

**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET ATORVASTATIN INOVATOR
DAN GENERIK MENGGUNAKAN KCKUT**

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi**

**Disusun Oleh:
Deka Saputra
1504015085**









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

Skripsi dengan judul
**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET ATORVASTATIN INOVATOR DAN
GENERIK MENGGUNAKAN KCKUT**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Deka Saputra, NIM 1504015085

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>6/5 21</u>
<u>Penguji I</u> apt. Ari Widayanti, M.Farm.		<u>8/12 2020</u>
<u>Penguji II</u> apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.		<u>30/11/2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Anisa Amalia, M. Farm.		<u>30/11/2020</u>
<u>Pembimbing II</u> Dr. apt. Supandi, M. Si.		<u>26/11/2020</u>
Ketua Progam Studi Farmasi apt. Kori Yati, M. Farm.		<u>12/ 2020</u> <u>12</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal 9 November 2020

ABSTRAK

UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET ATORVASTATIN INOVATOR DAN GENERIK MENGGUNAKAN KCKUT

Deka Saputra
1504015113

Dengan mulai banyak muncul obat copy di Indonesia maka diperlukan penelitian untuk membandingkan mutu obat inovator dengan obat *copy*. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui apakah obat generik atorvastatin yang beredar dipasaran ekivalen secara in vitro terhadap inovatornya. Uji disolusi terbanding tablet atorvastatin menggunakan alat Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi (KCKUT) dilakukan menggunakan 2 medium disolusi yang berbeda yaitu pH 4,5; dan pH 6,8 masing-masing sebanyak 900 ml dengan suhu $37 \pm 0,5$ °C. Uji disolusi menggunakan 12 tablet dari masing-masing sampel atorvastatin inovator dan generik. Berdasarkan hasil penelitian uji disolusi terbanding antara obat atorvastatin generik dengan obat atorvastatin inovator, nilai f1 dan f2 pada kedua media dapar tidak memenuhi kriteria. Pada media dapar asetat pH 4,5 nilai f1 yang didapat 41,44 % dan f2 13,65 %, sedangkan pada dapar fosfat pH 6,8 didapat nilai f1 19,91 % dan f2 27,66 %. Berdasarkan hasil analisis yang didapat tidak memenuhi persyaratan yaitu $f1 \leq 15$ dan $f2 \geq 50$.

Kata kunci: Atorvastatin; Disolusi Terbanding; Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi (KCKUT).

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, karena dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul: **UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET ATORVASTATIN INOVATOR DAN GENERIK MENGGUNAKAN KCKUT.**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk menyelesaikan tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA Jakarta.

Pada kesempatan baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
3. Ibu Anisa Amalia, M.Farm., selaku pembimbing I dan pembimbing akademik dengan penuh keikhlasan dan kesabaran meluangkan waktu di tengah kesibukan yang sangat padat untuk membimbing, memberi motivasi serta mengarahkan penulis dari awal mengajukan judul, hingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
4. Bapak Dr. apt. Supandi, M.Si., selaku pembimbing 2 dengan penuh keikhlasan dan kesabaran meluangkan waktu di tengah kesibukan yang sangat padat untuk membimbing, memberi motivasi serta mengarahkan penulis dari awal mengajukan judul, hingga dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
5. Ayahanda Rasdin dan Ibunda Selasmini selaku orang tua penulis yang tidak henti-hentinya memberikan doa, dukungan moril dan materil kepada penulis, serta keluarga yang juga ikut memberikan dorongan dan motivasi sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.
6. Sahabat, Teman, Laboran, Dosen serta semua Civitas kampus yang tidak bisa penulis sebutkan namun tidak mengurangi rasa hormat penulis sehingga dengan bantuannya penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih ada banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi penulis khususnya, umumnya bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN 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	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Landasan Teori.....	5
1. Atorvastatin Kalsium.....	5
2. Tablet.....	7
3. Disolusi.....	7
4. Disolusi Terbanding	8
5. Kromatografi Cair Kinerja Tinggi.....	10
B. Kerangka Berpikir	10
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	12
A. Tempat dan Waktu Penelitian	12
B. Pola Penelitian.....	12
C. Prosedur Penelitian.....	12
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	16
A. Optimasi Metode	16
B. Kurva Kalibrasi	17
C. Media Disolusi	19
D. Uji Disolusi Terbanding.....	19
E. Analisis Data	20
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	23
A. Simpulan	23
B. Saran.....	23
DAFTAR PUSTAKA	24
LAMPIRAN.....	26

DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Kurva Kalibrasi Atorvastatin pada Dapar pH 4,5	18
Tabel 2. Kurva Kalibrasi Atorvastatin pada Dapar pH 6,8	18
Tabel 3. Nilai F1 dan F2 Uji Disolusi Terbanding Atorvastatin pada Dapar pH 4,5.....	20
Tabel 4. Nilai F1 dan F2 Uji Disolusi Terbanding Atorvastatin pada Dapar pH 6,8.....	21



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1 Struktur Kimia Atorvastatin Kalsium	5
Gambar 2. Hasil Kromatogram	16
Gambar 3. Hasil Optimasi Analisis.....	17
Gambar 4. Kurva Kalibrasi Atorvastatin pada Dapar pH 4,5	18
Gambar 5. Kurva Kalibrasi Atorvastatin Pada Dapar pH 6,8	19
Gambar 6. Grafik Profil Disolusi Atorvastatin Calcium pada Dapar pH 4,5	21
Gambar 7. Grafik Profil Disolusi Atorvastatin pada Dapar pH 6,8	21



DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Hasil Perhitungan	26
Lampiran 2. Hasil Perhitungan Disolusi	27
Lampiran 3. Hasil Perhitungan Ppm	28
Lampiran 4. Alat-alat dan Bahan Penelitian	29
Lampiran 5. Sertifikat Analisa Bahan Penelitian	31
Lampiran 6. Hasil Uji Disolusi Terbanding	33



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Persepsi masyarakat tentang obat generik 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). Obat generik adalah obat dengan nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan INN (*International Non-proprietary Names*) WHO untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat generik hanya menggunakan nama yang sesuai dengan zat berkhasiat yang dikandungnya walaupun diproduksi oleh pabrik yang berbeda. Sedangkan obat bermerek adalah obat dengan nama dagang dan menggunakan nama dagang yang merupakan milik perusahaan yang bersangkutan yang bertujuan untuk membedakan produk obat tertentu dari produk pesaing (Shargel, 2005). Dengan mulai banyak muncul obat *copy* di Indonesia maka diperlukan penelitian untuk membandingkan mutu obat inovator dengan obat *copy*.

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 kompetitor atau inovator karena hal ini perlu dilakukannya uji disolusi terbanding (Olusola 2011). Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Uji disolusi terbanding dapat juga digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (BPOM 2015). 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 sediaannya 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). Salah satu obat yang perlu dilakukan uji disolusi terbanding adalah Atorvastatin.

Atorvastatin adalah obat penghambat enzim HMG-CoA reduktase (3-methylglutaryl-coenzym-A) yang bekerja pada hepar. Atorvastatin merupakan obat golongan statin dengan rumus kimia (R- (R *, R *)- 2- (4-fluorophenyl) -β, γ-dihydroxy-5- (1-methylethyl) -3-phenyl-4- [(phenylamino) karbonil] - Asam 1H-pirolid-1-heptanoat, garam hemi-kalsium) dan rumus empiris $C_{33}H_{34}FN_2O_5 \cdot 2Ca$. Atorvastatin digunakan untuk terapi hiperkolesterolemia dan termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) II yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Atorvastatin memiliki bentuk polimorfisme yang dapat berpengaruh pada kelarutan serta bioavailabilitasnya dalam darah (Ahjel dan Dumitru, 2009). Menurut penelitian yang sudah dilakukan oleh Nurul Aini, Ratih Dian Saraswati dan Intan Sari Oktoberia pada tahun 2015 tentang Propil Disolusi Terbanding, Penetapan Kadar, dan Kualitas Fisik Tablet Atorvastatin Tablet Inovator, Generik Bernama Dagang, dan Generik di Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan, Jakarta, Indonesia. Hasil yang didapat bahwa obat generik bermerk Atorvastatin tidak ekuivalen dengan inovatornya (Nurul Aini, Ratih Dian Saraswati dan Intan Sari Oktoberia 2015). Uji disolusi terbanding tablet Atorvastatin dilakukan menggunakan KCKUT.

Kromatografi cair kinerja ultra tinggi (KCKUT) dapat digunakan untuk menganalisa Atorvastatin karena dapat memisahkan antara Atorvastatin dan hasil degradasinya. Metode KCKUT mempunyai beberapa keuntungan dibanding metode analisis lain, diantaranya kolom dapat digunakan kembali, memiliki berbagai jenis detektor, waktu analisis umumnya relatif singkat, ketepatan dan ketelitian relatif tinggi serta dapat digunakan untuk menganalisis kebanyakan senyawa kimia (Meyer 2004). KCKUT mempunyai kemajuan dalam teknologi kolom, sistem pompa tekanan tinggi, dan detektor yang sensitif. KCKUT dapat

menghasilkan pemisahan yang cepat dalam banyak hal, dengan keunggulan zat-zat yang tidak menguap atau tidak tahan panas dapat dianalisis tanpa peruraian atau tanpa perlu membuat derivat yang dapat menguap (DepKes RI 2014).

Komposisi fase gerak dapat mempengaruhi pemisahan pada KCKUT. Detektor yang akan digunakan adalah UV karena sensitif, paling sering digunakan, selektif terhadap gugus dan struktur tidak jenuh, tidak peka terhadap perubahan suhu dan kecepatan alir fase gerak serta selektif bagi senyawa yang mengandung gugus kromofor. Panggabean (2011) melaporkan bahwa semakin cepat laju alir maka luas area yang dihasilkan semakin kecil serta waktu retensi yang diperoleh semakin cepat. Perubahan perbandingan fase gerak dan laju alir (flow rate) dapat mempengaruhi waktu analisis, tekanan dan efisiensi kolom (Meyer 2004; Ahuja & Dong 2005; Snyder 2010). Komposisi fase gerak juga berpengaruh nyata terhadap kinerja KCKUT dan harus dikendalikan dengan cermat (DepKes 2014).

Berdasarkan uraian di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk membandingkan profil disolusi obat generik terhadap inovatornya menggunakan metode dayung rpm 75, 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 KCKUT (USP 30 2007).

B. Permasalahan Penelitian

Atorvastatin merupakan obat yang digunakan untuk terapi hiperkolesterolemia dan termasuk dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) II yang memiliki kelarutan rendah dalam air, sehingga perlu dilakukan uji bioekivalensi *invitro* dengan cara uji disolusi terbanding, adapun masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah:

Apakah terdapat perbedaan disolusi antara produk obat generik dan inovatornya dalam dapar pH 4,5 dan 6,8 ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:
Melakukan penilaian perbandingan efisiensi disolusi antara produk obat generik dan inovatornya dalam dapar pH 4,5 dan 6,8.

D. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai obat generik atorvastatin yang beredar di pasaran ekuivalen terhadap inovatornya dan efisiensi disolusi antara produk obat generik dan inovatornya dalam dapar pH 4,5 dan 6,8.



DAFTAR PUSTAKA

- Aini Nurul, Dian Saraswati Ratih dan Sari Intan. 2015. *Propil Disolusi Terbanding, Penetapan Kadar, dan Kualitas Fisik Tablet Atorvastatin Tablet Inovator, Generik Bernama Dagang, dan Generik di Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan*, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan, Jakarta, Indonesia.
- BPOM. 2015. *Pedoman Uji Bioekivalensi*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan RI. 2010. *Pemerintah lakukan Revitalisasi Penggunaan Obat Generik*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dirjen POM Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Gholib GI. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar
- Goodman, Gilman. 2008. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. MCGraw-Hill Comp, USA.
- Handayani, RS Supardi, S Raharni, Susyanti, AL. 2009. *Ketersediaan dan Peresepan Obat Generik*. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan, Jakarta
- Katzung, BG. 2013. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 12. EGC, Jakarta
- Lachman L, Lieberman HA. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Kedua, 1091-1098. UI Press, Jakarta.
- Olusola AM, Olobukola OO, Emeka OH, Lilian AE. 2011. Equivalence Of Two Generic Brands Of Amlodipine Besylate Under Biowaiver. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Volume 4. University Of Lagos, Nigeria.
- PerMenKes RI. 2010. *Kewajiban Menggunakan Obat Generik di Fasilitas Pelayanan Pemerintah*. Jakarta : Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Rambiko SC, Fatimawali, Bodhi W. 2016. Uji Sensitivitas Bakteri Penyebab Infeksi Nosokomial Saluran Kemih Akibat Penggunaan Kateter Terhadap Antibiotik Ampicillin, Amoxicillin, dan Ciprofloxacin di RSUP Prof. dr. RD Kandou. *Jurnal*. Universitas Sam Ratulangi, Manado.
- Rawlins SM. 2017. *British Pharmacopoeia*. Volume I. Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency, London.

- Republik Indonesia. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73 Tahun 2016. Tentang : *Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek*, Jakarta.
- Rohman A. 2009. *Kromatografi Untuk Analisis Obat*. Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Shargel L, Yu A, Wu S. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi kedua. Airlangga University Press, Surabaya.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar- Dasar Praktis*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Snyder LR, Kirkland, Glajh JL. 1997. *Practical HPLC Method Development*. 2nd Edition. New York: John Willey & Sons.
- Sukandar dkk. 2009. *ISO Farmakoterapi*. ISFI Penerbitan, Jakarta.
- Syamsuni. 2006. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. EGC, Jakarta
- The United State Pharmacopeial Convention. 2011. *The United States Pharmacopeia (USP)*. 34th Edition, United States.
- Underwood, AL. dan Day, RA. 2002. *Analisis Kimia Kuantitatif*. Edisi Keenam. Erlangga, Jakarta.