuning pucat, tidak berbau, stabil di udara, tetapi lebih gelap bila terpapar oleh cahaya, sukar larut dalam eter, agak sukar larut dalam air, dalam etanol dan dalam kloroform (Anonim, 1995). Laju pelarutan metronidazol kecil sehingga merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu terjadinya efek penentu kecepatan terhadap availabilitas obat (Shargel *et al.*, 2005).

4. Disolusi

Studi disolusi obat memberikan indikasi yang sama dengan bioavailabilitas obat. Idealnya, disolusi obat *in vitro* berkorelasi dengan bioavailabilitas obat *in vivo* (Shargel *et al.*, 2005).

a. Pengertian Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk kedalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Disolusi merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen (*bioequivalence*). Hubungan kecepatan disolusi *in vitro* dan bioavailabilitasnya dirumuskan dalam bentuk IVIVC (*in vitro – in vivo correlation*). Kinetika uji disolusi *in vitro* memberi informasi yang sangat penting untuk meramalkan availabilitas obat dan efek terapeutiknya secara *in vivo*. Persyaratan uji disolusi pertama sekali dicantumkan dalam NF XIII (1970) dan USP XVIII (1970) untuk satu macam kapsul dan 13 macam tablet. Persyaratan yang dimaksud disini bukan hanya persyaratan untuk nilai Q (jumlah obat yang terlarut dalam waktu yang ditentukan) saja, tetapi juga termasuk prosedur pengujian, medium disolusi dan peralatan serta persyaratan pengujiannya Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi tablet, diantaranya kecepatan pengadukan, temperatur pengujian, viskositas, pH, komposisi medium disolusi, dan ada atau tidaknya bahan pembasah (*wetting agent*) (Sulaiman, 2007).

Dalam sistem biologi pelarutan obat dalam media "*aqueous*" merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi sistemik. Laju pelarutan obat dengan

kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat. Absorpsi sistemik suatu obat dari saluran cerna atau tempat ekstrasvaskular lain tergantung pada dinding usus, kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi (Shargel *et al.*, 2005).

Laju disolusi adalah jumlah zat aktif dalam sediaan padat yang melarut pada satu satuan waktu tertentu dan pada kondisi standar (pelarut, suhu dan lain-lain). Fungsi uji disolusi untuk menentukan suatu formula baru sediaan padat yang sesuai dengan rencana yang akan dicapai, hal ini dilakukan:

- 1) Untuk mengevaluasi keseragaman antara lot dalam suatu produksi.
- 2) Untuk mengevaluasi suatu produk selama penyimpanan maupun peredarannya.
- 3) Untuk menentukan suatu formula baru sediaan padat yang sesuai dengan rencana yang akan dicapai (Shargel *et al.*, 2005).

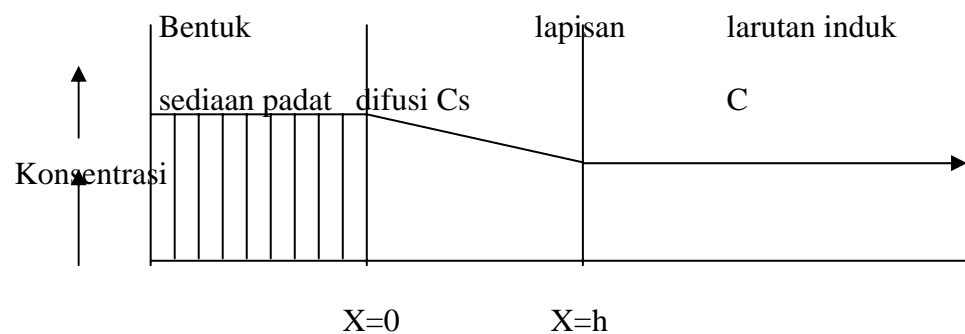
Komponen yang penting dalam melakukan perubahan disolusi adalah wadah, pengadukan, suhu, dan medium. Kecepatan pengadukan mempunyai hubungan dengan tetapan kecepatan disolusi, kenaikan suhu medium yang tinggi akan semakin banyak zat aktif terlarut. Suhu harus konstan yang biasanya pada suhu tubuh (37° C). Medium larutan hendaknya tidak jenuh obat, yang biasa dipakai adalah cairan lambung yang diencerkan, HCl 0,1 N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan, air dan cairan usus tiruan tergantung sifat-sifat lokasi obat akan larut. Ukuran dan bentuk wadah akan mempengaruhi laju dan tingkat kelarutan,

untuk mengamati pelarutan dari obat sangat tidak larut dalam air menggunakan wadah berkapasitas besar (Lachman *et al.*, 1994).

Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutannya seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu merupakan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat, sedangkan obat yang mempunyai kelarutan besar dalam air, laju pelarutannya cepat (Shargel *et al.*, 2005).

Noyes dan Whitney serta peneliti lain menggambarkan bahwa tahap disolusi meliputi proses pelarutan bahan obat pada partikel padat, terbentuknya larutan jenuh disekeliling partikel bahan obat. Larutan jenuh tersebut merupakan lapisan yang tetap “*stagnant layer*”.

Solut berdifusi dari daerah konsentrasi tinggi ke daerah konsentrasi rendah seperti terlihat pada Gambar 2 berikut :



Gambar 2. Disolusi partikel obat dalam suatu pelarut (Shargel *et al.*, 2005).

Lapisan difusi air (*aqueous diffusion layer*) atau lapisan cairan stagnan dengan ketebalan h ada pada permukaan zat padat yang sedang berdisolusi. Ketebalan h menyatakan lapisan pelarut stasioner di dalam molekul-molekul zat

terlarut berada dalam konsentrasi obat dalam lapisan “*stagnant layer*” diam (C_s) sampai konsentrasi obat di dalam pelarut (C) (Martin *et al.*, 1993).

b. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Laju Disolusi

1) Faktor Fisika yang Berpengaruh pada Uji Pelarutan *In Vitro*

a) Pengadukan, kondisi pengadukan akan sangat berpengaruh pada kecepatan disolusi yang dikontrol difusi dengan ketebalan lapisan difusi berbanding terbalik pada kecepatan putaran pengadukan. Kecepatan pengadukan mempunyai hubungan dengan tetapan kecepatan disolusi (Shargel *et al.*, 2005).

b) Suhu, umumnya semakin tinggi suhu medium akan semakin banyak zat aktif yang terlarut. Suhu medium dalam percobaan harus dikendalikan pada keadaan yang konstan umumnya dilakukan pada suhu 37°C, sesuai dengan suhu tubuh manusia. Adanya kenaikan suhu selain dapat meningkatkan gradien konsentrasi juga akan meningkatkan tetapan difusi, sehingga akan menaikkan kecepatan disolusi (Shargel *et al.*, 2005).

c) Medium Kelarutan, sifat medium larutan akan mempengaruhi uji pelarutan. Medium larutan hendaknya tidak jenuh obat. Medium yang terbaik merupakan persoalan tersendiri dalam penelitian. Beberapa peneliti telah menggunakan cairan lambung yang diencerkan, HCL 0,1 N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan, air dan cairan usus tiruan tergantung dari sifat produk obat dan lokasi dalam saluran pencernaan dan perkiraan obat yang akan terlarut (Shargel *et al.*, 2005).

d) Wadah, ukuran dan bentuk dapat mempengaruhi laju dan tingkat kelarutan. Untuk mengamati kemaknaan dari obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin perlu wadah berkapasitas besar (Shargel *et al.*, 2005).

2) Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat

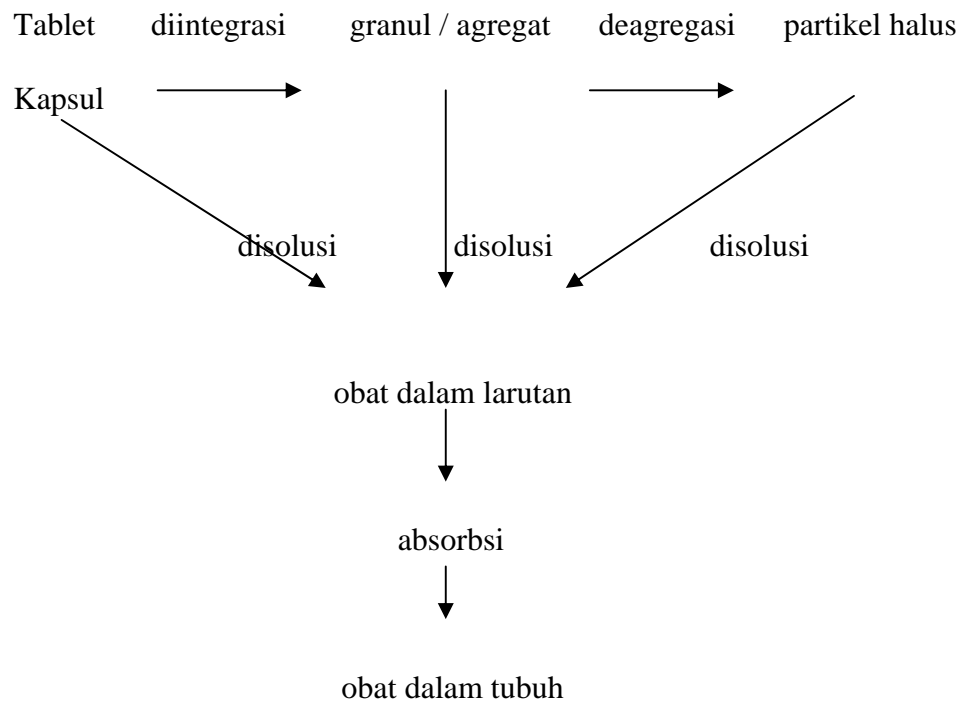
Sifat-sifat fisikokimia dari obat yang mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi dan kompleksasi serta ukuran partikel. Sifat-sifat fisikokimia lain seperti kekentalan serta keterbatasan atau berperan pada permasalahan yang umum pada disolusi dalam hal terbentuknya flokulasi, flotasi dan aglomerasi (Wagner, 1971).

3) Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan.

Formulasi sediaan berkaitan dengan bentuk sediaan, bahan pembantu dan cara pengolahan (*prossesing*). Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan bahan aktif yang terkandung didalamnya. Secara umum laju disolusi akan menurun menurut urutan sebagai berikut: suspensi, kapsul, tablet, dan tablet salut. Secara teoritis disolusi bermacam sediaan padat tidak selalu urutan dan masalahnya sama, karena di antara masing-masing bentuk sediaan padat tersebut akan ada perbedaan baik ditinjau dari segi teori maupun peralatan uji disolusi (Wagner, 1971).

c. Proses Disolusi

Bila suatu tablet atau sediaan obat dimasukkan ke dalam beker yang berisi air atau dimasukkan ke dalam saluran cerna (saluran gastrointestinal), obat tersebut mulai masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya. Kalau tablet tersebut tidak dilapisi polimer, matriks padat juga mengalami disintegrasi menjadi partikel-partikel yang halus. Disintegrasi, deagregasi, dan disolusi bisa berlangsung secara serentak dengan melepasnya suatu obat dari bentuk dimana obat tersebut diberikan (Gambar 3).



Gambar 3. Skema hubungan antara proses disolusi dan proses absorpsi sediaan obat padat (Martin *et al.*, 1993)

Disintegrasi merupakan proses obat melarut yang berada dalam bentuk larutan, harus segera diabsorpsi (terdapat dalam tubuh). Disintegrasi adalah pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil atau granul. Sedangkan granul atau partikel kecil menjadi partikel halus disebut deagregasi (Lachman *et al.*, 1994).

Efektifitas dari suatu tablet dalam melepas obatnya untuk absorpsi sistemik agaknya bergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan dan deagregasi dari granul-granul tersebut. Tetapi yang biasanya lebih penting adalah laju disolusi dari obat padat tersebut (Martin *et al.*, 1993).

d. Pengungkapan Hasil Uji Disolusi.

Pengungkapan uji disolusi dapat dilakukan dengan salah satu cara atau berbagai cara dibawah ini:

- 1) Jumlah atau konsentrasi zat aktif**, yaitu jumlah zat aktif yang melarutkan pada media pada waktu tertentu. Misalnya C_{15} artinya dalam waktu 15 menit zat aktif yang melarut dalam media sebanyak x % atau x mg/ml.
- 2) Waktu**, waktu yang diperlukan oleh sejumlah tertentu zat aktif terlarut dalam media disolusi. Misalnya t_{20} artinya waktu yang diperlukan agar 20% zat aktif melarut dalam media.
- 3) *Dissolution Efficiency (DE)*, *dissolution efficiency*** adalah luas daerah di bawah kurva disolusi dibagi dengan luas bujur sangkar yang menunjukkan 100 % zat terlarut pada waktu tertentu dikalikan 100 %.

E. Landasan Teori

Produk generik adalah obat yang khasiat/zat aktif yang terkandung di dalamnya sama persis seperti produk dagang dengan komposisi yang serupa. Produk dagang adalah produk obat yang namanya diberikan oleh pabrikannya. Produk generik metronidazol dalam hal daya jual obatnya tidak membutuhkan biaya promosi, sedangkan produk dagang metronidazol membutuhkan biaya promosi sehingga harga produk dagang jauh lebih mahal daripada produk generik. Produk generik ditargetkan sebagai program pemerintah untuk meningkatkan keterjangkauan pelayanan kesehatan bagi masyarakat luas khususnya dalam hal daya beli obat (Puspitasari, 2000).

Metronidazol berguna untuk pengobatan infeksi anaerob dan profilaksis antiamoeba serta diindikasikan juga untuk artritis rematoid dan lupus eritematosus (Anonim, 1989). Selain itu metronidazol menjadi lini pertama dalam pengobatan trikomoniasis (Andra, 2007).

Laju pelepasan obat metronidazol merupakan tahap yang paling menentukan kecepatan availabilitas obat. Availabilitas diterapkan untuk obat dalam bentuk sediaan padat, yang bertujuan untuk membandingkan availabilitas obat dari bentuk sediaan yang sama yang dihasilkan oleh produk generik dan produk dagang yang berbeda (Ansel *et al.*, 1999). Oleh karena itu diperlukan data laboratorium yaitu uji disolusi terbanding terhadap produk dagang dan produk generik untuk mengetahui ekivalensi *in vitro* tablet metronidazol 500 mg. Hal ini untuk membuktikan bahwa produk OGB mempunyai jumlah dan kecepatan pelepasan obat yang tidak jauh berbeda dengan produk dagang, sehingga dapat memberikan informasi mutu OGB dan diharapkan akan meningkatkan penggunaan OGB oleh praktisi kesehatan dan masyarakat.

F. Hipotesa

Berdasarkan landasan teori diatas, dapat dikemukakan suatu hipotesis bahwa beberapa sediaan tablet metronidazol yang diteliti akan menghasilkan profil disolusi yang berbeda-beda, tetapi produk generik mempunyai ekivalensi *in vitro* yang sama dengan produk dagangnya.