

**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET VALSARTAN
KOMPARATOR DAN GENERIK**

Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi

Oleh :



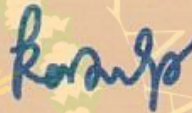



Feby Fardian
1504015154



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

Skripsi dengan Judul
**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET VALSARTAN
KOMPARATOR DAN GENERIK**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Feby Fardian, NIM 1504015154

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		14 Agustus 2021
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Supandi, M.Si.		22/11/2020
<u>Penguji II</u> apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.		23/11/2020
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M.Si.		23/11/2020
<u>Pembimbing II</u> apt. Ari Widayanti, M.Farm.		26/11/2020
<u>Mengetahui:</u> Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M.Farm.		14/12/2020

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **9 November 2020**

ABSTRAK
UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET VALSARTAN
KOMPARATOR DAN GENERIK

Feby Fardian
1504015154

Valsartan merupakan obat antihipertensi dari golongan antagonis reseptor angiotensin II turunan tetrazol ($pK_a = 4,73$) dan kelompok carboxylic ($pK_a = 3,9$) yang membuat senyawa larut dalam kisaran pH netral. Valsartan memiliki sifat kelarutan dalam air tinggi dan memiliki permeabilitas yang rendah (BCS III) sehingga perlu dilakukan uji ekivalensi in vitro (uji disolusi terbanding). Penelitian ini bertujuan membandingkan jumlah terdisolusi (f_1) dan profil disolusi (f_2) terhadap tablet Valsartan generik dan komparator. Pengujian disolusi dilakukan dengan metode dayung dalam media dapar asetat pH 4,5 dan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL selama 60 menit. Selanjutnya hasil disolusi ditentukan dengan metode Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi (KCKUT). Perhitungan nilai f_1 tablet Valsartan komparator memenuhi kriteria ekuivalensi yaitu 10.16% dengan rata-rata terdisolusi $60,79\% \pm 21,42$ dalam media dapar asetat pH 4,5 dan 0.57% dengan rata-rata terdisolusi $95,11\% \pm 1,58$ dalam media dapar fosfat pH 6,8. Hasil nilai f_2 tablet Valsartan generik juga memenuhi kriteria ekuivalensi yaitu 58.52% dengan rata-rata terdisolusi $66,97\% \pm 24,19$ dalam media dapar asetat pH 4,5 dan 83.85% dengan rata-rata terdisolusi $94,58\% \pm 2,81$ dalam media dapar fosfat pH 6,8. Berdasarkan kedua data diatas dapat disimpulkan bahwa tablet Valsartan generik ekuivalen secara in vitro terhadap komparatornya.

Kata kunci: Valsartan, disolusi, Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi (KCKUT)

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas rahmat, karunia dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET VALSARTAN KOMPARATOR DAN GENERIK.”**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada program studi farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA. Pada kesempatan yang baik ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku Dekan FFS UHAMKA.
2. Bapak apt. Drs. Inding Gusmayadi, M.Si. selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu Sri Nevi Gantini, M.Si. selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm. selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag. selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm. selaku Ketua Program Studi FFS UHAMKA
7. Ibu apt. Dwityanti M.Farm. terima kasih atas bimbingan dan nasihatnya selaku pembimbing akademik, dan para dosen yang telah memberikan ilmu dan masukan-masukan yang berguna selama kuliah.
8. Ibu Dr. apt. Fith Khaira Nursal, M. Si. selaku pembimbing I dan apt. Ari Widayanti, M.Farm. selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Terima kasih khususnya kepada kedua orang tua saya tercinta atas doa yang tiada henti-hentinya dan dorongan semangatnya kepada saya, baik moril maupun materi.
10. Terimakasih kepada teman-teman satu tim saya yang telah memberi dukungan dan bantuan. Terimakasih kepada teman seperjuangan yang telah diraih bersama sehingga bisa sampai pada tahap ini.

Dengan segala hormat dan kerendahan hati penulis menyadari sepenuhnya masih banyak kekurangan dalam penyusunan ini, untuk itu diharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga segala kekurangan, Allah SWT tutupi dengan ampunan dan sifat Rahman-Nya sehingga bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan dan mencapai tujuannya.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Valsartan	4
2. Antihipertensi	6
3. Tablet	6
4. Disolusi	7
5. Disolusi Terbanding	8
6. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi	10
B. Kerangka Berpikir	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
A. Tempat dan Waktu Penelitian	15
B. Pola Penelitian	15
C. Prosedur Penelitian	15
1. Pengumpulan serta Penyediaan Alat dan Bahan	15
2. Verifikasi Metode Valsartan	16
3. Pembuatan Fase Gerak	16
4. Pembuatan Media Disolusi	16
5. Pembuatan Kurva Kalibrasi	16
6. Uji Disolusi Terbanding Tablet Valsartan	17
7. Analisis Data	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	18
A. Verifikasi Metode Valsartan	18
B. Kurva Kalibrasi	18
C. Media Disolusi	20
D. Uji Disolusi Terbanding	20
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	23
A. Simpulan	23
B. Saran	23
DAFTAR PUSTAKA	24
LAMPIRAN	26

DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Karakteristik KCKUT	10
Tabel 2. Kurva Kalibrasi Valsartan pada Dapar Asetat pH 4,5	18
Tabel 3. Kurva Kalibrasi Valsartan pada Dapar Fosfat pH 6,8	19
Tabel 4. Nilai F1 dan F2 Uji Disolusi Terbanding Valsartan pada Dapar Asetat pH 4,5	20
Tabel 5. Nilai F1 dan F2 Uji Disolusi Terbanding Valsartan pada Dapar Fosfat pH 6,8	21



DAFTAR GAMBAR

		Hlm.
Gambar 1.	Struktur Kimia Valsartan	4
Gambar 2.	Kurva Kalibrasi Valsartan pada Dapar Asetat pH 4,5	19
Gambar 3.	Kurva Kalibrasi Valsartan pada Dapar Fosfat pH 6,8	19
Gambar 4.	Grafik Profil Disolusi Valsartan pada Dapar Asetat pH 4,5	21
Gambar 5.	Grafik Profil Disolusi Valsartan pada Dapar Fosfat pH 6,8	22
Gambar 6.	Tablet Valsartan Komparator	29
Gambar 7.	Tablet Valsartan Generik	29
Gambar 8.	BPFI Valsartan	29
Gambar 9.	Dissolution Tester	29
Gambar 10.	Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi	29
Gambar 11.	Fase Gerak Asetonitril	29
Gambar 12.	Sentrifugasi	30
Gambar 13.	Vortex	30
Gambar 14.	Media Dapar Asetat pH 4,5	30
Gambar 15.	Media Dapar Fosfat pH 6,8	30
Gambar 16.	pH Meter	30
Gambar 17.	Natrium Hidroksida	30
Gambar 18.	Asam Fosfat	31
Gambar 19.	Potassium Dihydrogen P	31
Gambar 20.	Natrium Asetat	31
Gambar 21.	Asam Asetat Glasial	31



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Hasil Perhitungan	26
Lampiran 2. Alat-alat dan Bahan Penelitian	29
Lampiran 3. Sertifikat Analisis Valsartan	32
Lampiran 4. Hasil Uji Disolusi Terbanding Valsartan Dapar Asetat pH 4,5	33
Lampiran 5. Hasil Uji Disolusi Terbanding Valsartan Dapar Fosfat pH 6,8	39



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi lebih dikenal dengan istilah penyakit tekanan darah tinggi. Batas tekanan darah yang dapat digunakan sebagai acuan untuk menentukan normal atau tidaknya tekanan darah adalah tekanan sistolik dan diastolik. Berdasarkan JNC (Joint National Comitee) VII, seorang dikatakan mengalami hipertensi jika tekanan sistolik 140 mmHg atau lebih dan diastolik 90 mmHg atau lebih (Chobanian *et al.* 2004). Pada populasi lanjut usia, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan sistolik 160 mmHg dan tekanan diastolik 90 mmHg (Sheps 2005).

Pada tahun 2010, pemerintah melalui Kementerian Kesehatan 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. Begitu pula dengan Valsartan, dengan mulai banyak muncul obat copy di Indonesia maka diperlukan penelitian untuk membandingkan mutu obat komparator dengan obat generik. Obat komparator adalah obat yang digunakan sebagai pembanding dalam uji ekivalensi *in vivo* dan *in vitro* untuk pembuktian ekivalensi suatu obat uji. Obat generik adalah obat yang memiliki komposisi zat aktif yang sama baik kualitatif maupun kuantitatif dan bentuk sediaan yang sama dengan obat komparator, baik dengan nama *International Nonproprietary Names* (INN) maupun dengan nama dagang (BPOM 2015).

Valsartan merupakan salah satu obat golongan Angiotensin II reseptor blocker yang dimetabolisme dan diekskresikan rute non-ginjal. Valsartan efektif dalam pengobatan anak, remaja dan pasien lanjut usia dengan ringan hingga hipertensi sedang. Monoterapi dengan Valsartan dengan 80 mg sebagai dosis awal telah menunjukkan efikasi yang cukup pada pasien dengan CHF dan gangguan ginjal bersamaan dengan hipertensi dan tambahan terapi untuk membantu mengontrol tekanan darah pada populasi besar pasien dengan hipertensi berat tidak cukup

menanggapi β -blocker, inhibitor ACE atau diuretik. Merupakan salah satu pilihan terapi utama untuk pengidap Diabetes Mellitus yang disertai hipertensi (Siddiqui *et al.* 2011).

Valsartan ditemukan pertama kali oleh perusahaan Novartis pada tahun 2008 di bulan Desember. Sifat dari senyawa valsartan di dalam tubuh, lebih bersifat lipofilik dan memiliki waktu onset diatas rata-rata dan sering diekskresikan diluar jalur renal. Valsartan termasuk ke dalam BCS kelas III yang terklasifikasi memiliki kelarutan yang tinggi serta permeabilitas yang rendah. Disolusi merupakan proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan larutan. Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai proses suatu solid melarut (Siregar 2010). Uji disolusi merupakan kelanjutan dari pengamatan waktu hancur tablet yang dahulu orang menganggap penting sebagai parameter dalam biofarmasi. Alat uji disolusi yang resmi digunakan adalah alat dayung USP terutama dipakai untuk sediaan tablet yang mengalami desintegrasi (Fudholi 2013).

Uji disolusi terbanding merupakan uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator atau komparator. Uji disolusi terbanding dapat digunakan untuk memastikan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran. BPOM memberikan ketentuan untuk uji disolusi terbanding yaitu dengan melihat nilai f_2 (faktor kemiripan) antara produk uji dengan produk pembandingan (BPOM 2011).

Menurut penelitian yang sudah dilakukan Hasin Farzana *et al.* 2017 dengan judul “*Comparative Bioequivalence Study Of Different Brands Of Valsartan Tablets Marketed In Bangladesh By Dissolution Modeling And Quality Control Test*” University of Asia Pacific, Bangladesh. Hasil yang didapat bahwa semua merek terpilih dari Valsartan 80 mg secara fisik-kimiawi setara dengan hasil profil disolusi merek A, B dan C, nilai f_2 lebih dari 50 dan f_1 kurang dari 15. Jadi, jika merek yang satu tidak tersedia di pasaran, merek lainnya dapat diresepkan oleh dokter. Hasil dari semua pengujian yang dilakukan menunjukkan bahwa pedoman GMP dan cGMP telah diikuti selama pembuatan. Profil disolusi semua merek terpilih berada dalam kisaran batas standar sehingga setelah dilakukan evaluasi farmakoekonomi direkomendasikan bahwa merek terpilih dapat digunakan sesuai

status keuangan pasien. Semua merek memiliki terapi yang setara sehingga pasien dapat menggunakan merek apa saja secara bergantian sesuai dengan kondisi ekonominya. Namun, dari ketiga merek B ini menunjukkan profil disolusi yang lebih baik dan secara komparatif berbiaya rendah.

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk membandingkan profil disolusi obat generik terhadap komparatornya dengan menggunakan alat uji tipe II (metode dayung) rpm 50 dengan media: (1) dapar asetat pH 4,5 atau cairan perjalanan lambung menuju usus buatan tanpa enzim (2) dapar fosfat pH 6,8 atau cairan usus buatan tanpa enzim (BPOM 2015). Pengukuran kadar dilakukan menggunakan alat KCKUT.

B. Permasalahan Penelitian

Permasalahan pada penelitian ini apakah obat generik Valsartan produsen hexpharm jaya yang beredar di pasaran ekivalen secara *in vitro* terhadap komparatornya ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah obat generik Valsartan dari produsen hexpharm jaya yang beredar dipasaran ekivalen secara *in vitro* terhadap komparatornya diovan dari produsen novartis.

D. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai obat generik Valsartan dari produsen hexpharm jaya yang beredar di pasaran ekivalen terhadap komparatornya.

DAFTAR PUSTAKA

- Chawla Gita, Ranjan Chanda. 2016. Principle, Instrumentation, and Applications of UPLC: A Novel Technique of Liquid Chromatography. Dalam : *Open Chemistry Journal*. 3(1). Hlm. 1-16.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. 2004. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. U.S. Departemen Of Health and Human Service. Hlm.4.
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi ke V*. Jakarta. Departemen Kesehatan RI.
- Flesch G, Lloyd P, Müller PH. 1997. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. Dalam : *European Journal of Clinical Pharmacology*. 5(2). Hlm. 115-120.
- Fudholi A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat In Vitro*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Hasin Farzana, Noon S, Al Hasan H, Nasrin S. 2017. Comparative Bioequivalence Study Of Different Brands Of Valsartan Tablets Marketed In Bangladesh By Dissolution Modeling And Quality Control Test. Dalam : *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Scien World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(7). Hlm. 112-121.
- Katzung BG. 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 12. EGC. Jakarta.
- Kaya EMO. 2016. Determination of Folic Acid by Ultra-High Performance Liquid Chromatography in Certain Malt-based Beverages after Solid-Phase Extraction. Dalam : *Celal Bayar University Journal of Science*. 13 (3). Hlm. 623-630.
- Lachman, L. & Lieberman, HA. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Kedua. UI Press. Jakarta.
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2005. Nomor HK.00.05.3.1818. Tentang : *Pedoman Uji Bioekivalensi*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta.
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2011. Nomor HK.03.1.23.08.11.0733. Tentang : *Obat Wajib Uji Ekivalensi*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta.
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2015. Tentang : *Pedoman Uji Bioekivalensi*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta.

- Roge AB, Firke SN, Dhane RM, Gunjkar VJ, Vadvalkar SM. 2011. Novel Achievement of HPLC: UPLC. Dalam : *International Journal of Pharm Tech Research*. 3(3). Hlm.1423-1429.
- Rohman A. 2009. *Kromatografi Untuk Analisis Obat Volume 1*. Graha Ilmu. Yogyakarta.
- Saydam M and Takka S. 2007. Bioavailability File : Valsartan. Dalam : *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3(2). Hlm. 185-196.
- Shargel L and Kanfer I. 2005. *Generic Drug Product Development : Solid Oral Dossage Form*. Marcel Dekker Inc. New York. Hlm. 187.
- Shargel L, Susanna Wu-Pong, Andrew B. C. Yu. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi V. Terjemahan: Fasich dan Budi Suprpti. Airlangga University Press. Surabaya. Hlm. 1-3.
- Sheps S. G. 2005. *Mayo Clinic Hipertensi; Mengatasi Tekanan Darah Tinggi*. Intisari Mediatama. Jakarta.
- Siddiqui N, Husain A, Chaudhry L, Alam M.S, Mitra M, Bhasin P.S. 2011. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review. Dalam : *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 01(04). Hlm.12-19.
- Siregar CJP dan Wikarsa S. 2007. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Siregar CJP dan Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Snider, L.R., J.J Kirkland, and J.L Glajch. (1997). *Practic HPLC Method Development*. 2th Edition. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Taleuzzaman M, Ali S, Gilani SJ, Imam SS, Hafeez A . 2015. Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC) – A Review. Dalam : *Austin Journal of Analytical and Pharmaceutical Chemistry*. 2(6). Hlm. 1-5.
- Underwood, AL. dan Day, RA. 2002. *Analisis Kimia Kuantitatif*. Edisi Keenam. Erlangga. Jakarta.