

**DISOLUSI TERBANDING TABLET KETOKONAZOL MERK
DAGANG DAN GENERIK**



Oleh :

**Desi Handayani
15092668 A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013**

**DISOLUSI TERBANDING TABLET KETOKONAZOL MERK
DAGANG DAN GENERIK**



Oleh :

Desi Handayani
15092668 A

FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2013

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

**DISOLUSI TERBANDING TABLET KETOKONAZOL MERK
DAGANG DAN GENERIK**

Oleh :

Desi Handayani
15092668 A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 13 Juni 2013

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,

(Prof. Dr. R. A Oetari, SU., MM., Apt)







Pembimbing

(Dr. T.N. Saifullah S., M.Si., Apt)

Pembimbing Pendamping

(Siti Aisyah S Farm., Apt)

Penguji :

- | | | |
|--------------------------------------|---------|---|
| 1. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt | 1. |  |
| 2. Dra. Lina Susanti, M.Si. | 2. |  |
| 3. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt | 3. |  |
| 4. Dr. T.N. Saifullah S., M.Si., 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 yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan 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, Juni 2013

Tanda tangan

Desi Handayani

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah *rabbi'l'alam*, puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah membimbing, melimpahkan karunia, taufik dan hidayahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Disolusi Terbanding Tablet Ketokonazol Merk Dagang dan Generik” dengan baik dan lancar.

Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.F) di Fakultas Farmasi Universitas Setia budi. Secara umum, skripsi ini diharapkan dapat digunakan sebagai landasan penelitian selanjutnya. Pelaksanaan dan penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Winarso Suryolegowo, SH., M.Pd, selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A Oetari, SU., Apt, selaku Dekan Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dr. TN Saifullah S., M.Si., Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberi bimbingan, pengarahan, dan motivasi selama pelaksanaan dan penyusunan skripsi ini, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Siti Aisyah S Farm., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah memberi bimbingan, pengarahan, dan motivasi selama pelaksanaan dan penyusunan skripsi ini, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

5. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt, Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt dan Dra. Lina Susanti, M.Si. sebagai tim penguji yang telah meluangkan waktu sehingga pengujian skripsi bisa terlaksana dengan baik.
6. Bapak dan ibu dosen serta staf karyawan Universitas Setia Budi yang telah memberikan informasi dan bantuan kepada penulis.
7. Pihak PT Ifars *Pharmaceutical Laboratories* yang telah memberikan bantuan bahan untuk skripsi ini.
8. Bapak, Ibu, kakak dan adikku yang selalu mendoakan, memberi semangat, perhatian, dan dorongan dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Teman-temanku Erna, Dwik, Acil, Chaterina, Cha2, Bebi, Christin, Endang, Dara yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, atas bantuan dan saran-sarannya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari sepenuhnya skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga tidak menutup kemungkinan penulis untuk menerima saran dan kritik yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap dengan tulus dan kerendahan hati, karya ini dapat bermanfaat dalam ilmu kefarmasian.

Surakarta, Juni 2013

Tanda tangan

Desi Handayani

HALAMAN PERSEMBAHAN

“Jangan kau sesali sebuah kegagalan, tetapi bangkitlah dari kegagalan itu untuk meraih keberhasilan yang lebih dari apa yang kau impikan sebelumnya”

“Salah satu cara menyiasati belenggu ketidakmungkinan adalah dengan merasa yakin, memiliki tujuan yang gigih, berani, serta istiqomah dalam menggapai sesuatu yang dikaruniai Allah SWT”

Persembahan :

Bapak dan Ibu sebagai tanda bakti dan kasih dari ananda

Kakak dan adikku tersayang

Sahabatku Sasa, Rina, Nur, Dwik, Erna, Acil yang selalu ada buatku

Teman-temanku Chaterina, Beby, Christina, Cha2, Endang, Dian, Bangkit, Dara yang telah memberi warna dalam hidupku

Teori 1 angkatan '09 dan FSTOA community angkatan '09

Almamater, bangsa dan negara

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR RUMUS	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Obat Generik dan Obat Bermerk.....	5
1. Pengertian obat generik dan obat bermerk	5
2. Alasan obat generik murah	7
B. Bioavailabilitas.....	8
1. Pengertian bioavailabilitas.....	8
2. Kegunaan data bioavailabilitas.....	9
C. Ketersediaan Farmasetik	9
D. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	10

1. Keseragaman ukuran tablet	10
2. Keseragaman bobot tablet	11
3. Kekerasan tablet	12
4. Kerapuhan tablet.....	13
5. Waktu hancur tablet.....	13
E. Uji Disolusi	14
1. Pengertian disolusi.....	14
2. Pengertian laju disolusi.....	16
3. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif.....	17
4. Jenis uji disolusi.....	18
5. Kegunaan uji disolusi	19
6. Persyaratan uji disolusi terbanding.....	20
7. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi.....	20
8. Metode pengungkapan hasil uji disolusi	21
9. Pendekatan perbandingan profil disolusi.....	22
F. Uraian zat aktif.....	25
G. Landasan Teori.....	26
H. Hipotesis.....	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
A. Populasi dan Sampel	28
B. Variabel Penelitian	28
1. Identifikasi variabel utama	28
2. Klasifikasi variabel utama	28
3. Definisi operasional variabel utama	29
C. Bahan dan Alat.....	29
1. Bahan	29
2. Alat	30
D. Jalannya Penelitian.....	30
1. Pemilihan dan pengambilan sampel	30
2. Uji mutu fisik tablet.....	31
2.1. Uji keseragaman ukuran	31
2.2. Uji keseragaman bobot	31
2.3. Uji kekerasan	31
2.4. Uji kerapuhan	31
2.5. Uji waktu hancur	31
3. Penetapan kandungan tablet ketokonazol.....	32
3.1. Pembuatan larutan induk	32
3.2. Penentuan <i>operating time</i>	32
3.3. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	32
3.4. Pembuatan kurva baku.....	32
3.5. Uji keseragaman kadar	33
4. Uji disolusi.....	33
E. Analisis Hasil	34

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
A. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	35
1. Keseragaman ukuran tablet	35
2. Keseragaman bobot tablet	36
3. Kekerasan tablet	38
4. Kerapuhan tablet.....	40
5. Waktu hancur tablet.....	41
B. Penetapan Kandungan Tablet Ketokonazol	43
1. Penentuan <i>operating time</i>	43
2. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.....	44
3. Penentuan kurva baku ketokonazol.....	45
4. Uji keseragaman kadar ketokonazol dalam tablet.....	46
C. Uji Disolusi	47
1. Parameter Q_{30}	50
2. Parameter <i>Dissolution efficiency</i> (DE)	51
3. Parameter <i>Similarity factor</i> (F_2)	52
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	 54
A. Kesimpulan	54
B. Saran.....	54
 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.....	15
3. Disolusi obat dari matriks padat.....	16
4. Rumus bangun ketokonazol	25
5. Grafik <i>operating time</i> ketokonazol dalam HCl 0,1 N.....	43
6. Grafik penentuan panjang gelombang maksimum ketokonazol dalam HCl 0,1 N	44
7. Kurva baku ketokonazol dalam HCl 0,1N	46
8. Grafik % pelepasan ketokonazol terhadap waktu	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet.....	12
2. Penerimaan hasil uji disolusi.....	21
3. Hasil uji mutu fisik tablet ketokonazol	35
4. Hasil uji t (LSD) kekerasan tablet ketokonazol	39
5. Hasil uji t (LSD) kerapuhan tablet ketokonazol.....	41
6. Hasil uji t (LSD) waktu hancur tablet ketokonazol.....	42
7. Keseragaman kadar tablet ketokonazol.....	47
8. Nilai Q_{30} , DE_{30} , F_2 tablet ketokonazol	50

DAFTAR RUMUS

	Halaman
1. Koefisien variasi (CV)	11
2. Kerapuhan tablet	13
3. Persamaan laju disolusi Noyes-Whitney.....	16
4. <i>Dissolution efficiency</i>	22
5. <i>Similarity factor</i> (F_2)	22
6. <i>Difference factor</i> (F_1)	22
7. Persamaan orde nol	23
8. Persamaan orde Satu	23
9. Persamaan Higuchi.....	24

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema jalannya penelitian	58
Lampiran 2. Surat keterangan bantuan bahan	59
Lampiran 3. Sertifikat analisis ketokonazol	60
Lampiran 4. Hasil pemeriksaan keseragaman ukuran.....	61
Lampiran 5. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot dan perhitungan menurut persyaratan FI III.....	62
Lampiran 6. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet.....	67
Lampiran 7. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet	69
Lampiran 8. Hasil pemeriksaan waktu hancur	72
Lampiran 9. Penentuan <i>operating time</i> ketokonazol.....	74
Lampiran 10. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	75
Lampiran 11. Penentuan kurva baku ketokonazol	76
Lampiran 12. Hasil pemeriksaan keseragaman kadar	79
Lampiran 13. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi.....	81
Lampiran 14. Hasil perhitungan Q_{30} (%)	84
Lampiran 15. Hasil perhitungan DE_{30} (%)	85
Lampiran 16. Hasil perhitungan nilai F_2 dan F_1	87
Lampiran 17. Foto alat	89

INTISARI

HANDAYANI, D. DISOLUSI TERBANDING TABLET KETOKONAZOL MERK DAGANG DAN GENERIK, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Ketokonazol digunakan dalam pengobatan infeksi jamur. Bentuk sediaan yang beredar dipasaran dalam jenis obat merk dagang dan generik, keduanya berbeda dalam hal formulasi dan metode fabrikasi. Ketokonazol dikategorikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II, oleh karena itu perlu uji disolusi terbanding untuk memastikan kemiripan kualitas produk. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membandingkan mutu fisik dan kemiripan profil disolusi (F_2).

Penelitian ini menggunakan 5 tablet ketokonazol terdiri dari dua jenis produk merk dagang (ODA, ODB) dan tiga jenis produk generik (OGC, OGD dan OGE). Uji disolusi dilakukan sesuai standar dalam *USP 32* 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 ketokonazol menggunakan alat spektrofotometer UV pada panjang gelombang 270 nm. Parameter yang diamati adalah nilai Q_{30} , DE_{30} dan faktor kemiripan (F_2).

Hasil penelitian untuk parameter Q_{30} dan DE_{30} menunjukkan bahwa antara produk pembanding dan produk uji memenuhi persyaratan uji disolusi, sedangkan untuk nilai faktor kemiripan (F_2) untuk beberapa produk yang menunjukkan ekivalensi yaitu produk ODA - ODB yaitu 52,31; produk ODA - OGC yaitu 53,00; produk ODA - OGD yaitu 54,88; dan produk ODA - OGE yaitu 56,81.

Kata kunci : Ketokonazol, disolusi, BCS II, faktor kemiripan (F_2)

ABSTRACT

HANDAYANI, D. COMPARATIVE DISSOLUTION OF BRAND AND GENERIC PRODUCTS OF KETOCONAZOLE TABLETS, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Ketoconazole is used in the treatment of fungal infections. The commercial dosage form available in brand and generic products type both of them have difference in formulation and fabrication. Ketoconazole included in BCS class II, so it is necessary to do comparative dissolution test to ensure similarity of the quality properties products. This study was aimed to know and compare the physical quality and the similarity of dissolution profile (F_2).

This study used 5 tablets Ketoconazole consists of two kinds of brand products and three kinds of generic products. Dissolution tests was conducted according to *USP* 32 using apparatus 2 (paddle method), the speed of rotation 50 rpm, in 900 ml HCl 0,1 N medium at $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Determination of Ketoconazole tablets dissolution using a UV spectrophotometer at 270 nm. Observations of parameter were Q30 value, DE_{30} , and the similarity factor (F_2).

The results of Q30 value and DE_{30} showed that between product references and test products could meet the requirements of dissolution test, while for the value of similarity factor (F_2) test for some products showed equivalence, i.e. product ODA - ODB 52,31; product ODA - OGC 53,00; product ODA – OGD 54,88; and product ODA – OGE 56,81.

Keywords : Ketoconazole, Dissolution, BCS II, Similarity factor (F_2)

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

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

Berbagai jenis obat baik itu merk dagang maupun generik sekarang ini banyak sekali beredar. 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).

Mutu obat generik sebenarnya tidak perlu diragukan mengingat bahwa setiap obat generik juga mendapat perlakuan yang sama dalam hal evaluasi terhadap pemenuhan kriteria khasiat, keamanan dan mutu obat (Anonim 2008). Pada umumnya masyarakat lebih menyukai untuk mengkonsumsi obat merk dagang dibandingkan generik, hal ini dikarenakan dalam masyarakat beranggapan bahwa penggunaan obat bermerk dagang memiliki kualitas dan efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan obat generik. Dokter juga sering meresepkan obat bermerk dagang kepada pasien dibandingkan obat generik sebagai pilihan dalam pengobatan.

Mutu dijadikan dasar acuan untuk menetapkan kebenaran khasiat (*efficacy*) dan keamanan (*safety*) (Harianto *et al.* 2006). Mutu obat dapat ditinjau

dari bioavailabilitas (ketersediaan hayati) obat. Obat yang memiliki profil disolusi yang baik akan memberikan bioavailabilitas yang baik karena ketersediaan farmasetik dari obat tersebut tinggi.

Bioavailabilitas yang berbeda antara produk-produk obat dari zat yang berkhasiat sama bisa jadi karena perbedaan formula yang digunakan, metode dari produk pabrik pembuat yang digunakan, ketatnya prosedur kontrol kualitas dalam proses pembuatan, dan bahkan metode penanganan, peralatan, pengemasan dan penyimpanan. Kontrol kualitas terhadap obat generik oleh karena itu sangat penting untuk membantu kesejahteraan masyarakat khususnya dalam bidang kesehatan (Zubaidah 2009). Kontrol kualitas terhadap obat generik dapat dilakukan dengan uji disolusi terbanding.

Pengujian disolusi terbanding ini dilakukan untuk dapat membuktikan bahwa mutu tablet ketokonazol generik tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan non generik, sehingga dapat mendorong keberhasilan penggunaan obat generik berlogo di pelayanan kesehatan, baik sektor publik maupun swasta dan sebaliknya.

Ketokonazol merupakan obat dengan kelarutan rendah. Obat dengan kelarutan rendah direkomendasikan untuk dilakukan uji BA/BE (Bioavailabilitas /Bioekivalensi). Uji BA/BE dilakukan apabila obat yang diuji hanya 2 macam tetapi jika obat yang diuji berjumlah banyak cukup dilakukan dengan uji disolusi terbanding.

Ketokonazol merupakan suatu turunan imidazol, azol pertama yang digunakan secara klinis untuk pengobatan jamur (Katzung 2010). Berdasarkan

Biopharmaceutics Classification System (BCS) ketokonazole termasuk kelas II atau obat dengan kelarutan rendah, tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi (Chander *et al.* 2010) maka laju pelepasannya merupakan tahap yang paling menentukan absorpsinya.

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 (Banker & Anderson 1994).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang yang telah dijelaskan terdapat permasalahan sebagai berikut :

- a) Bagaimanakah mutu fisik dan profil disolusi tablet ketokonazol merk dagang dan generik?
- b) Apakah ada perbedaan profil disolusi tablet ketokonazol merk dagang dan generik?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian yang akan dilakukan yaitu :

- a) Untuk mengetahui mutu fisik dan profil disolusi tablet ketokonazol merk dagang dan generik

- b) Membandingkan profil disolusi tablet ketokonazol merk dagang dan generik apakah memiliki perbedaan.

D. Manfaat Penelitian

Memberikan tambahan informasi kepada berbagai pihak tentang kelayakan konsumsi tablet ketokonazol merk generik dan merk dagang, sehingga tablet ketokonazol generik layak untuk dikonsumsi dan bermanfaat sebagai dasar pertimbangan dalam pengobatan.