

**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET ATENOLOL GENERIK  
DENGAN INNOVATORNYA**

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi**

**Disusun oleh:  
Suhartini  
1604019021**









**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2020**

Skripsi dengan Judul

**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET ATENOLOL GENERIK  
DENGAN INNOVATORNYA**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Suhartini, NIM 1604019021**

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		1/3 21
Penguji I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		6/3 2020
Penguji II Fahjar Prisiska, M.Farm., Apt.		4/03 2020
Pembimbing I Ari Widayanti, M.Farm., Apt.		6/03 2020
Pembimbing II Dr. H. Priyanto, M.Biomed., Apt.		6/03 2020
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		10/3. 2020

Dinyatakan lulus pada tanggal: 20 Februari 2020

## ABSTRAK

### UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET ATENOLOL GENERIK DENGAN INNOVATORNYA

Suhartini  
1604019021

Atenolol merupakan obat antihipertensi golongan  $\beta$ -blocker yang sering dipilih sebagai obat tahap pertama pada hipertensi ringan sampai sedang, atenolol bekerja dengan cara memperlambat denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Atenolol masuk kedalam BCS III yang harus memenuhi persyaratan ekivalensi dengan inovatornya. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan jumlah terdisolusi (f1) dan profil terdisolusi (f2) terhadap Inovatornya. Uji disolusi menggunakan alat tipe 2 (dayung) dengan media dapar HCl pH 1,2, dapar asetat pH 4,5, dan dapar fosfat 6,8 dengan volume 900 ml, kecepatan putaran 50 rpm dan waktu pengambilan sampel pada menit ke 10, 15, 20, 30, 45 dan 60. Penetapan kadar hasil disolusi menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi pada panjang gelombang 226 nm. Hasil uji disolusi terbanding pada dapar HCl pH 1,2 (simulasi cairan lambung tanpa enzim) memenuhi syarat dengan nilai f1 yang didapat 0,93% dan f2 87,96%, hasil uji disolusi terbanding pada dapar asetat pH 4,5 memenuhi syarat dengan nilai f1 yang didapat 1,92% dan f2 77,27%, dan yang terakhir pada dapar fosfat pH 6,8 (simulasi cairan intestinal tanpa enzim) hasil uji disolusi terbanding memenuhi syarat dengan nilai f1 0,93% dan f2 91,94%. Dengan nilai profil disolusi (f2)  $\geq 50\%$  dan jumlah disolusi (f1) 0-15%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa obat generik ekivalen terhadap obat inovatornya

**Kata kunci:** Atenolol, Disolusi Terbanding, Kromatografi Cair Kinerja Tinggi, Obat Generik, Obat Inovator.

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Segala puji serta syukur atas kehadiran Allah SWT atas seluruh rahmat, kemudahan, hidayah, dan keridhaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi berjudul **“UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET ATENOLOL GENERIK DENGAN INNOVATORNYA”**. Penulisan skripsi ini disusun untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta.

Penulis menyadari kelemahan serta keterbatasan yang ada sehingga dalam menyelesaikan skripsi ini memperoleh banyak bantuan, bimbingan, dan nasihat yang berharga dari berbagai pihak baik secara langsung, maupun tidak langsung. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
2. Bapak Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.
4. Ibu Ari Widayanti, M.Farm., Apt., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA dan sebagai pembimbing I.
5. Ibu Kori Yati, M.Farm., Apt., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca. Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Jakarta, November 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

	Hlm
<b>HALAMAN JUDUL</b>	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	ii
<b>ABSTRAK</b>	iii
<b>KATA PENGANTAR</b>	iv
<b>DAFTAR ISI</b>	v
<b>DAFTAR TABEL</b>	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	vii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	viii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	4
A. Landasan Teori	4
1. Atenolol	4
2. Tablet	4
3. Disolusi	5
4. Uji Disolusi Terbanding	6
5. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)	9
B. Kerangka Berpikir	10
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	11
A. Tempat dan Waktu Penelitian	11
B. Pola Penelitian	11
C. Prosedur Penelitian	11
1. Pengumpulan serta Penyediaan Alat dan Bahan	11
2. Optimasi Sampel	12
3. Pembuatan Fase Gerak	12
4. Pembuatan Kurva Kalibrasi	12
5. Pembuatan Media Disolusi	13
6. Uji Disolusi Terbanding Tablet Atenolol	13
7. Analisis Data	14
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	15
A. Pengumpulan serta Penyediaan Alat dan Bahan	15
B. Optimasi Sampel	15
C. Pembuatan Kurva Kalibrasi Atenolol	15
D. Media Disolusi	18
E. Uji Disolusi Terbanding Atenolol	18
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	22
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	23
<b>LAMPIRAN</b>	25

## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm</b>
Tabel 1. Kurva Kalibrasi Atenolol pada Dapar HCl pH 1,2	16
Tabel 2. Kurva Kalibrasi Atenolol pada Dapar Asetat pH 4,5	16
Tabel 3. Kurva Kalibrasi Atenolol pada Dapar Fosfat pH 6,8	17
Tabel 4. Nilai F1 dan F2 Uji Disolusi Terbanding Atenolol pada Dapar HCl pH 1,2	19
Tabel 5. Nilai F1 dan F2 Uji Disolusi Terbanding Atenolol pada pH 4,5	20
Tabel 6. Nilai F1 dan F2 Uji Disolusi Terbanding Atenolol pH 6,8	20



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Hlm</b>
Gambar 1. Struktur Kimia Atenolol	4
Gambar 2. Kurva Kalibrasi Atenolol pada Dapar HCl pH 1,2	16
Gambar 3. Kurva Kalibrasi Atenolol pada Dapar Asetat pH 4,5	17
Gambar 4. Kurva Kalibrasi Atenolol Dapar Fosfat pH 6,8	17
Gambar 5. Grafik Profil Disolusi Tablet Atenolol pada pH 1,2	19
Gambar 6. Grafik Profil Disolusi Tablet Atenolol pada pH 4,5	20
Gambar 7. Grafik Profil Disolusi Tablet Atenolol pH 6,8	21



## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hlm</b>
Lampiran 1. Pembuatan Fase Gerak dan Perhitungan Kurva Kalibrasi	25
Lampiran 2. Alat-alat dan Bahan Penelitian	28
Lampiran 3. Hasil Uji Disolusi Terbanding Dapar HCl pH 1,2	29
Lampiran 4. Hasil Uji Disolusi Terbanding Dapar Asetat pH 4,5	35
Lampiran 5. Hasil Uji Disolusi Terbanding Dapar Fosfat pH 6,8	41





# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Pada tahun 2010, pemerintah melalui Kementerian Kesehatan ingin merevitalisasi penggunaan obat generik dengan mengeluarkan kebijakan yang tertuang dalam Peraturan Menteri Kesehatan tentang kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan pemerintah. Penggunaan obat generik akan sangat menghemat biaya penanganan penyakit. Pengetahuan dan pemahaman yang kurang terhadap mutu obat generik mengakibatkan rendahnya penggunaan obat generik di fasilitas kesehatan. Begitupula dengan ciprofloxacin, dengan mulai banyak muncul obat *copy* di Indonesia maka diperlukan penelitian untuk membandingkan mutu obat innovator dengan obat *copy*.

Formulasi yang berbeda dari setiap perusahaan yang membuat obat dengan zat aktif yang sama, memungkinkan terjadinya perbedaan bioavailabilitas dalam sediaan obat sehingga perlu dilakukannya uji disolusi terbanding yang dapat digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan monitor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin edar pemasaran obat tersebut dikeluarkan. Dengan uji disolusi terbanding ini dapat membuktikan bahwa produk obat dengan nama generik atau nama dagang mempunyai ekivalensi farmasetik yang sama dengan produk inovatornya.

Persepsi masyarakat tentang obat generik adalah sebagai obat murahan terbentuk dan berkembang dalam kehidupan sehari-hari sebagai implikasi dari terbatasnya pengetahuan masyarakat tentang penggunaan obat rasional. Persepsi itu diperkuat oleh cara dokter dalam memberikan resep kepada pasien yang cenderung memberikan obat merek dagang tanpa memberi pilihan terhadap penggunaan obat generik (Adam 2015).

Suatu penelitian yang dilakukan oleh (Sitindaon 2010) tentang pengetahuan masyarakat terhadap obat generik. Dari hasil penelitian bahwa hanya 28% responden yang memiliki pengetahuan yang baik akan obat generik. Pengetahuan yang kurang akan berpengaruh terhadap persepsi seseorang. Menurut persepsi masyarakat pada umumnya beranggapan bahwa mutu obat generik kurang baik dibandingkan jika dengan obat bermerek, hal ini dikarenakan masyarakat

beranggapan bahwa harga selalu berbanding lurus dengan kualitas. Fakta ini diperkuat perjalanan Obat Generik Berlogo yang dari tahun ketahun tumbuh secara signifikan.

Informasi mengenai mutu produk obat sangat dibutuhkan untuk memberikan kepercayaan kepada masyarakat terhadap produk obat tersebut, oleh karena itu dibutuhkan fakta ilmiah untuk mendukung informasi mengenai mutu produk obat. Salah satu informasi yang dapat digunakan untuk mendukung mutu obat adalah data uji disolusi terbanding. Mutu obat generik harus sebanding dengan competitor atau innovator karena hal ini perlu dilakukannya uji disolusi terbanding (Olusola 2011).

Penentuan mutu kualitas obat generik dan nama dagang dapat dinilai dari respon terapeutik dan bioavailabilitas. Pada umumnya, sediaan tablet mengalami suatu rangkaian proses yang meliputi disintegritas produk obat yang diikuti pelepasan obat, disolusi obat dalam media *aqueous*, dan absorpsinya melalui membran sel menuju sirkulasi sistemik dan menimbulkan respon terapeutik (shargel dan kanfer 2005). Uji disolusi merupakan bagian penting dalam perkembangan farmasi dalam bentuk sediaan oral. Sifat fisiko-kimia dan formulasi dapat mengakibatkan sediaan obat dan kadar zat aktif yang sama dari pabrik yang berbeda akan menghasilkan bioavailabilitas yang berbeda.

Disolusi merupakan suatu proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut (Shargel 2004). Bentuk sediaan farmasetik padat terdispersi dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang kemudian akan terlepas dari sediaan dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respon klinis (Siregar 2010). Pengujian dilakukan untuk menjamin bahwa obat akan memberikan efek terapi yang diinginkan (Depkes 2014).

Berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya, obat Atenolol termasuk kedalam *Bhiopharmaceutical Classification System* (BCS) III yaitu senyawa yang memiliki kelarutan tinggi dan permeabilitas yang rendah . Atenolol merupakan obat antihipertensi golongan  $\beta$ -blocker yang sering dipilih sebagai obat tahap pertama pada hipertensi ringan sampai sedang, atenolol bekerja dengan cara memperlambat denyut jantung dan kontraktilitas miokard. Obat yang digunakan

sebagai innovator adalah dari perusahaan A dan sebagai generiknya bernama dagang digunakan dari perusahaan Z.

Menurut peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, uji ekivalensi suatu produk obat dapat dilakukan dengan uji disolusi terbanding. Uji disolusi terbanding merupakan uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas ataupun perbedaan profil disolusi antara obat uji dengan inovatornya. Suatu sediaan tablet diuji disolusinya dengan prosedur dan persyaratan yang ditetapkan. Obat Atenolol termasuk dalam obat yang wajib di uji bioekivalensinya karena termasuk kedalam obat yang serius memerlukan respon terapi yang pasti (critical use drug).

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk membandingkan profil disolusi obat generik, obat generik bermerk dagang terhadap inovatornya menggunakan metode dayung rpm 50, dalam 900 mL dengan media: (1) dapar HCl pH 1,2 atau cairan lambung buatan tanpa enzim; (2) dapar asetat pH 4,5; dan (3) dapar fosfat pH 6,8 atau cairan usus buatan tanpa enzim (BPOM 2015). Pengukuran kadar dilakukan menggunakan alat HPLC (USP 30 2007).

#### **B. Permasalahan Penelitian**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, adapun masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah:

Apakah uji disolusi terbanding tablet obat Atenolol Generik yang beredar dipasaran ekivalen secara *in vitro* terhadap inovatornya?

#### **C. Tujuan Penelitian**

Mengetahui apakah Obat Atenolo Generik memenuhi syarat berdasarkan Farmakope Indonesia terhadap Inovatornya.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memperoleh suatu informasi yang akurat antara lain memberikan informasi mengenai mutu Obat Atenolol Generik yang beredar dipasaran ekivalen dengan inovatornya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2004. Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.00.05.3.1818 tentang *Pedoman Uji Bioekivalensi*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 9-12.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2008. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2011. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.12.11.10217 tentang *Obat Wajib Uji Ekivalensi*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm 3.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2015. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. tentang *Tata Laksana Uji Bioekivalensi*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Jakarta.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2017. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. tentang *Tata Laksana Uji Bioekivalensi*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Jakarta. Hlm 3.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2011. Peraturan Kepala Badan POM RI No. HK. 03.1.23.10.11.08481 *Tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat*. Jakarta.
- Dahlan. 2011. *Statistic Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Edisi V. Salemba Medika. Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005. *Kebijakan Obat Nasional*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2010. *Pemerintah lakukan Revitalisasi Penggunaan Obat Generik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Goodman & Gilman. 2008. *Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Editor Joel Hardman & Lee E. Limbird, Konsultan Editor Alfred Goodman Gilman, Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm 981-982

- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2010. Peraturan Menteri Kesehatan No.HK.02.02/MENKES/068/2010 tentang kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah. Jakarta.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Hipertensi*. Jakarta : Pusat Data dan Kementrian Kesehatan RI.
- Lucida H, Dachriyanus, Elyunaida. 2017. Uji Dissolusi Terbanding Sediaan Padat Gemfibrozil Generik dan Merk Dagang yang Beredar di Indonesia. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*. **19**(1): 33-38
- Nori nor, RF Nurwarda. 2017. *Variasi Uji Disolusi Terbanding*. Dalam *Jurnal Farmaka*. Bandung. 15 (1) : 30-32.
- Putra. 2004. *Kromatografi Cair Kinerja Tinggi Dalam Bidang Frmasi*. Universitas Sumatera Utara.
- Rohman, A. 2009. *Kromatografi Untuk Analisis Obat*. Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Shargel, L. Andrew, BC. & Sussanna, WU. 2004. *Applied Biopharmaceutics and Biopharmakokinetics*. 5th Ed. Boston: Appleton Century Croft.
- Shargel, L. Yu, A. and Wu, S. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi kedua. Airlangga University Press, Surabaya.
- Siregar CJP. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. EGC: Jakarta. Hlm 4, 54, 85-86, 98-110.
- Siregar JP, Wikarsa. 2008. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. Jakarta EGC.
- Suherman M, Hasanah. 2018. *Molecularly Imprinted Polymer (MIP) Untuk Isolasi Atenolol Dalam sampel Biologis*. Dalam: *Jurnal Farmaka*. Bandung. 15 (1) : 30-32.
- Underwood, AL. dan Day, RA. 2002. *Analisis Kimia Kuantitatif*. Edisi Keenam. Erlangga, Jakarta.
- Yunarto N. 2010. *Revitalisasi obat generik. Hasil uji disolusi obat generik tidak kalah dengan obat bermerk..* Dalam : *jurnal Media Penelitian dan Pengemb Kesehatan*. 20(4):198–202
- Zakaria K. 2010. Profil penggunaan obat generik berlogo dan obat generik bermerek (*branded generik*) di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah dr. Moewardi Surakarta tahun 2009. *Skripsi*.: Universitas Muhammadiyah Surakarta.