

## Uji Disolusi Terbanding Tablet Pirazinamide Dari Produk Generik Berlogo dan Produk Bermerek

### *Compared Dissolution Test of Pyrazinamide Generic Products and Brand Products*

Nuzul Fajriani<sup>1\*</sup> dan Asarini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Farmasi, Fakultas Ilmu Ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia

**Kata kunci:** pirazinamide, uji disolusi, obat generik

**Keyword:** *pirazinamide, dissolution, generic brand product.*

**Korespondensi:**

Nuzul Fajriani

Universitas Esa Unggul

[Nuzul.fajriani@esaunggul.ac.id](mailto:Nuzul.fajriani@esaunggul.ac.id)

### ABSTRAK

Pirazinamide adalah obat suatu *obat antibiotik yang digunakan untuk mengobati tuberkulosis*. Sediaan Pirazinamide dalam bentuk tablet termasuk ke dalam *Biopharmaceuticals Classification System (BCS)* kelas III. Obat yang tergolong ke dalam BCS kelas III memiliki kelarutan tinggi, namun memiliki permeabilitas yang rendah. Disolusi merupakan proses dimana zat kimia atau obat, larut dalam suatu pelarut. Faktor yang mempengaruhi disolusi diantaranya adalah sifat fisikokimia zat aktif, formulasi sediaan, bentuk sediaan, alat disolusi, dan parameter uji. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui ekivalensi *in vitro* dan perbandingan mutu dari tablet produk obat generik berlogo dan produk bermerek menggunakan media disolusi berupa larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan metode *paddle* (dayung) dengan kecepatan pengadukan 100 rpm, pada suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Sampel cuplikan diambil pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30 dan 45. Parameter uji yang diamati adalah kadar obat terlarut pada saat  $t=45$  menit ( $C_{45}$ ) dengan parameter standar baku  $C_{45}$  menunjukkan hasil tidak boleh kurang dari 75% kadar obat. Hasil penelitian didapatkan bahwa disolusi tablet pirazinamide masing-masing produk baik obat generik berlogo maupun produk bermerek menunjukkan gambaran profil disolusi yang berbeda. Dari 7 sampel diperoleh 3 produk paten dan 2 produk generik semuanya menunjukkan hasil disolusi dengan nilai  $C_{45}$  yang memenuhi syarat ( $\geq 75$ ).

## ABSTRACT

Pyrazinamide is an antibiotic drug used to treat tuberculosis. Pyrazinamide preparations in tablet form are included in the Biopharmaceuticals Classification System (BCS) class III. Drugs classified into BCS class III have high solubility, but have low permeability. Dissolution is a process in which a chemical substance or drug dissolves in a solvent. Factors that affect dissolution include the physicochemical properties of the active substance, dosage formulation, dosage form, dissolution tool, and test parameters. The purpose of this study was to determine the *in vitro* equivalence and quality comparison of generic drug product tablets with logos and branded products using dissolution media in the form of a pH 6.8 phosphate buffer solution with a paddle method with a stirring speed of 100 rpm, at a temperature of  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Samples were taken at 5, 10, 15, 20, 30 and 45 minutes. The observed test parameters were the dissolved drug levels at  $t = 45$  minutes ( $C_{45}$ ) with the standard parameter  $C_{45}$  showing results should not be less than 75% of the drug levels. The results of the study showed that the dissolution of pyrazinamide tablets of each product, both generic drugs with logos and branded products, showed different dissolution profile images. Of the 7 samples obtained, 3 patent products and 2 generic products all showed dissolution results with a qualified  $C_{45} (\geq 75)$ .

## PENDAHULUAN

Pirazinamid merupakan obat antituberkolosis (anti-TB) yang memiliki efek bakterisida terhadap bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, tetapi tidak memiliki aktivitas terhadap mikroorganisme secara *in vitro* (Sweetman, 2009). Pirazinamid memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan waktu paruh biologis pirazinamid yang relatif pendek dengan kata lain pirazinamide mempunyai permeabilitas yang rendah. Dari data kelarutan dan permeabilitas tersebut, dapat diambil kesimpulan bahwa pirazinamide tergolong dalam BCS kelas III yaitu obat dengan kelarutan tinggi dengan permeabilitas rendah.

Absorpsi sistemik suatu obat dari ekstrasvaskular dipengaruhi oleh sifat – sifat anatomik dan fisiologik pada bagian absorpsi serta sifat – sifat fisikokimia produk obat. Umumnya, produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui berbagai rangkaian proses, meliputi disintegrasi produk obat yang disertai dengan pelepasan obat, disolusi obat dalam media *aqueous*, dan absorpsi melewati

membran sel menuju sirkulasi sistemik. Dalam ketiga proses tersebut di atas, kecepatan obat mencapai sirkulasi sistemik ditentukan oleh tahapan yang paling lambat dalam rangkaian yang disebut tahap *bioavailabilitas*. (Shargel dan Kanfer, 2005).

Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang menjadi parameter penting dalam pengembangan mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaannya. Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Banker, 1994). Uji disolusi bertujuan untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi penting sebagai (1) petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat, (2) kontrol kualitas selama proses produksi (3) memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar *batch* dan (4) regulasi pemasaran produk obat (Allen dkk, 2005).

Tujuan penelitian ini adalah untuk

membandingkan mutu beberapa tablet pirazinamide 500 mg generik berlogo (OGB) dengan non generik/ bermerek yang beredar di pasaran dan untuk mengetahui ada atau tidak adanya perbedaan proporsi dalam hal terpenuhinya syarat baku antara tablet pirazinamide 500 mg generik dengan non-generik yang beredar di pasaran berdasar uji bioavailabilitas secara *in vitro*.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan bahan

Alat yang digunakan yaitu timbangan analitik (Shimadzu Corporation ATX224), alat-alat gelas (Pyrex), alat uji disolusi (Dissolution mer RC-3), alat uji disintegran (Disintegration tester BJ-2), alat uji kerapuhan (Friability Tester TFT-2-D), alat uji kekerasan tablet (SOTAX MT50), dan spektrofotometer uv-vis.

Bahan yang digunakan yaitu Pyrazinecarbonitrile (USP), aquabidest (Brataco), natrium dihidrogen fosfat (Merck), kloroform p.a. (Merck), 4 produk sampel tablet pirazinamide generik dan 3 produk sampel non-generik, metanol p.a.

### Metode kerja

#### *Pengambilan sampel*

Sampel yang akan diteliti adalah tablet pirazinamide 500 mg yang beredar di pasaran yang terdiri atas 4 produk tablet generik berlogo dan 3 merek tablet non generik/*patent*. Sampel tablet pirazinamide 500 mg diambil sebanyak 20 tablet.

### *Penetapan kadar tablet pirazinamide*

Larutan standar pirazinamide dibuat dengan konsentrasi 100 µg/ml dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 240 nm. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan membuat larutan standar dengan cara 100 mg pirazinamide ditimbang seksama, dimasukkan ke dalam labu takar 100,0 ml, dilarutkan dengan metanol 10 ml, diencerkan dengan air hingga batas tanda (larutan 1000 µg/ml).

Larutan 1000 µg/ml dipipet 5,0 ml ke dalam labu takar 50,0 ml, diencerkan hingga batas tanda (larutan 100 µg/ml). Larutan 100 µg/ml kemudian dibuat seri larutan dengan konsentrasi 2, 4, 5, 6, 8 dan 10 µg/ml.

Sejumlah 10 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya, kemudian digerus hingga halus. Ditimbang seksama serbuk tablet setara dengan 100 mg Pyrazinecarbonitrile dimasukkan ke dalam labu takar 100,0 ml, dilarutkan dengan 10 ml metanol, diencerkan dengan air hingga batas tanda dan dikocok homogen (larutan a). Larutan (a) dipipet 1,0 ml ke dalam labu takar 10,0 ml, diencerkan hingga batas tanda dan diukur pada panjang gelombang serapan maksimum ( $\lambda_{max}=240$  nm), terhadap air sebagai blanko.

#### *Uji disolusi*

Larutan buffer pH 6,8 dibuat dengan cara melarutkan 10,2 g natrium dihidrogen fosfat dalam 3 liter aquabidest, pH diatur hingga  $6,8 \pm 0,1$  dengan ammonium hidroksida

pekat. Medium disolusi (larutan dapar fosfat pH 6,8) 900,0 mL dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung (*paddle*) diatur pada kecepatan 100 rpm dengan jarak pengaduk *paddle* dari dasar adalah 2,5 cm

Suhu percobaan dipertahankan berada pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30 dan 45 sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Kemudian sampel diukur serapannya pada spektrofotometer  $\lambda_{\text{max}}$  pirazinamide.

#### Analisis data

Penentuan parameter disolusi obat terlarut, dengan perhitungan jumlah asetaminofen terlarut pada waktu 45 menit ( $C_{45}$ ). Standar Farmakope Indonesia Edisi VI menyatakan bahwa kadar pirazinamide terlarut tidak boleh kurang dari 75% terhadap kadar yang tercantum pada label. Kemudian pembuatan grafik profil pelepasan pirazinamide masing-masing formula pada tablet generic berlogo dan tablet bermerek.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Penetapan kadar tablet pirazinamide

Penetapan kadar zat aktif dilakukan dengan metode spektrofotometri karena pirazinamide memiliki gugus kromofor yang dapat menyerap pada panjang gelombang di daerah UV yaitu spektrum larutan pada panjang gelombang 200-400 nm (Rohman,

2007). Panjang gelombang maksimum dan kurva baku pirazinamide ditentukan dalam larutan media disolusi (dapar fosfat pH 6,8) digunakan untuk penetapan kadar pada uji disolusi. Hasil *scanning* panjang gelombang maksimum yaitu 240 nm.

Hasil pengamatan absorbansi seri larutan baku asetaminofen dalam pelarut dapar fosfat disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Data kurva baku pirazinamide

| Pelarut media disolusi                 |  |
|--|--|
| Konsentrasi pirazinamide (ppm) (mg/ml) | Absorbansi $\lambda_{\text{max}} = 280 \text{ nm}$ |
| 2                                      | 0,093  |
| 4                                      | 0,228  |
| 5                                      | 0,312  |
| 6                                      | 0,403  |
| 8                                      | 0,574  |
| 10                                     | 0,732  |

Hubungan kadar pirazinamide dengan absorbansi pada media disolusi ditunjukkan dengan persamaan garis regresi linear:

$$y = 0,0815 x - 0,0849 \text{ dengan}$$

$$r = 0,997$$

Dari persamaan kurva baku diperoleh persamaan garis linier (garis lurus). Hal ini menunjukkan bahwa linearitas grafik kurva baku memenuhi hukum *Lambert-Beer* sehingga dapat digunakan dalam penetapan konsentrasi pirazinamide dalam sediaan (Rohman, 2007).

### Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan menggunakan media dapar fosfat pH 6,8. Terdapat beberapa cara pengungkapan hasil uji pelepasan

pelarutan obat, yaitu metode klasik Ct (jumlah zat terlarut pada saat tertentu), *dissolution efficiency* (DE) dan tetapan kecepatan pelarutan (k) (Khan, 1975). Berdasarkan data disolusi pada masing-masing produk diperoleh hasil pelepasan pirazinamide dengan data yang

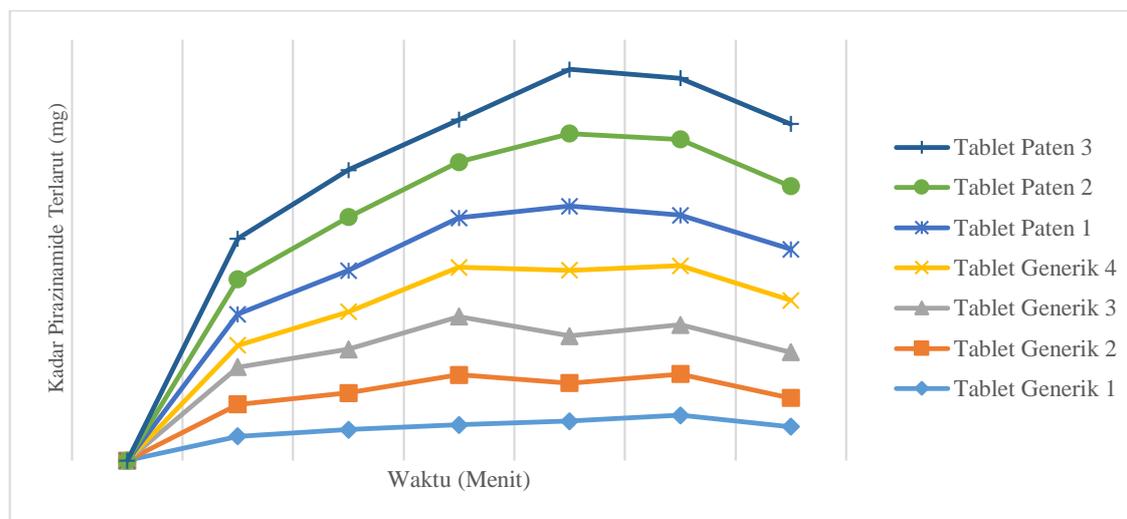
disajikan pada tabel 2.

Berdasarkan data tersebut, dapat dibuat profil hubungan antara konsentrasi pirazinamide terlarut dengan waktu, yang dapat dilihat pada gambar 1.

**Tabel 2.** Kadar Uji Disolusi Tablet Pirazinamide Dari Berbagai Produk

| Waktu (menit) | Kadar Pirazinamide Terlarut (mg) |        |        |        |        |        |        |
|---------------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|               | G1                               | G2     | G3     | G4     | P1     | P2     | P3     |
| 0             | 0                                | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 5             | 172,88                           | 228,09 | 264,9  | 155,7  | 221,96 | 248,95 | 289,44 |
| 10            | 220,73                           | 262,45 | 310,3  | 267,36 | 294,35 | 381,47 | 334,84 |
| 15            | 255,09                           | 356,93 | 414,6  | 350,79 | 353,25 | 397,42 | 301,71 |
| 20            | 280,85                           | 272,26 | 334,84 | 468,58 | 457,54 | 517,66 | 457,54 |
| 30            | 322,57                           | 294,35 | 350,79 | 421,96 | 360,61 | 539,75 | 435,46 |
| 45            | 241,59                           | 204,78 | 326,25 | 369,2  | 364,29 | 450,18 | 442,82 |

Keterangan: P: Produk patent/ bermerek  
G: Produk generik



**Gambar 1.** Profil Disolusi Pirazinamide Dari Berbagai Produk

**Tabel 3.** Kadar Obat Terdisolusi (%)

| Waktu (menit) | Kadar Pirazinamide Terlarut (mg) |       |        |        |        |        |        |
|---------------|----------------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
|               | G1                               | G2    | G3     | G4     | P1     | P2     | P3     |
| 0             | 0                                | 0     | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 5             | 43,22                            | 57,02 | 66,22  | 38,96  | 55,49  | 62,23  | 72,36  |
| 10            | 55,18                            | 65,61 | 77,57  | 66,84  | 73,58  | 95,36  | 83,71  |
| 15            | 63,77                            | 89,23 | 103,65 | 87,69  | 88,31  | 99,35  | 75,42  |
| 20            | 70,21                            | 68,06 | 83,71  | 117,14 | 114,38 | 129,41 | 114,38 |
| 30            | 80,64                            | 73,58 | 87,69  | 105,49 | 90,15  | 134,93 | 108,86 |
| 45            | 60,39                            | 51,19 | 81,56  | 92,30  | 91,07  | 112,54 | 110,70 |

Data hasil uji disolusi menunjukkan bahwa semua produk yang diuji memiliki profil disolusi yang memiliki pola yang mirip. Pada menit-menit awal jumlah obat yang terdisolusi naik dengan cepat karena tablet mengalami disintegrasi yang diikuti dengan disolusi. Selanjutnya terjadi peningkatan yang perlahan karena obat yang belum terdisolusi tinggal sedikit.

Berdasarkan nilai  $Q_{45}$  yang diperoleh dari produk G1, G2, G3, G4, P1, P2 dan P3 berturut – turut adalah 60,39%; 50,19%; 81,56%; 92,30%; 91,07%; 112,54% dan 110,70%, hasil tersebut ada G1 dan G2 tidak memenuhi syarat dan G3, G4, P1, P2 dan P3 memenuhi persyaratan nilai  $Q_{45}$ . Menurut Farmakope Indonesia edisi VI (1995) dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang 75% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Produk P2 memiliki jumlah obat yang terdisolusi yang paling besar dibandingkan dengan produk yang lain. Perbedaan profil disolusi antar produk disebabkan karena adanya perbedaan formulasi sediaan dari masing-masing produk, bahan tambahan yang digunakan, sumber bahan aktif yang berbeda, metode pembuatan dan proses pembuatannya yang berbeda untuk tiap-tiap produsen.

Jumlah pirazinamide terlarut berdasarkan perhitungan  $C_{45}$  menunjukkan gambaran disolusi pirazinamide dengan pola yang berbeda, dimana disolusi asetaminofen dari 7 sampel diperoleh 3 produk paten dan 2 produk generik dengan nilai  $C_{45}$  yang

memenuhi syarat ( $>75\%$ ). Nilai disolusi  $C_t$  ( $C_{45}$ ) dipilih sebagai parameter yang digunakan dalam pengungkapan hasil data uji disolusi pirazinamide, hal ini berdasarkan gambaran profil yang memenuhi syarat juga adanya syarat batasan nilai standar  $C_{45}$  yang diacu dalam Farmakope Indonesia Edisi VI yang menyatakan bahwa disolusi tablet pirazinamide pada waktu ke 45 (menit) tidak boleh kurang dari 75% kadar pirazinamide.

Profil disolusi dari berbagai produk obat dibandingkan dengan menggunakan nilai  $f_2$  yang ditunjukkan melalui tabel III. Nilai  $f_2 = 50$  atau lebih besar menunjukkan kesamaan atau ekivalensi 2 profil disolusi, yang berarti kemiripan profil disolusi ke-2 produk. Tabel III memperlihatkan bahwa produk generik bermerek G1 dan G2 memiliki nilai  $f_2$  kurang dari 50, sehingga dapat dikatakan bahwa profil disolusi keempat produk tersebut tidak identik dengan produk inovator (P). Profil disolusi seluruh produk generik berlogo (P1, P2 dan P3) tidak identik dengan generik bermerek. Hal tersebut menunjukkan bahwa produk obat generik bermerek dan generic berlogo yang berasal dari pabrik yang berbeda memiliki kualitas yang berbeda pula. Disolusi terbanding tablet pirazinamide generic berlogo dengan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang sama memiliki kemiripan (produk G1 dan G2). Hasil uji nilai  $f_2$  yang diperoleh menunjukkan bahwa antara produk generic G4 dengan produk generik berlogo P1 memiliki nilai  $f_2$  yang  $> 50$  (91,07) yang

berarti memiliki kemiripan profil disolusi karena dibuat dengan formula dan metode formulasi yang sama karena satu pabrik, tetapi berbeda pada nama dan desain kemasan.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan yaitu semua tablet pirazinamide 500 mg generik dan non-generik yang diperiksa memenuhi syarat baku menurut Farmakope Indonesia Edisi VI. Selain itu, profil disolusi masing-masing produk menunjukkan profil yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

Allen, L. V. Jr., Popovich, N. G., and Ansel, H.C., 2005, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*, Eight Edition, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 154-162, 238-239.

Anonim, 2020, *Farmakope Indonesia*, edisi VI, Departemen Kesehatan Republik

Indonesia, Jakarta hal: 1491- 1492, 2111-2118.

- Anonim, 2005, *Obat Generik Berlogo*, vol. **01**, Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, p: 9.
- Banker, G.S. and Anderson, N.R., 1994, Tablets in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3<sup>rd</sup> edition, 293-317, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Khan, K.A. and Rhodes, C.T., 1976, Comparative Evaluation of Some Direct Compression Diluent, *Pharm. Acta Helv.*, **51**, 23-26.
- Rohman, A., 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Ed 2, Airlangga University Press, Surabaya.
- Sweetman, S. C. (2009). *Martindale The Complete Drug Reference* (36th ed). London: Pharmaceutical Press.