

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

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

**Disusun oleh:**  
**Dimas Yoga Pratama**  
**1504015113**



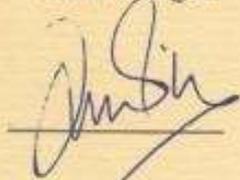
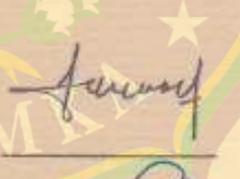
**PROGRAM STUDI FARMASI**  
**FAKULTAS FARMASI DAN SAINS**  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA**  
**JAKARTA**  
**2020**

Skripsi dengan judul

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

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

**Dimas Yoga Pratama, NIM 1504015113**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>25/9/21</u>
<u>Penguji I</u> <b>apt. Ari Widayanti, M.Farm.</b>		<u>08/12 2020</u>
<u>Penguji II</u> <b>apt. Pramulani Mulya Lestari, M.Farm.</b>		<u>30/11/2020</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>Anisa Amalia, M. Farm.</b>		<u>30/11/2020</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>Dr. apt. Supandi, M. Si.</b>		<u>26/11/2020</u>
<b>Ketua Progam Studi Farmasi</b> <b>apt. Kori Yati, M. Farm.</b>		<u>08/12 2020</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal 9 November 2020

## ABSTRAK

### UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET KARBAMAZEPIN INOVATOR DAN GENERIK MENGGUNAKAN KCKUT

**Dimas Yoga Pratama**  
**1504015113**

Karbamazepin adalah obat golongan anti konvulsan yang secara luas digunakan untuk epilepsi obat utama dalam penanganan epilepsi. Karbamazepin memiliki sifat kelarutan dalam air rendah dan memiliki permeabilitas yang tinggi (BCS II). Obat-obatan yang tergolong ke dalam BCS kelas II ini, bioavailabilitas obat dikendalikan oleh kecepatan pelepasan obat dari sediaan oleh sebab itu, uji disolusi dapat dilakukan sebagai studi awal untuk menilai ekivalensi produk uji terhadap produk inovator. Uji disolusi terbanding dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan inovatornya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memastikan kemiripan kualitas dan mutu obat berdasarkan profil disolusi obat generik dan inovator karbamazepin. Penelitian ini menggunakan metode dayung menggunakan medium disolusi dapar asetat pH 4,5 dan dapar fosfat pH 6,8 dengan kecepatan 75 rpm selama 60 menit. Instrumen yang digunakan untuk mengetahui kadar karbamazepin dalam media disolusi adalah KCKUT pada panjang gelombang 285nm dengan fase gerak asetonitril: aquadest (30 : 70) dan fase diam kolom C18. Hasil penelitian menunjukkan bahwa obat generik mempunyai profil disolusi yang sama atau sebanding dengan innovator ( $F_2 \geq 50$ ), dengan hasil faktor kemiripan untuk obat generik pada dapar asetat pH 4,5 adalah 77,81% dan dapar fosfat pH 6,8 adalah 62,38% Sehingga dapat disimpulkan obat generik ekivalen terhadap obat inovator.

**Kata kunci:** Karbamazepin, 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 yang berjudul: “**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET KARBAMAZEPIN 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 Supadi dan Ibunda Haryani 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
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>viii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Landasan Teori	4
1. Karbamazepin	4
2. Tablet	5
3. Disolusi	6
4. Disolusi Terbanding	7
5. Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi (KCKUT)	9
B. Kerangka Berpikir	11
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>12</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	12
B. Pola Penelitian	12
C. Prosedur Penelitian	12
D. Analisis Data	14
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>16</b>
A. Optimasi Analisis	16
B. Kurva Kalibrasi	17
1. Kurva Kalibrasi pH 4,5	17
2. Kurva Kalibrasi pH 6,8	18
D. Media Disolusi	19
E. Uji Disolusi Terbanding	19
F. Analisis Data	20
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>22</b>
A. Simpulan	22
B. Saran	22
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>23</b>
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN</b>	<b>26</b>

## DAFTAR TABEL

	Hlm
Tabel 1. Hasil Kurva Kalibrasi pH 4,5	17
Tabel 2. Hasil Kurva Kalibrasi pH 6,8	18
Tabel 3. Hasil Uji Disolusi Terbanding pH 4,5	20
Tabel 4. Hasil Uji Disolusi Terbanding pH 6,8	21



## DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Struktur Kimia Karbamazepin	4
Gambar 2. Hasil dari Kromatogram	16
Gambar 3. Hasil dari Optimasi Analisis	16
Gambar 4. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	17
Gambar 5. Kurva Kalibrasi pH 4,5	18
Gambar 6. Kurva Kalibrasi pH 6,8	18
Gambar 7. Kurva Konsentrasi antara Inovator dan Generik pH 4,5	20
Gambar 8. Kurva Konsentrasi antara Inovator dan Generik pH 6,8	21



## DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Hasil Perhitungan	26
Lampiran 2. Contoh Hasil Perhitungan Uji Disolusi Terbanding	27
Lampiran 3. Perhitungan ppm	29
Lampiran 4. Alat-alat dan Bahan Penelitian	30
Lampiran 5. Sertifikat Analisa Bahan Penelitian	32
Lampiran 6. Hasil Uji Disolusi Terbanding	36



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Uji bioekivalensi adalah uji bioavailabilitas komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antar produk uji dengan produk obat pembanding (BPOM, 2004). Uji ini diperlukan karena metode fabrikasi dan formulasi dapat mempengaruhi bioavailabilitas produk-produk obat tersebut (Abdou 1989). Bioavailabilitas adalah jumlah dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai/tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif setelah pemberian produk obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin. Dua produk disebut bioekivalen jika mempunyai ekivalensi farmasetik (mengandung zat aktif yang sama) atau merupakan alternatif farmasetik (mengandung zat aktif yang sama tetapi berbeda dalam bentuk sediaan atau kekuatan) dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, baik dalam hal efikasi maupun keamanan (BPOM 2004). Ekivalensi farmasetik dapat digambarkan melalui uji disolusi terbanding.

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 salah satu metode kontrol kualitas yang digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas suatu obat dan sebagai penilaian uji bioekivalen. Uji disolusi *in vitro* memberikan informasi tentang availabilitas obat dan efek terapeutik secara *in vivo*. Komponen penting untuk pengujian disolusi adalah wadah, tipe pengaduk, suhu, dan medium (Siregar dan Wikasra 2010). Salah satu bahan obat yang perlu dilakukan uji disolusi terbanding adalah karbamazepin.

Karbamazepin merupakan obat yang digunakan dalam terapi epilepsi parsial dan tonik-klonik yang banyak digunakan oleh masyarakat (Brunton dan

Keith, 2008). Karbamazepin memiliki kelarutan yang sangat rendah sekitar  $237,2 \pm 5,2$  mg/L pada suhu  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  atau sekitar 178 mg/L pada suhu  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Lee *et al.*, 2005; Rane *et al.*, 2007), namun memiliki permeabilitas yang sangat tinggi (FDA,

2000). Berdasarkan *biopharmaceutic classification system* (BCS), karbamazepin digolongkan ke dalam BCS kelas II. Untuk obat-obatan yang tergolong ke dalam BCS kelas II ini, bioavailabilitas obat dikendalikan oleh kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Shargel, *et al.*, 2005). Menurut penelitian yang sudah dilakukan Satriadi dkk tentang uji disolusi terbanding zat karbamazepin dalam bentuk sediaan tablet di Institut Teknologi Bandung, Bandung. Hasil yang didapat bahwa obat generik berlogo, dan obat generik bermerk ekivalen atau similar dengan inovatornya (Satriadi dkk.2011). Oleh sebab itu, uji disolusi di dalam berbagai medium uji dapat dilakukan sebagai studi awal untuk menilai ekivalensi produk uji terhadap produk inovator.

Berdasarkan uraian diatas, maka penelitian ini dilakukan untuk membandingkan profil disolusi obat generik, obat generik bermerk dagang 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 HPLC (USP 30 2007).

Kromatografi cair kinerja ultra tinggi (KCKUT) dapat digunakan untuk menganalisa Karbamazepin karena dapat memisahkan antara Karbamazepin 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).

## **B. Permasalahan Penelitian**

Karbamazepin merupakan obat yang digunakan dalam terapi epilepsi parsial. Berdasarkan *biopharmaceutic classification system* (BCS), karbamazepin digolongkan ke dalam BCS kelas II. Sehingga perlu dilakukan uji Biokavalensi

invitro dengan cara uji disolusi terbanding. Adapun masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah: Apakah terdapat perbedaan efisiensi disolusi antara produk obat generik dan komparatornya dalam pH 4,5 dan 6,8?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui apakah obat generik karbamazepin yang beredar dipasaran ekuivalen secara in vitro terhadap inovatornya.
2. Untuk melihat adanya perbedaan profil disolusi tablet Karbamazepin generik dan bermerek.

### **D. Manfaat Penelitian**

Dari hasil penelitian diharapkan dapat memperoleh suatu informasi yang akurat antara lain:

1. Memberikan informasi mengenai mutu obat generik karbamazepin yang beredar di pasaran.
2. Memberikan informasi mengenai kadar obat generik disolusi obat generik karbamazepin memenuhi kriteria berdasarkan Farmakope Indonesia.



## DAFTAR PUSTAKA

- 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.
- Satrialdi, Asyarie S, Mudhakhir. 2011. *Uji Disolusi Terbanding Zat Karbamazepin dalam Bentuk Sediaan Tablet*. Institut Teknologi Bandung, Bandung.
- 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
- Kyriacos, SB. Boukarim, C. Safi, W. Mroueh, M. Maroun, AB. Khoury, GE. and Shehayeb, R. 2009. In Vitro Testing of Ciprofloxacin Formulations and Preliminary Study on BCS Biowaiver. *Journal of Food and Drug Analysis*. Departement of Pharmaceutical Sciences, Lebanon.
- 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.
- 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.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar- Dasar Praktis*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

- Sukandar, dkk. 2009. *ISO Farmakoterapi*. ISFI Penerbitan, Jakarta. Syamsuni. 2006. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. EGC, Jakarta
- The United State Pharmacopeial Convention. 2007. *The United States Pharmacopeia (USP)*. 30th Edition, United States.
- Underwood, AL. dan Day, RA. 2002. *Analisis Kimia Kuantitatif*. Edisi Keenam. Erlangga, Jakarta.
- Anief M, 1993. *Farmasetika*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 29-46. Syamsuni A.H., 2007, Ilmu Resep. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Anindya S. 1997, *Pemastian Mutu Obat: Kompendium Pedoman dan Bahan-Bahan Terkait*, Vol. 2, diterjemahkan oleh Fabiola CR. Dan Hutabarat, ECG Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, 81-85, 97-98.
- PerMenKes RI. 2010. *kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas Pelayanan Pemerintah*. Jakarta. Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Ikatan Apoteker Indonesia. 2010. *ISO Informasi Spesialite Obat Indonesia*, Volume 46 – 2011 s/d 2012. Jakarta. PT ISFI
- Ditjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia: Edisi V*. Jakarta. Departemen Kesehatan RI.
- Badan POM RI, 2004, *Pedoman Uji Bioekivalensi*, Jakarta, 1-5.
- Gandjar GD. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Republik Indonesia. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 73 Tahun 2016. Tentang : *Standar Pelayanan Kefarmasian di Apotek*, Jakarta.
- Rohman, A. dan Gandjar, IG. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Cetakan Pertama. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Snyder, LR. Kirkland, JJ. dan Glajh, JL. 1997. *Practical HPLC Method Development*. 2<sup>nd</sup> Edition. New York: John Willey & Sons.
- Gidal, B.E, Garnett, W.R., 2008, *Epilepsy, Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach*, 7<sup>th</sup> Edition, Mc Graw-Hill Medical Publishing, New York, 939.
- Anief, M., 1993, *Farmasetika*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 29-46.
- Anindya, S., 1997, *Pemastian Mutu Obat: Kompendium Pedoman dan Bahan-Bahan Terkait*, Vol. 2, diterjemahkan oleh Fabiola CR. Dan Hutabarat, ECG Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, 81-85, 97-98.
- Miller RB, Vranderick M. *A Validated HPLC Method For the Determination of Carbamazepine and in Human Plasma*. J Liq Chromatogr.

PERDOSSI. *Pedoman Tatalaksana Epilepsi*. 5th ed. Kusumastuti K, Gunadharna S, Kustiowati E, editors. Surabaya: Airlangga University

Jiang W, Xia T, Yun Y, Li M, Zhang F. *UHPLC-MS/MS method for simultaneous determination of carbamazepine and its seven major metabolites in serum of epileptic patients*. *J Chromatogr B*. 2019.

