

**DISOLUSI TERBANDING TABLET NIFEDIPIN
MEREK DAGANG DAN GENERIK YANG BEREDAR DI PASARAN**



Oleh:

Nur Indah Sari

16102950A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2014

**DISOLUSI TERBANDING TABLET NIFEDIPIN
MEREK DAGANG DAN GENERIK YANG BEREDAR DI PASARAN**



SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Nur Indah Sari
16102950A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**DISOLUSI TERBANDING TABLET NIFEDIPIN
MEREK DAGANG DAN GENERIK YANG BEREDAR DI PASARAN**

oleh:

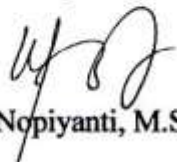
**Nama :Nur Indah Sari
NIM :16102950A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 19 Agustus 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan

(Dr. R.A Oetari, SU.,MM., M.Sc., Apt.)

Pembimbing



Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt

Pembimbing pendamping



Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt

Penguji:

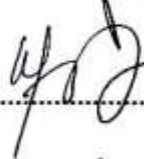
1. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt.

1.


2. Mardiyono, Drs., M.Si.

2.


3. Vivin Nopiyanti, M.Sc., Apt.

3.


4. Ilham Kuncahyo, M. Sc., Apt.

4.


PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah ini dan dapat disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, Agustus 2014

Nur Indah Sari

HALAMAN PERSEMBAHAN

Kepada :

Allah SWT atas kemudahan, pertolongan, dan memberikan kelancaran selama ini, hamba panjatkan puji syukur yang setinggi-tingginya.

Ibu dan ayah tersayang yang telah bekerja keras mencari nafkah dan selalu mendoakan saya demi kelancaran kuliah saya.

Mas Mardi, mbak Santi, Anggar, Larasati dan semua keluarga besar yang ada di Wonogiri yang memberikan semangat, bantuan dukungan dari segi moril dan materiil, terima kasih semuanya.

Hendra Pratama, terima kasih atas dukungan, motivasi, perhatian, dan kesabarannya dalam menghadapi sifat manja dan ketidakdewasaan saya, terima kasih juga buat keluarga besar dari Hendra Pratama, yang turut mendoakan dan selalu memberikan saya semangat.

Keluarga JOC Umi Sari, Pak Ari, Ryan, Uyik. Terima kasih untuk kalian yang memberi dukungan dengan rasa kekeluargaan yang begitu erat. Love you, my kins.

Untuk teman-teman teori II dan FSTOA community, terima kasih atas kerjasamanya selama ini. Kebahagiaan tersendiri untuk saya bisa mengenal kalian semua. You're amazing, pals.

Almamater ku Universitas Setia Budi, Bangsa, dan Negara.

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah puji syukur atas semua rahmat dan karunia Allah Subhana Wa Ta'ala yang telah memberi kekuatan lahir batin sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **DISOLUSI TERBANDING TABLET NIFEDIPIN MEREK DAGANG DAN GENERIK YANG BEREDAR DI PASARAN**. Skripsi ini disusun untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari segala bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak, maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd., selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Ibu Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Vivin Nopiyanti, M. Sc., Apt., selaku pembimbing utama dan Bapak Ilham Kunchahyo, M.Sc., Apt., selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan nasehat dan petunjuk dalam penyusunan skripsi ini.

4. Ibu Dewi Ekowati, M.Sc., Apt., dan Bapak Mardiyono, Drs., M.Si. yang telah menyediakan waktu untuk menguji dan memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah skripsi ini.
5. Segenap Dosen, Karyawan dan Staf Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, terutama Staf laboratorium 1 dan 13 yang telah banyak membantu bagi kelancaran pelaksanaan skripsi ini.
6. Ibu, bapak, mas Mardi, mbak Santi, Anggar, Larasati, bu Wiji dan semua keluarga di Wonogiri yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang selalu memberikan dukungan moril maupun materiil serta do'anya kepada penulis sehingga dapat memberikan semangat untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
7. Hendra Pratama, mamak, bapak, oyong, maksu, om Ari, mas Arfa, Rosi, Ruli, Akbar, Wahyu, Winda, Hadi dan semua keluarga Hendra di Sintang terima kasih telah mendukung, memotivasi, dan memberikan rasa kekeluargaan yang luar biasa.
8. Teman-teman keluarga JOC mbak sari, uyik, ryan, pak Ari, dan keluarga besar teori II dan FSTOA terima kasih atas kerja sama dan bantuannya selama ini, sangat senang bisa bertemu teman-teman seperti kalian.
9. Semua pihak yang telah membantu sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna. Penulis berharap segala saran dan kritik yang bersifat membangun, semoga skripsi ini bermanfaat bagi penulis khususnya dan

bagi pembaca pada umumnya serta untuk pengembangan ilmu farmasi dan pengobatan.

Surakarta, Agustus 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Obat Generik dan Obat Bermerek.....	5
1. Pengertian obat generik dan obat bermerek.....	5
2. Alasan obat generik murah.....	6
B. Bioavailabilitas.....	8
1. Pengertian bioavailabilitas	8
2. Kegunaan data bioavailabilitas	9
C. Ketersediaan Farmasetik	9
D. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	11
1. Uji kekerasan tablet.....	11
2. Uji kerapuhan tablet	11
3. Uji waktu hancur tablet	12

E. Disolusi	12
1. Pengertian disolusi	12
2. Pengertian laju disolusi	15
3. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif	17
4. Jenis uji disolusi	18
5. Kegunaan uji disolusi	19
6. Persyaratan uji disolusi terbanding.....	19
7. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi	20
8. Metode hasil pengungkapan hasil uji disolusi	21
9. Pendekatan perbandingan profil disolusi dengan model <i>independent</i>	22
F. Uraian Zat Aktif	23
G. Landasan Teori	24
H. Hipotesis.....	26
BAB III METODE PENELITIAN	27
A. Populasi dan Sampel	27
B. Variabel Penelitian	27
1. Identifikasi variabel utama.....	27
2. Klasifikasi variabel utama.....	28
3. Definisi operasional variabel utama.....	28
C. Bahan dan Alat.....	28
1. Bahan	28
2. Alat	29
D. Jalannya Penelitian.....	29
1. Pemilihan dan pengambilan sampel.....	29
2. Uji mutu fisik tablet	30
2.1. Uji kekerasan	30
2.2. Uji kerapuhan	30
2.3. Uji waktu hancur	30
2.4. Uji keseragaman kadar	31
3. Penetapan kurva kalibrasi nifedipin.....	31
3.1. Pembuatan larutan induk	31
3.2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	31
3.3. Penentuan <i>operating time</i>	32
3.4. Pembuatan kurva baku	32
4. Uji disolusi	32
E. Analisis Hasil	33
1. Pendekatan teoritis	33
2. Secara statistik.....	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	34
A. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	34
1. Kekerasan tablet	34
2. Kerapuhan	36

3. Waktu hancur	38
4. Keseragaman kadar	39
B. Penetapan Kurva Kalibrasi Tablet Nifedipin	41
1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.....	41
2. Penentuan <i>operating time</i>	42
3. Penentuan kurva baku nifedipin.....	43
C. Uji Disolusi	44
1. Parameter Q_{45}	47
2. Parameter <i>Dissolution Efficiency</i> (DE)	48
3. Parameter <i>similarity factor</i> (f_2)	51
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	 52
A. Kesimpulan	52
B. Saran.....	52
 DAFTAR PUSTAKA	 55
 LAMPIRAN.....	 58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Fase-fase melarut dari tablet	10
2. Bagan proses disolusi hingga respon klinis suatu zat aktif dari sediaan tablet atau kapsul.....	13
3. Disolusi obat dari matriks padat.....	15
4. Struktur kimia nifedipin	23
5. Spektra penentuan panjang gelombang maksimum nifedipin	42
6. Spektra penentuan <i>operating time</i> nifedipin	43
7. Hasil kurva baku nifedipin dalam HCl 0,1 N	44
8. Hasil uji disolusi tablet nifedipin	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Penerimaan hasil uji disolusi.....	21
2. Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet nifedipin	34
3. Hasil <i>Mann-Whitney test</i> kekerasan nifedipin	36
4. Hasil uji t (<i>LSD</i>) kerapuhan nifedipin	37
5. Hasil <i>Mann-Whitney test</i> waktu hancur nifedipin.....	39
6. Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan nifedipin	40
7. Hasil pemeriksaan Q_{45} tablet nifedipin.....	47
8. Hasil uji t (<i>LSD</i>) nilai Q_{45}	48
9. Hasil pemeriksaan DE_{60} tablet nifedipin	49
10. Hasil uji t (<i>LSD</i>) nilai DE_{60} tablet nifedipin	50
11. Hasil pemeriksaan <i>similarity factor</i> (f_2)	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Skema jalannya penelitian.....	58
2. Sertifikat analisis nifedipin	59
3. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet	60
4. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet	64
5. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet.....	67
6. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum nifedipin	71
7. Penentuan <i>operating time</i> nifedipin	72
8. Penentuan kurva baku nifedipin.....	73
9. Hasil pemeriksaan keseragaman kadar nifedipin.....	75
10. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi nifedipin.....	76
11. Hasil perhitungan Q_{45}	79
12. Hasil perhitungan DE_{60}	82
13. Hasil perhitungan nilai f_2 dan f_1	85
14. Foto alat	87

INTISARI

SARI, NUR INDAH. DISOLUSI TERBANDING TABLET NIFEDIPIN MEREK DAGANG DAN GENERIK YANG BEREDAR DI PASARAN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Nifedipin digunakan dalam pengobatan hipertensi. Ada dua jenis produk obat nifedipin yang beredar di pasaran, produk merek dagang dan produk generik, keduanya berbeda dalam formulasi dan metode fabrikasi. Nifedipin dikategorikan dalam obat kelas II menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), oleh karena itu diperlukan uji disolusi terbanding untuk memastikan kemiripan kualitas produk. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membandingkan mutu fisik serta kemiripan profil disolusi (f_2) antara nifedipin merek dagang dan nifedipin generik.

Penelitian ini menggunakan 5 tablet nifedipin terdiri dari dua jenis produk generik (OGA dan OGB) dan tiga jenis produk merek dagang (ODC, ODD, dan ODE). Uji disolusi dilakukan sesuai standard dalam *British Pharmacoeia*, menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung), kecepatan rotasi 50 rpm, dalam 900 mL HCl 0,1 N, dengan suhu $37 \pm 0,5$ °C. Penentuan kadar terdisolusi tablet nifedipin menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 238 nm. Parameter yang diamati adalah nilai Q_{45} , DE_{60} dan faktor kemiripan (f_2).

Berdasarkan hasil penelitian mutu fisik dan profil disolusi tablet nifedipin merek dagang dan generik memenuhi persyaratan standard kontrol kualitas tablet yang baik, sedangkan untuk nilai faktor kemiripan (f_2) untuk semua produk menunjukkan ekuivalensi yang baik, dalam *range* 50 - 100.

Kata kunci : Nifedipin, Disolusi, BCS II, Faktor kemiripan (f_2)

ABSTRACT

SARI, NUR INDAH. COMPARATIVE DISSOLUTION OF BRANDED AND GENERIC PRODUCTS OF NIFEDIPINE TABLETS HAVE BEEN MARKETED, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Nifedipin is used in the medicinal treatment of hypertension. There're two kinds of nifedipine have been marketed, branded products and generic products, both of them have difference in formulation and fabrication. Nifedipine is included in drug class II according to the *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), so it is necessary to do comparative dissolution test to ensure similarity of the quality products. This study was aimed to know and compare the physical quality and the similarity of dissolution profile (f_2) between branded and generic products of nifedipine.

This study was used 5 tablets of nifedipine consist of two kinds of generic products and three kinds of branded products. Dissolution tests was conducted according to the *British Pharmacoeia*, used dissolution tester type 2 (paddle method), the speed of rotation is 50 rpm, in 900 mL HCl 0,1 N medium at $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Determination of nifedipine tablets dissolution used a UV-Vis spectrophotometer in 238 nm. Parameter were observated are Q_{45} value, DE_{60} , and the similarity factor (f_2).

Based on the results of physical quality and dissolution profiles, nifedipine tablets of branded and generic products comply the requirements of good tablets in quality control, while the value of similarity factor (f_2) for all of the products showed good equivalence, in range 50-100.

Keywords : Nifedipine, Dissolution, BCS II, Similarity factor (f_2).

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Menurut SK Menteri Kesehatan R.I. No.125/Kab/B.VII/71 tanggal 9 juni 1971, yang dimaksud dengan obat adalah suatu bahan atau paduan bahan-bahan untuk digunakan dalam menetapkan diagnosis, mencegah, mengurangi, menghilangkan, dan menyembuhkan penyakit, luka, atau kelainan badaniah dan rohaniah pada manusia atau hewan, serta dapat memperelok badan atau bagian badan manusia (Anonim 2009).

Obat berperan sangat penting dalam pelayanan kesehatan. Penanganan dan pencegahan berbagai penyakit tidak dapat dilepaskan dari tindakan terapi dengan obat atau farmakoterapi (Anonim 2008).

Obat secara internasional hanya dibagi menjadi dua yaitu obat paten dan obat generik. Obat paten atau inovator adalah obat yang baru ditemukan berdasarkan riset dan memiliki masa paten yang tergantung dari jenis obatnya. Menurut UU No. 14 Tahun 2001 masa berlaku paten di Indonesia adalah 20 tahun (pasal 8 ayat 1) dan bisa juga 10 tahun (pasal 9). Obat paten boleh ditiru, diproduksi, dan dipasarkan oleh perusahaan lain setelah masa patennya habis. Obat tiruan itu dinamakan obat generik atau obat *copy*. Obat paten yang habis masa patennya juga berubah status menjadi obat generik (Idris 2010).

Banyak sekali beredar berbagai jenis obat, baik itu obat merek dagang maupun obat generik. Obat yang beredar di pasaran umumnya berdasarkan atas

nama dagang yang dipakai oleh masing-masing produsennya. Setiap produsen jelas akan melakukan promosi untuk masing-masing produknya, maka harga obat dengan nama dagang umumnya lebih mahal (Anonim 2008).

Mendengar obat generik, umumnya orang akan langsung mengasumsikannya sebagai obat kelas dua. Penggunaan obat generik untuk terapi suatu penyakit sering dipertanyakan dalam hal mutu. Hal ini disebabkan harga obat generik relatif lebih murah sekitar 24-67 % dibandingkan dengan harga obat dagang (Hosiana *et al.* 2000).

Mutu dijadikan dasar acuan untuk menetapkan kebenaran khasiat (*efficacy*) dan keamanan (*safety*) (Harianto *et al.* 2006). Bioekuivalensi sediaan generik dan sediaan paten digunakan untuk mengetahui perbandingan kualitas obat antara dua sediaan tersebut dengan mengukur masing-masing bioavailabilitasnya. Perbandingan bioavailabilitas (ketersediaan hayati) ini disebut bioekuivalensi (kesetaraan biologi) obat. Dasar untuk menentukan bioavailabilitas suatu obat adalah dengan menentukan profil disolusinya (Sunoko & Henna Rya 2004). Kontrol kualitas terhadap obat generik sangat penting untuk membantu kesejahteraan masyarakat khususnya dalam bidang kesehatan. Kontrol kualitas terhadap sediaan generik dapat dilakukan dengan uji disolusi terbanding.

Uji disolusi adalah suatu metode fisika kimia yang penting sebagai parameter dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat berdasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan melarut zat aktif dari sediaanannya (Hosiana *et al.* 2000). Pengujian disolusi terbanding dilakukan untuk membuktikan bahwa mutu tablet generik tidak mempunyai perbedaan yang

bermakna dengan mutu tablet non generik, sehingga mendorong keberhasilan penggunaan obat generik dalam pelayanan kesehatan.

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), nifedipin termasuk kelas II atau obat dengan kelarutan rendah, tetapi memiliki permeabilitas tinggi. Nifedipin praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam aseton dan kloroform, kurang larut dalam etanol (Ditjen POM, 1995). Nifedipin termasuk derivat dihidropiridin, yang merupakan kelompok dari antagonis kalsium (*calcium entry blockers*). Berkhasiat dalam pencegahan dan pengobatan angina pectoris dan pengobatan hipertensi. Obat ini bekerja dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam sel-sel otot jantung dan sel-sel otot polos dinding arteri. Nifedipin diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna (90%) dalam lambung, $\pm 95\%$ terikat oleh protein plasma (Siswandono 1995).

Uji disolusi secara *in vitro* dipakai dan dikembangkan secara luas dan secara tidak langsung digunakan sebagai pengukur availabilitas obat, terutama pada penentuan pendahuluan dari faktor-faktor formulasi dan sebagai metode pembuatan yang akan mempengaruhi bioavailabilitas (Banker & Anderson 1994).

B. Perumusan Masalah

Dari latar belakang di atas maka dapat dirumuskan beberapa masalah, yaitu :

1. Bagaimanakah mutu fisik dan profil disolusi tablet nifedipin generik dan tablet nifedipin merek dagang ?

2. Apakah ada perbedaan profil disolusi tablet nifedipin generik dan tablet nifedipin merek dagang ?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui mutu fisik dan disolusi tablet nifedipin generik dan tablet nifedipin merek dagang.
2. Membandingkan profil disolusi tablet nifedipin generik dan tablet nifedipin merek dagang.

D. Manfaat Penelitian

Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa obat generik memiliki mutu dan kualitas yang sama dengan obat merek dagang. Mengingat obat merupakan komponen terbesar dalam pelayanan kesehatan, diharapkan dengan peningkatan pemanfaatan obat generik akan memperluas akses terhadap pelayanan kesehatan terutama bagi masyarakat dengan penghasilan rendah.