

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



MODUL PRAKTIKUM BIOFARMASETIKA

TIM PENYUSUN:

ANISA AMALIA, M.FARM

FAHJAR PRISISKA, M.FARM.,APT

DR. FITH KHAIRA NURSAL, M.SI.,APT

KORI YATI, M.FARM.,APT

MODUL PRAKTIKUM BIOFARMASETIKA



IDENTITAS PRAKTIKAN

NAMA :
NIM :
KELAS :
KELOMPOK :

TIM PENYUSUN :

Anisa Amalia, M.Farm.

Fahjar Prisiska, M.Farm., Apt.

Dr. Fith Khaira Nursal, M.Si., Apt.

Kori Yati, M.Farm., Apt.

**UNIT BIDANG ILMU - TEKNOLOGI FARMASI
PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF.DR.HAMKA
JAKARTA 2019**



PENGESAHAN

MODUL PRAKTIKUM BIOFARMASETIKA

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami ucapkan kepada Allah SWT, atas limpahan rahmat dan petunjuknya sehingga modul praktikum Biofarmasetika dapat diselesaikan. Modul praktikum ini disusun guna memberikan petunjuk dan pegangan bagi mahasiswa program studi Farmasi yang akan melaksanakan praktikum Biofarmasetika.

Penyusun menyadari bahwa modul ini masih jauh dari sempurna dan mungkin masih terdapat banyak kekurangan. Untuk itu penyusun sangat mengharapkan kritik dan saran guna perbaikan modul Praktikum Biofarmasetika, dan nantinya untuk lebih menyempurnakan di kemudian hari.

Semoga modul praktikum ini dapat bermanfaat. Aamiin..

Jakarta, November 2019

Tim Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	4
DAFTAR ISI	5
TATA TERTIB PRAKTIKUM	7
DESKRIPSI MATA KULIAH PRAKTIKUM	9
PETUNJUK PENGGUNAAN MODUL PRAKTIKUM	10
PRAKTIKUM 1: PENGARUH FORMULASI TERHADAP LAJU DISOLUSI TABLET	11
1. KOMPETENSI DASAR	11
2. INDIKATOR CAPAIAN	11
3. TUJUAN PRAKTIKUM	11
4. URAIAN TEORI	11
5. PELAKSANAAN PRAKTIKUM	11
6. EVALUASI	12
7. SOAL LATIHAN	13
8. DAFTAR PUSTAKA	13
PRAKTIKUM 2: PENENTUAN PARAMETER FARMAKOKINETIKA MENGGUNAKAN DATA KONSENTRASI OBAT DALAM DARAH (SIMULASI)	14
1. KOMPETENSI DASAR	14
2. INDIKATOR CAPAIAN	14
3. TUJUAN PRAKTIKUM	14
4. URAIAN TEORI	14
5. PELAKSANAAN PRAKTIKUM	15
6. EVALUASI	16
7. SOAL LATIHAN	16
8. DAFTAR PUSTAKA	16
PRAKTIKUM 3: PENENTUAN PARAMETER FARMAKOKINETIKA OBAT MELALUI PEMBERIAN SECARA INTRAVENA (MODEL <i>IN VITRO</i>)	18
1. KOMPETENSI DASAR	18
2. INDIKATOR CAPAIAN	18
3. TUJUAN PRAKTIKUM	18
4. URAIAN TEORI	18
5. PELAKSANAAN PRAKTIKUM	19
6. EVALUASI	20
7. SOAL LATIHAN	21
8. DAFTAR PUSTAKA	21

<u>PRAKTIKUM 4: PENENTUAN PARAMETER FARMAKOKINETIKA OBAT SETELAH PEMBERIAN SECARA INFUS (IN VITRO)</u>	22
1. KOMPETENSI DASAR	22
2. INDIKATOR CAPAIAN	22
3. TUJUAN PRAKTIKUM	22
4. URAIAN TEORI	22
5. PELAKSANAAN PRAKTIKUM	23
6. EVALUASI	24
7. SOAL LATIHAN	24
8. DAFTAR PUSTAKA	25
<u>PRAKTIKUM 5: STUDI BIOVAILABILITAS DAN BIOEKIVALENSI</u>	26
1. KOMPETENSI DASAR	26
2. INDIKATOR CAPAIAN	26
3. TUJUAN PRAKTIKUM	26
4. URAIAN TEORI	26
5. PELAKSANAAN PRAKTIKUM	28
6. EVALUASI	28
7. SOAL LATIHAN	29
8. DAFTAR PUSTAKA	30
<u>PRAKTIKUM 6: PENENTUAN KOEFISIEN PARTISI SEDIAAN FARMASI</u>	31
1. KOMPETENSI DASAR	31
2. INDIKATOR CAPAIAN	31
3. TUJUAN PRAKTIKUM	31
4. URAIAN TEORI	31
5. PELAKSANAAN PRAKTIKUM	33
6. EVALUASI	34
7. SOAL LATIHAN	34
8. DAFTAR PUSTAKA	34
<u>MATERI PRAKTIKUM 7: STUDI DIFUSI SEDIAAN FARMASI (IN VITRO)</u>	35
1. KOMPETENSI DASAR	35
2. INDIKATOR CAPAIAN	35
3. TUJUAN PRAKTIKUM	35
4. URAIAN TEORI	35
5. PELAKSANAAN PRAKTIKUM	37
6. EVALUASI	39
7. SOAL LATIHAN	40
8. DAFTAR PUSTAKA	41
<u>LAMPIRAN</u>	42

PERATURAN PRAKTIKUM BIOFARMASETIKA

1. Kehadiran :
 - a. Kehadiran wajib 100%
 - b. Setiap praktikan wajib hadir 10 menit sebelum praktikum dimulai
 - c. Apabila praktikan terlambat lebih dari 15 menit, tidak diperkenankan untuk mengikuti praktikum hari itu dan tidak diperbolehkan mengganti jam.
2. Pre Test atau Post Test :

Praktikan wajib mengikuti pre-test atau post-test yang diadakan pada tiap bab praktikum. Pre-Test atau Post-Test dapat berupa tes lisan maupun tertulis selama 15 menit. Materi yang diujikan terkait dengan objek praktikum yang dilaksanakan pada hari praktikum.
3. Tata Tertib :
 - a. Praktikan diwajibkan menggunakan jas laboratorium, sepatu, masker, sarung tangan yang dibawa masing-masing praktikan
 - b. Tiap kelompok diwajibkan membawa : tissue, kain lap, laboratoriumel dan sabun cuci untuk mencuci tangan dan peralatan kaca.
 - c. Tiap praktikan wajib membawa kalkulator saintifik pada tiap bab praktikum biofarmasetika.
 - d. Praktikan tidak diperbolehkan membawa makanan dan minuman ke dalam laboratorium, menggunakan handphone, menyalakan api dan benda-benda berbahaya lainnya.
4. Sanksi :
 - a. Peringatan secara lisan
 - b. Dikeluarkan atau tidak boleh mengikuti praktikum
5. Peralatan :
 - a. Setiap praktikan bertanggung jawab terhadap peralatan laboratorium yang digunakan.
 - b. Kerusakan alat baik disengaja maupun tidak disengaja wajib dilaporkan kepada asisten dosen demi kelancaran praktikum selanjutnya.
 - c. Peralatan yang rusak wajib diganti. Penggantian dengan alat yang sama dan tidak diperbolehkan mengganti dengan uang.
 - d. Berhati-hati bila bekerja dengan bahan kimia dan peralatan yang sensitif.
6. Laporan :

Laporan terdiri dari laporan individu dan laporan kelompok. Laporan individu dikerjakan pada lembar kerja, dikumpulkan 2 hari setelah hari praktikum dan harus berisi:

 - a. Nama praktikan, kelas, gelombang dan judul praktikum
 - b. Hasil pengamatan
 - c. Perhitungan
 - d. Soal Latihan

Laporan kelompok dikumpulkan satu minggu setelah praktikum dan digunakan sebagai syarat Praktikan untuk praktikum selanjutnya. Laporan

kelompok diketik menggunakan font Times New Roman dengan ukuran 12 dan spasi 1,5. Laporan kelompok harus berisi :

- a. Cover
 - b. Bab 1 Pendahuluan : Latar belakang, Tujuan praktikum
 - c. Bab 2 Tinjauan Pustaka
 - d. Bab 3 Prosedur Praktikum
 - e. Bab 4 Hasil dan Pembahasan
 - f. Bab 5 Kesimpulan
 - g. Daftar Pustaka
 - h. Lampiran
7. Penilaian :
- Nilai praktikum terdiri dari
- a. Keaktifan : kehadiran
 - b. Tugas : Laporan individu, laporan kelompok dan kuis
 - c. UTS
 - d. UAS

DESKRIPSI MATA KULIAH PRAKTIKUM

Biofarmasetika merupakan ilmu yang mempelajari pengaruh sifat fisikokimia bahan baku obat, bentuk sediaan dan rute pemberian terhadap kadar obat dalam darah. Sifat fisikokimia obat yang paling berpengaruh terhadap ketersediaan hayati obat adalah kelarutan dan permeabilitas obat sehingga pada praktikum biofarmasetika dilakukan praktikum mengenai uji disolusi, koefisien partisi dan uji difusi. Praktikum mengenai uji disolusi menggambarkan kelarutan bahan obat dan pengaruh faktor formulasi terhadap pelepasan obat dari bentuk sediaan padat. Praktikum penentuan koefisien partisi merupakan salah satu parameter yang mempengaruhi difusi obat sehingga perlu dilakukan sebelum praktikum mengenai uji difusi. Praktikum uji difusi menggambarkan kemampuan bahan obat untuk berpenetrasi setelah lepas dari bentuk sediaan.

Selain sifat fisikokimia, rute pemberian akan mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Dari data hasil kadar obat dalam plasma yang diperoleh kemudian dapat ditentukan parameter farmakokinetikanya. Oleh sebab itu pada praktikum Biofarmasetika juga dilakukan penentuan parameter farmakokinetika obat yang digunakan melalui rute oral, intravena dan infus bolus. Penentuan parameter farmakokinetika perlu dilakukan untuk melihat pengaruh kondisi fisiologis tubuh terhadap kadar obat dalam plasma.

Materi yang tidak kalah penting adalah pengujian mengenai bioavaibilitas dan bioekivalensi (BA/BE) obat. Studi BA/BE penting dalam dunia farmasi karena merupakan pengujian yang perlu dilakukan untuk mengenai kesetaraan produk *mee to* dan produk inovatornya berdasarkan parameter farmakokinetik yang diperoleh dari hasil analisa pengujian kadar obat dalam plasma.

PETUNJUK PENGGUNAAN MODUL PRAKTIKUM

Modul praktikum biofarmasetika digunakan sebagai pegangan mahasiswa dalam mengikuti Praktikum Biofarmasetika. Modul ini berisi tentang tata tertib praktikum, materi serta prosedur praktikum yang harus di ikuti oleh praktikan. Modul praktikum wajib dibawa praktikum pada tiap pertemuan. Setiap praktikan wajib membaca dan memahami materi dan prosedur praktikum pada masing-masing bab sebelum praktikum berlangsung. Modul praktikum tidak digunakan sebagai tempat untuk mengerjakan laporan individu, laporan kelompok maupun soal latihan. Laporan individu dan soal latihan dikerjakan pada lembar kerja yang tertera pada lampiran.

PRAKTIKUM 1: PENGARUH FORMULASI TERHADAP LAJU DISOLUSI TABLET

1. Kompetensi Dasar

Mampu menganalisa pengaruh formulasi terhadap laju disolusi obat.

2. Indikator Capaian

- a. Mampu menganalisa data hasil disolusi
- b. Mampu menganalisa pengaruh formulasi terhadap laju disolusi

3. Tujuan Praktikum

Setelah mengikuti praktikum ini mahasiswa diharapkan mampu:

- a. Memahami profil disolusi obat dalam berbagai kondisi pH
- b. Memahami pengaruh formulasi terhadap laju disolusi tablet

4. Uraian Teori

Obat dapat diberikan dengan berbagai cara dan melalui beberapa rute yang bertujuan untuk menghasilkan efek terapi, baik secara lokal maupun sistemik. Obat untuk mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk padat dan diberikan oral akan mengalami beberapa proses yaitu, desintegrasi, disolusi dan absorpsi melalui membran sel saluran pencernaan. Disolusi obat adalah proses kinetika molekul obat dibebaskan dari fase padat dan masuk ke dalam fase larutan. Umumnya, obat hanya dalam bentuk larutan yang dapat diabsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, atau bahkan memberikan kerja farmakologis.

Disolusi merupakan tahap penentu dalam proses tersebut, terutama untuk zat aktif yang memiliki tingkat kelarutan kurang baik dalam air. Obat akan mencapai sirkulasi sistemik dimulai dengan tahapan paling lambat. Jika proses disolusi suatu partikel obat tertentu cepat atau jika obat diberikan suatu larutan.

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi disolusi antara lain sifat fisikokimia obat, faktor formulasi, anatomi fisiologi saluran cerna dan lain-lain.

5. Pelaksanaan Praktikum

a. Alat dan Bahan

Bahan: Sampel Tablet generik dan Tablet merk dagang, larutan dapar fosfat pH 5,8.

Alat: *Dissolution tester*, spektrofotometer UV-VIS, pipet ukur dan peralatan gelas.

b. Prosedur Kerja

- 1) Setiap kelompok menggunakan satu sampel uji dengan medium disolusi yang telah ditetapkan.
- 2) Penentuan panjang gelombang larutan zat aktif; buat larutan standar konsentrasi 10 µg/mL dan ukur serapannya pada panjang gelombang 220-350 nm.
- 3) Pembuatan kurva kalibrasi; buat larutan standar zat aktif dengan beberapa konsentrasi yaitu, 4, 6, 8, 10, 12 dan 14 µg/mL dan ukur serapannya pada panjang gelombang maksimum (hasil pengukuran pada no. 2).
- 4) Penentuan profil disolusi; wadah disolusi (*chamber*) diisi dengan air dan atur suhu pada 37°C, kemudian *chamber* diisi medium disolusi sebanyak 900 mL. Sampel tablet dimasukkan dalam *chamber* yang sudah terisi medium disolusi kemudian alat disolusi diatur pada kecepatan 50 rpm. Larutan diambil sebanyak 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 20 dan 30. Setiap pengambilan harus digantikan dengan medium lagi sejumlah yang sama. Larutan tersebut kemudian diambil sebanyak 1 mL, lalu masukkan ke dalam labu ukur 100 mL dan cukupkan volume dengan dapar fosfat pH 5,8 hingga 100 mL. Masing-masing larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV - Vis, kemudian tentukan kadar zat aktif yang terdisolusi per satuan waktu menggunakan kurva kalibrasi.

6. Evaluasi

a. Hasil Percobaan

- 1) Penentuan panjang gelombang maksimum
- 2) Kurva kalibrasi larutan
- 3) Profil disolusi Tablet
- 4) ED₃₀ Tablet

b. Pembahasan

Dari data dan hasil percobaan lakukan analisa dan pembahasan tentang pengaruh faktor formulasi terhadap profil disolusi sampel tablet dari dua pabrik yang berbeda, dan tuliskan kesimpulan yang diperoleh dari percobaan ini.

c. Laporan (lihat Pedoman Laporan Hasil Praktikum)

7. Soal Latihan

- a. Jelaskan pengaruh formulasi pada profil disolusi tablet?
- b. Uraikan dengan jelas cara penyiapan larutan dapar fosfat pH 5,8

8. Daftar Pustaka

- Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta.
- Jurnal dan artikel terkait (nasional/Internasional)
- Shargel, Leon and Andrew B.C. Yu. 2016. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Edisi 7.
- Sinko, Patrick L. 2011. *Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika Martin*. Edisi 5. Terjemahan Joshita Djajadisastra, Amalia H. Hadinata. Jakarta: EGC.

PRAKTIKUM 2: PENENTUAN PARAMETER FARMAKOKINETIKA MENGGUNAKAN DATA KONSENTRASI OBAT DALAM DARAH (SIMULASI)

1. Kompetensi Dasar

Mahasiswa mampu menganalisa parameter farmakokinetika menggunakan data konsentrasi obat dalam darah.

2. Indikator Capaian

- a. Mahasiswa mampu menentukan orde reaksi eliminasi obat
- b. Mahasiswa mampu menghitung dan menganalisa kadar parameter farmakokinetika yang meliputi : C_{maks} , T_{maks} , $T_{1/2}$, V_d , Cl dan AUC .

3. Tujuan Praktikum

Setelah mengikuti percobaan ini mahasiswa diharapkan mampu untuk :

- a. Menentukan kadar obat yang terdapat dalam sampel darah sukarelawan.
- b. Menentukan orde eliminasi obat yang diberikan dan menganalisa parameter farmakokinetik obat.

4. Uraian Teori

Farmakokinetika adalah pengetahuan yang mempelajari keadaan obat dan metabolitnya di dalam tubuh makhluk hidup sebagai fungsi dari waktu setelah proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Penentuan konsentrasi obat dalam darah umumnya dilakukan terhadap plasma atau serum dengan menganggap bahwa kadar obat dalam plasma mempunyai keseimbangan dinamik dengan kadar obat dalam jaringan maka perubahan konsentrasi obat dalam plasma akan dapat menggambarkan perubahan kadar obat dalam jaringan.

Data konsentrasi obat dalam plasma sebagai fungsi dari waktu akan diperoleh gambaran menyeluruh tentang kinetika obat di dalam tubuh setelah pemberian obat melalui rute tertentu. Berdasarkan kurva hubungan antara

konsentrasi terhadap waktu akan dapat diketahui model farmakokinetika yang diikuti oleh obat tersebut serta dapat dihitung parameter farmakokinetikanya. Obat yang masuk ke dalam tubuh dapat mengikuti beberapa model farmakokinetika. Model yang paling banyak digunakan adalah model kompartemen, yang terdiri dari model kompartemen satu terbuka dan model multi-kompartemen.

Parameter konsentrasi puncak (C_{maks}) merupakan parameter yang menyatakan konsentrasi maksimum yang dapat dicapai obat dalam plasma. Parameter ini berhubungan dengan dosis, konstanta kecepatan absorpsi dan konstanta kecepatan eliminasi dari obat. Waktu untuk mencapai konsentrasi puncak (T_{maks}) merupakan parameter yang menggambarkan kecepatan absorpsi obat. Kedua parameter tersebut dapat ditentukan dari kurva. Luas area di bawah kurva dari waktu $t = 0$ sampai $t = \infty$ merupakan parameter yang menggambarkan jumlah obat yang di absorpsi (AUC). Untuk menghitung parameter ini dapat digunakan cara trapezoidal dan persamaan farmakokinetika.

Ketiga parameter tersebut biasanya digunakan untuk menilai apakah suatu sediaan obat mempunyai ketersediaan hayati yang baik. Parameter waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) dapat digunakan untuk pengaturan regimen dosis suatu obat.

5. Pelaksanaan Praktikum

a. Alat dan Bahan

Alat : Kalkulator saintifik

Bahan : Data kadar obat dalam plasma, kertas semilog, lembar kerja

b. Prosedur Kerja

- 1) Setiap kelompok mendapatkan data kadar obat dalam plasma yang diberikan melalui rute oral.
- 2) Berdasarkan contoh data yang diberikan, tentukan apakah eliminasi obat mengikuti orde 0 atau orde 1.

- 3) Hitung parameter farmakokinetika dari data yang diberikan meliputi K , $t_{1/2}$, V_d , Cl_t , C_{maks} dan t_{maks} .
- 4) Buat kurva hubungan antara logaritme konsentrasi obat yang diperoleh terhadap waktu. Hitunglah nilai AUC berdasarkan kurva yang telah dibuat.

6. Evaluasi

a. Hasil Percobaan

- 1) Penentuan orde reaksi eliminasi obat
- 2) Penentuan nilai parameter farmakokinetik yang meliputi K eliminasi, $t_{1/2}$, V_d , Cl_t , C_{maks} dan t_{maks}
- 3) Grafik AUC dan penentuan nilai AUC

b. Pembahasan

Dari contoh data dan hasil percobaan lakukan analisa dan pembahasan mengenai kinetika eliminasi obat sesuai dengan orde reaksi yang diperoleh, pengaruh nilai parameter farmakokinetika yang diperoleh terhadap ketersediaan hayati maupun efek terapi yang diperoleh dari obat tersebut. Kemudian tuliskan kesimpulan yang diperoleh dari hasil praktikum dan pembahasan yang telah dibuat.

c. Laporan (lihat Pedoman Laporan Hasil Praktikum)

7. Soal Latihan

- a. Apa yang dimaksud dengan Farmakokinetika?
- b. Bila orde reaksi eliminasi suatu obat mengikuti kinetika orde 0. Hitunglah nilai waktu paruh jika diketahui konstanta eliminasi obat adalah $0,0627/\text{jam}$?
- c. Apa yang dimaksud dengan K eliminasi, $t_{1/2}$, V_d , Cl_t , C_{maks} dan t_{maks} ?

8. Daftar Pustaka

- Nanizar, ZJ. *Ars Prescribendi, Resep yang Rasional Buku Ketiga*. Penerbit Buku Airlangga University Press. Surabaya. 2006
- Shargel, L. and Yu, A., *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 7th ed.*, Appleton & Lange, New York, 2016.
- Sinko, Patrick. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika ed 5; Prinsip Kimia Fisika dan Biofarmasetika dalam Ilmu Farmasetika*. Terjemahan Joshita Djajadisastra. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2015
- Jurnal dan artikel terkait (nasional/Internasional)

PRAKTIKUM 3: PENENTUAN PARAMETER FARMAKOKINETIKA OBAT MELALUI PEMBERIAN SECARA INTRAVENA (MODEL *IN VITRO*)

1. Kompetensi Dasar

Mampu menganalisa parameter farmakokinetika obat dengan pemberian secara bolus intravena

2. Indikator Capaian

- a. Mampu melakukan simulasi uji *in vitro* untuk obat yang diberikan secara intravena
- b. Mampu menghitung kadar obat setelah pemberian intravena dan memplot data dalam fungsi waktu pada skala semilogaritmik
- c. Mampu menentukan parameter farmakokinetika obat yang diberikan secara intravena

3. Tujuan Praktikum

Setelah mengikuti percobaan ini mahasiswa diharapkan :

- a. Memahami proses *in vitro* dan perkembangan kadar obat dalam darah setelah pemberian obat secara bolus intravena.
- b. Mampu memplot data kadar obat dalam fungsi waktu pada skala semilogaritmik.
- c. Mampu menentukan berbagai parameter farmakokineka obat yang berkaitan dengan pemberian obat secara bolus intravena.

4. Uraian Teori

Secara garis besar obat dapat diberikan secara intravaskuler (langsung masuk ke dalam pembuluh darah) dan ekstrasvaskuler (di luar pembuluh darah seperti pemberian secara oral, rektal, injeksi intramuskular, dll). Pemberian secara ekstrasvaskular, obat akan masuk ke dalam sistem peredaran darah melalui proses absorpsi. Pemberian secara intravaskular dapat dilakukan

secara bolus (sekaligus seperti injeksi intravena) atau secara kontinyu dengan suatu kecepatan yang konstan seperti cara infus.

Setelah masuk ke dalam sistem peredaran darah, obat akan mengalami proses distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Proses “metabolisme” dan “ekskresi” merupakan proses eliminasi. Berbagai proses tersebut akan menyebabkan terjadinya perubahan kadar obat dalam darah dalam fungsi waktu. Melalui pendekatan pemodelan matematis, kinetika obat dalam darah dapat digambarkan dengan suatu model kompartemenal: satu kompartemen dan multi-kompartemen. Kinetika perubahan kadar obat untuk setiap proses yang terjadi mengikuti kinetika orde satu.

Pemberian secara bolus intravena, obat seluruhnya akan masuk sekaligus ke dalam sistem peredaran darah sehingga pada waktu pemberian, kadar obat dalam darah adalah yang tertinggi dan kadar obat akan menurun karena terjadi proses distribusi ke dalam jaringan lain dan eliminasi.

Persamaan kinetika obat dalam darah pada pemberian secara bolus intravena dengan suatu dosis D yang mengikuti model satu kompartemen diberikan dengan persamaan berikut :

$$C_{p_t} = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

dimana C_{p_t} adalah kadar obat dalam waktu t , C_0 adalah kadar obat pada waktu 0 , k atau k_e adalah konstanta kecepatan eliminasi obat.

Dengan menentukan kadar obat pada berbagai waktu, harga C_0 dan k dapat dihitung dengan regresi linier setelah persamaan ditransformasikan ke dalam nilai logaritmik :

$$\log C_{p_t} = \log C_0 - k/2,303 \cdot t$$

Setelah ditentukan nilai C_0 dan k , berbagai parameter farmakokinetik obat yang berkaitan dengan cara pemberian obat secara bolus intravena dapat dihitung, seperti nilai volume distribusi (V_d), klirens (Cl) dan paro waktu ($T_{1/2}$).

5. Pelaksanaan Praktikum

a. Alat dan Bahan

Alat : Kalkulator saintifik, Beacker berkran, corong pisah, beacker glass, magnetic stirrer, statif

Bahan : Vitamin C, Aquadest, kertas semilog, lembar kerja

b. Prosedur Kerja

Percobaan berikut ini merupakan simulasi dari pemberian obat secara bolus intravena dengan mengambil suatu senyawa obat sebagai model (Vitamin C 100 mg/10 mL) . Larutan obat (dianggap sediaan injeksi) dimasukkan sekaligus (bolus) ke dalam suatu wadah (dianggap sebagai kompartemen darah). Cairan dalam wadah kemudian akan dikeluarkan dengan suatu kecepatan konstan (dianggap sebagai proses ekskresi renal). Cairan yang hilang karena ekskresi kemudian diganti dengan air (dianggap sebagai air yang diminum).

1. Isi wadah dengan 250 mL dengan aqua destillata.
2. Buat sejumlah volume larutan obat kadar tertentu; masukkan sekaligus ke dalam wadah.
3. Jalankan segera pompa peristaltik/kran untuk mengeluarkan cairan dari dalam wadah dan pompa peristaltik untuk penggantian air yang hilang dari wadah.
4. Ambil cuplikan sebanyak 5mL pada waktu 5, 10, 15, 30, 45, 60 dan 90 menit setelah rangkaian dijalankan. Setiap kali pengambilan cuplikan tambahkan sejumlah air volume sama dengan volume cuplikan (1 mL/ 100 mL).
5. Tentukan kadar obat dalam cuplikan (secara spektrofotometri).
6. Plot data kadar obat terhadap waktu pada kertas semilogaritmik.
7. Tentukan model kompartemen obat
8. Hitung harga C_0 dan k .
9. Hitung harga V_d , Cl dan $T_{1/2}$.

6. Evaluasi

a. Hasil Percobaan

- 1) Kadar obat dalam cuplikan sampel
- 2) Grafik data kadar obat terhadap waktu (grafik AUC)
- 3) Hasil perhitungan parameter farmakokinetik (C_0 , k , V_d , Cl dan $T_{1/2}$).
- 4) Penentuan model kompartemen obat

b. Pembahasan

Dari data dan hasil percobaan lakukan analisa dan pembahasan mengenai pengaruh rute pemberian terhadap kadar obat dalam cuplikan sampel, kinetika eliminasi obat sesuai dengan orde reaksi yang diperoleh, pengaruh nilai parameter farmakokinetika yang diperoleh terhadap ketersediaan hayati maupun efek terapi yang diperoleh dari obat tersebut dan model kompartemen yang diperoleh. Kemudian tuliskan kesimpulan yang diperoleh dari hasil praktikum dan pembahasan yang telah dibuat.

c. Laporan (lihat Pedoman Laporan Hasil Praktikum)

7. Soal Latihan

- a. Apa yang dimaksud dengan in vitro dan in vivo?
- b. Hitunglah kadar obat dalam sampel jika diketahui persamaan regresi linier dari kurva kalibrasi obat adalah $y = 0,023x - 2,789$, volume cuplikan adalah 20 mL dan absorbansi sampel setelah pengenceran 1 mL dalam 10 mL medium pelarut adalah 0,276?
- c. Jelaskan perbedaan ekstrasvaskular dan intravaskular?

8. Daftar Pustaka

- Nanizar, ZJ. *Ars Prescribendi, Resep yang Rasional Buku Ketiga*. Penerbit Buku Airlangga University Press. Surabaya. 2006
- Shargel, L. and Yu, A., *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 7th ed.*, Appleton & Lange, New York, 2016.
- Sinko, Patrick. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika ed 5; Prinsip Kimia Fisika dan Biofarmasetika dalam Ilmu Farmasetika*. Terjemahan Joshita Djajadisastra. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2015
- Jurnal dan artikel terkait (nasional/Internasional)

PRAKTIKUM 4: PENENTUAN PARAMETER FARMAKOKINETIKA OBAT SETELAH PEMBERIAN SECARA INFUS (SIMULASI)

1. Kompetensi Dasar

Mampu menganalisa parameter farmakokinetika obat dengan pemberian secara infus

2. Indikator Capaian

- a. Mampu menganalisa data hasil pengujian kadar obat dalam darah melalui rute infus
- b. Mampu menentukan parameter farmakokinetika dan model kompartemen obat yang diberikan melalui infus

3. Tujuan Praktikum

Setelah mengikuti percobaan ini mahasiswa diharapkan :

- a. Mampu memahami perkembangan kadar obat dalam darah setelah pemberian obat melalui infus.
- b. Mampu memplot data kadar obat dalam fungsi waktu pada skala semilogaritmik.
- c. Mampu menentukan berbagai parameter farmakokinetika obat yang berkaitan dengan pemberian obat melalui infus.

4. Uraian Teori

Secara garis besar dapat diberikan secara intravaskular (lansung masuk ke dalam pembuluh darah) dan ekstrasvaskular (di luar pembuluh darah seperti pemberian secara oral, rektal, injeksi intramuskular, dll). Pada pemberian secara ekstrasvaskular, obat akan masuk ke dalam sistem peredaran darah melalui proses absorpsi. Pemberian secara intracaskular dapat dilakukan secara bolus (sekaligus, seperti injeksi intravena) atau secara kontinyu dengan suatu kecepatan yang konstan seperti cara infus.

Setelah masuk ke dalam sistem peredaran darah, obat akan mengalami proses distribusi, metabolisme dan ekskresi. Proses metabolisme dan ekskresi merupakan proses eliminasi. Adanya berbagai proses yang terjadi akan menyebabkan terjadinya perubahan kadar obat dalam darah dalam fungsi waktu. Melalui pendekatan pemodelan matematis, kinetika obat dalam darah dapat digambarkan dengan suatu model kompartemen; satu kompartemen dan multi-kompartemen. Kinetika perubahan kadar obat setiap proses terjadi mengikuti kinetika orde satu.

Pada pemberian secara infus obat akan masuk ke dalam sistem peredaran darah dengan suatu kecepatan yang konstan (orde nol) dan kadar obat dalam darah akan naik secara perlahan sampai mencapai suatu kadar yang konstan (jika infus diberikan cukup lama) atau sampai infus dihentikan. Setelah infus dihentikan kadar obat akan menurun karena obat mengalami eliminasi tanpa ada lagi obat yang masuk.

Persamaan kinetika obat dalam darah pada pemberian secara infus dengan suatu kecepatan k_0 yang mengikuti model satu kompartemen diberikan dengan persamaan berikut :

- waktu antara 0 sampai t (lama pemberian infus) :
- waktu lebih besar dari t

dengan menentukan kadar obat pada berbagai waktu, harga V_d dan k dapat dihitung. Mula-mula dihitung parameter k dari fase eliminasi dengan persamaan (2), kemudian harga V_d dihitung dengan memakai persamaan (1) dengan mengambil data kadar obat pada suatu waktu antara 0 sampai t .

Setelah ditentukan nilai V_d dan k , berbagai parameter farmakokinetik obat yang berkaitan dengan cara pemberian obat secara infus dapat dihitung, seperti nilai klirens (Cl) dan waktu paroh eliminasi ($t_{1/2}$).

5. Pelaksanaan Praktikum

a. Alat dan Bahan

Alat : Kalkulator saintifik

Bahan : Data kadar obat dalam plasma, kertas semilog, lembar kerja

b. Prosedur Kerja

- 1) Setiap kelompok mendapatkan data kadar obat dalam plasma obat yang diberikan melalui rute infus
- 2) Berdasarkan contoh data yang diberikan, tentukan apakah pelepasan obat mengikuti orde 0 atau orde 1.
- 3) Hitung parameter farmakokinetika dari data yang diberikan meliputi K , $t_{1/2}$, V_d , Cl_t , C_{maks} dan t_{maks} .
- 4) Buat kurva hubungan antara logaritme konsentrasi obat yang diperoleh terhadap waktu. Hitunglah nilai AUC berdasarkan kurva yang telah dibuat.
- 5) Tentukan model kompartemen obat berdasarkan data yang diperoleh.

6. Evaluasi

a. Hasil Percobaan

- 1) Orde reaksi pelepasan obat
- 2) Grafik data kadar obat terhadap waktu (grafik AUC)
- 3) Hasil perhitungan parameter farmakokinetik (C_0 , k , V_d , Cl dan $T_{1/2}$).
- 4) Penentuan model kompartemen obat

b. Pembahasan

Berdasarkan data yang diperoleh, lakukan analisa dan pembahasan mengenai pengaruh rute pemberian terhadap kadar obat dalam cuplikan sampel, kinetika eliminasi obat sesuai dengan orde reaksi yang diperoleh, pengaruh nilai parameter farmakokinetika yang diperoleh terhadap ketersediaan hayati maupun efek terapi yang diperoleh dari obat tersebut dan model kompartemen yang diperoleh. Kemudian tuliskan kesimpulan yang diperoleh dari hasil praktikum dan pembahasan yang telah dibuat.

c. Laporan (lihat Pedoman Laporan Hasil Praktikum)

8. Soal Latihan

- a. Sebutkan dan jelaskan perbedaan pemberian obat melalui intravena dan melalui infus?
- b. Mengapa kinetika pelepasan obat melalui rute infus mengikuti kinetika orde 0?
- c. Apa yang dimaksud dengan *steady state*?
- d. Jelaskan perbedaan model kompartemen satu dan multi kompartemen?

8. Daftar Pustaka

- Nanizar, ZJ. *Ars Prescribendi, Resep yang Rasional Buku Ketiga*. Penerbit Buku Airlangga University Press. Surabaya. 2006
- Shargel, L. and Yu, A., *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 7th ed.*, Appleton & Lange, New York, 2016.
- Sinko, Patrick. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika ed 5; Prinsip Kimia Fisika dan Biofarmasetika dalam Ilmu Farmasetika*. Terjemahan Joshita Djajadisastra. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. 2015
- Jurnal dan artikel terkait (nasional/Internasional)

PRAKTIKUM 5: STUDI BIOAVAILABORATORIUMILITAS DAN BIOEKIVALENSI

1. Kompetensi Dasar

- a. Mahasiswa mampu menerapkan konsep teoritis dan matematis dalam melakukan analisis parameter ketersediaan hayati /bioavailaboratoriumilitas dari produk obat.
- b. Mahasiswa mampu menerapkan konsep teoritis berbagai bidang ilmu kefarmasian dalam melakukan riset bidang kefarmasian terutama terkait studi bioavailaboratoriumiltas dan bioekivalensi.

2. Indikator Capaian

- a. Mahasiswa mampu memahami konsep ketersediaan hayati melalui data konsentrasi obat dalam darah pasien dari sampel uji.
- b. Mahasiswa mampu menentukan nilai bioavailaboratoriumilitas absolut dan bioavailaboratoriumilitas relatif dari data sampel uji.
- c. Mahasiswa memahami dan mampu menyelesaikan perhitungan analisis parameter ketersediaan hayati/bioavailaboratoriumilitas dari data sampel uji.
- d. Mahasiswa mampu menentukan status biokeivalensi sampel uji dengan inovator.
- e. Mahasiswa mampu berkontribusi dalam melaksanakan uji ketersediaan hayati/bioavailaboratoriumilitas obat.

3. Tujuan Praktikum

Setelah mengikuti percobaan ini mahasiswa diharapkan mampu untuk :

- a. Menentukan status bioekivalensi dari suatu produk uji
- b. Merancang penelitian uji bioavailaboratoriumilitas dan bioekivalensi satu produk obat

4. Uraian Teori

Setiap produk yang akan beredar di pasaran harus terjamin kualitasnya sehingga dengan pemakaian produk tersebut efek terapeutik yang diinginkan akan tercapai. Produk generik atau “me too” yang akan dipasarkan juga tidak lepas dari persyaratan ini. Suatu produk generik atau “me too” harus memenuhi standar yang sama dengan produk inovator dalam hal kualitas, efikasi dan keamanan. Selain evaluasi *in vitro*, evaluasi bioekivalensi *in vivo* perlu pula dilakukan untuk menjamin bioavailabilitas produk generik atau “me too” tidak berbeda secara berarti (*statistical insignificant*) dari suatu produk pembanding. Pada umumnya yang dijadikan sebagai produk pembanding adalah produk inovator yang terlebih dahulu mendapatkan persetujuan dari pihak yang berwenang untuk dipasarkan. Diperolehnya status bioekivalen dari suatu produk diharapkan diperolehnya respon efek dan keamanan yang sama dengan produk pembanding. Hal ini akan memberikan kesempatan kepada para dokter maupun pasien untuk memilih berbagai merek obat dengan jaminan bahwa setiap produk akan memberikan efek klinis dan keamanan yang sebanding.

Uji bioekivalensi menjadi sangat penting pada saat masa paten suatu produk inovator habis. Selain itu uji bioekivalensi juga dilakukan pada periode pengembangan suatu produk, adanya perubahan metode atau tempat manufaktur, adanya pergantian peralatan manufaktur, ataupun adanya perubahan sumber bahan baku yang digunakan.

Parameter farmakokinetika yang digunakan untuk evaluasi status bioekivalen suatu produk adalah :

- AUC (*area the curve of concentration-time relationship*, luas area dibawah kurva hubungan konsentrasi dan waktu)
- C_{maks} (konsentrasi maksimum)
- T_{maks} (waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum)

Dalam prakteknya nilai C_{maks} dan T_{maks} diperoleh dari konsentrasi maksimum hasil pengukuran konsentrasi dalam sampel yang diperoleh dan waktu tercapainya konsentrasi maksimum tersebut. Perlu diperhatikan dalam

penetapan T_{maks} bahwa pada daerah puncak kurva hubungan konsentrasi dan waktu profil kurva relatif mendatar sehingga dengan adanya variabilitas, metode penetapan kadar yang digunakan maka nilai T_{maks} yang diperoleh mungkin bukan merupakan T_{maks} yang sebenarnya. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penelitian bioekivalensi agar hasil yang diperoleh dapat digunakan antara lain adalah :

- Subyek, yang meliputi penetapan kriteria inklusi dan eksklusi pada saat seleksi subyek penelitian, perlakuan awal yang perlu dilakukan terhadap subyek sebelum uji bioekivalensi dilaksanakan.
- Rancangan, antara lain berapa jumlah subyek yang akan digunakan, jenis kelamin, dan rancangan penelitian.
- Perlakuan yang akan diberikan, yang meliputi dosis obat yang digunakan, cara pemberian, rancangan pengambilan sampel seperti sampel apa yang akan dikumpulkan (darah, plasma, atau urin) dan waktu pengambilan sampel.
- Evaluasi hasil yang diperoleh, antara lain uji statistik yang akan digunakan dan penetapan definisi dari bioekivalen sebelum uji dimulai.

5. Pelaksanaan Praktikum

a. Alat dan Bahan

Bahan : Kertas semilog, lembar kerja

Alat : Kalkulator saintifik

b. Prosedur Kerja

- 1) Setiap kelompok mendapat data parameter ketersediaan hayati dari contoh soal sampel uji dan inovator.
- 2) Setiap kelompok mengerjakan tugas perhitungan nilai bioavailabilitas bioekivalen berdasarkan data yang diberikan dan lakukan analisa terhadap data yang diperoleh.
- 3) Simpulkan status bioekivalensi dari produk uji yang diberikan terhadap inovator.

6. Evaluasi

a. Hasil Percobaan

1. Nilai AUC sampel uji dan inovator
2. Status bioekivalensi sampel uji terhadap sampel inovator

b. Pembahasan

Jika kesimpulan untuk produk uji adalah bioekivalensi, analisa kemungkinan apa yang mungkin mejadi penyebab bio-inekivalensi serta ajukan saran apa yang perlu dilakukan untuk dicapainya status bioekivalensi dari produk uji.

c. Laporan (lihat Pedoman Laporan Hasil Praktikum)

7. Soal Latihan

- 1) Studi ketersediaan hayati/bioavailabilitas terhadap produk obat yang diproduksi oleh industri A dilakukan dengan melibatkan 12 orang sukarelawan. Produk berupa tiga jenis sediaan yaitu berupa sirup, tablet dan injeksi intra-vena (iv). Data yang diperoleh dari plasma masing-masing sukarelawan setelah 48 jam pemberian obat seperti tertera pada tabel berikut :

Sediaan Obat	Dosis (mg)	AUC ($\mu\text{g/mL}$)
Sirup	200	89,5
Tablet	200	86,1
Injeksi iv.	50	37,8

Tentukan:

- a) nilai bioavailabilitas absolut tablet
- b) nilai bioavailabilitas relative sirup terhadap tablet

2) Berikut data parameter bioavailabilitas senyawa obat dalam beberapa sediaan :

Bentuk sediaan	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (jam)	AUC ₀₋₂₄ (µg/mL.jam)	F _x (BA relative Tablet terhadap larutan)	90% CI untuk nilai AUC
Larutan	16,1±2,5	1,5 ± 0,85	1825 ± 235	81	74-90
Tablet A	10,5±3,2	2,5 ± 1,0	1523 ± 381	93	88-98
Tablet B	13,7±4,1	2,1 ± 0,98	1707 ± 317	96	91-103
Tablet C	14,8±3,6	1,8 ± 0,95	1762 ± 295		

Tentukan status bioekivalensi dari produk A dan B terhadap inovator (D)!

8. Daftar Pustaka

- Shargel, L. and Yu, A., *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 7th ed., Appleton & Lange, New York, 2016 .
- Krishna, R. and Yu, L., *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*, Springer, 2008.
- Paradkar, A.R. , dan Bakliwal, S.R. *Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 2008.
- *Statistika untuk Farmasi, Biologi dan Kedokteran*. Pengarang : Sudjana. Penerbit: ITB

PRAKTIKUM 6 : **STUDI PENENTUAN KOEFISIEN PARTISI SEDIAAN** **FARMASI**

1. Kompetensi Dasar

- a. Mahasiswa diharapkan mampu menentukan nilai koefisien partisi suatu bahan obat uji
- b. Mahasiswa diharapkan mampu menganalisa pengaruh koefisien partisi suatu bahan obat terhadap kemampuan penetrasinya

2. Indikator Capaian

- a. Mahasiswa mampu menentukan nilai koefisien partisi suatu bahan obat uji
- b. Mahasiswa mampu menganalisa pengaruh koefisien partisi suatu bahan obat terhadap kemampuan penetrasinya

3. Tujuan Praktikum

Setelah mengikuti praktikum ini mahasiswa diharapkan mampu untuk :

- a. Menentukan nilai koefisien partisi dari suatu zat uji
- b. Menganalisa pengaruh koefisien partisi terhadap kemampuan penetrasi zat uji

4. Uraian Teori

Suatu senyawa obat harus mampu menembus membran biologis dan mencapai jaringan target dalam jumlah yang cukup untuk dapat memberikan aktivitas. Parameter sifat fisika kimia yang paling berperan dalam proses distribusi tersebut adalah parameter lipofilik. Parameter sifat lipofilik yang sering digunakan dalam hubungan kuantitatif struktur aktivitas salah satunya adalah logaritma koefisien partisi ($\log P$). Koefisien partisi adalah perbandingan kadar obat dalam lipid dan kadar obat dalam air setelah terjadi kesetimbangan. Atau bisa juga sebagai kelarutan obat dalam lipid dibagi kelarutan obat dalam air. Koefisien partisi berpengaruh pada proses disolusi maupun permeasi suatu obat. Umumnya semakin besar koefisien partisi suatu

obat maka semakin sulit larut dalam air sehingga disolusi akan lambat, sebaliknya semakin kecil koefisien partisi semakin sulit larut dalam lipid sehingga permeasi menjadi lambat. Koefisien partisi (P) dapat dihitung melalui persamaan sebagai berikut :

$$P = C_o / C_w$$

dimana,

C_o = kadar obat dalam minyak (pelarut non polar)

C_w = kadar obat dalam air (pelarut polar)

Pada umumnya obat-obat bersifat asam lemah atau basa lemah. Jika obat tersebut dilarutkan dalam air, sebagian akan terionisasi. Besarnya fraksi obat yang terionkan tergantung pH larutannya. Obat-obat yang tidak terionkan (*unionized*) lebih mudah larut dalam lipida, sebaliknya yang dalam bentuk ion kelarutannya kecil atau bahkan praktis tidak larut, dengan demikian pengaruh pH terhadap kecepatan absorpsi obat yang bersifat asam lemah atau basa lemah sangat besar. Bila tidak ada interaksi antara zat dan pelarut, maka :

$$C_o = C_m - C_w$$

dimana,

C_m = kadar zat mula-mula Untuk senyawa yang terionisasi, pengaruh derajat ionisasi (α) tidak boleh diabaikan.

$$P = C_o / C_w (1-\alpha)$$

Nilai P senyawa sangat bervariasi dengan jarak yang sangat besar, untuk memudahkan perhitungan biasanya digunakan dalam bentuk logaritmanya (log P)

$$\log P = \log C_o / \log C_w$$

5. Pelaksanaan Praktikum

a. Alat dan Bahan

Alat : Corong pisah, spektrofotometri UV-Vis, timbangan analitik, labu Erlenmeyer

Bahan : Ibuprofen, kloroform, aquadest, FeCl₃

b. Prosedur Kerja :

- 1) Larutan uji dibuat dengan cara melarutkan 100 gram Ibuprofen menggunakan kloroform hingga melarut sempurna dalam labu erlenmeyer. Cukupkan volumenya hingga 100 ml menggunakan kloroform.
- 2) Sebanyak 25 ml larutan uji dimasukkan kedalam corong pisah, dan ditambahkan dengan 25 ml air, kocok selama 5 menit. Kemudian diamkan selama 10 – 15 menit hingga kedua cairan memisah satu sama lain.
- 3) Pisahkan antara lapisan atas dan lapisan bawah.
- 4) Pada masing-masing lapisan tambahkan FeCl₃, ukur absorbansinya pada masing-masing lapisan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Hitung konsentrasi ibuprofen pada masing-masing lapisan.
- 5) Koefisien partisi dapat dihitung menggunakan rumus :

$$P = \frac{[\text{Ibuprofen di dalam lapisan kloroform}]}{[\text{Ibuprofen di dalam lapisan air}]}$$

6. Evaluasi

a. Hasil Percobaan

1. Data kadar bahan obat yang terlarut dalam pelarut non polar dan polar
2. Nilai koefisien partisi

b. Pembahasan

Berdasarkan data yang diperoleh, lakukanlah analisa dan pembahasan mengenai pengaruh kelarutan bahan obat terhadap nilai koefisien partisi, alasan mengenai mengapa perlu dilakukan koefisien partisi dan pengaruh hasil yang diperoleh terhadap penetrasi obat, kemudian tuliskanlah kesimpulan berdasarkan hasil yang diperoleh.

c. Laporan (lihat Pedoman Laporan Hasil Praktikum)

7. Soal Latihan

- 1) Apakah yang dimaksud dengan koefisien partisi?
- 2) Jelaskan pengaruh koefisien partisi terhadap penetrasi bahan obat?

8. Daftar Pustaka

- Shargel, L. and Yu, A., *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 7th ed., Appleton & Lange, New York, 2016 .
- Krishna, R. and Yu, L., *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*, Springer, 2008.
- Paradkar, A.R. , dan Bakliwal, S.R. *Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 2008.

PRAKTIKUM 7: STUDI DIFUSI SEDIAAN FARMASI (*IN VITRO*)

1. Kompetensi Dasar

- a. Mahasiswa diharapkan mampu memahami proses difusi obat menembus melalui membrane
- b. Mahasiswa diharapkan mampu menentukan faktor-faktor yang berperan dalam proses difusi sediaan

2. Indikator Capaian

- a. Mahasiswa memahami proses difusi obat menembus melalui membrane
- b. Mahasiswa mampu menentukan faktor-faktor yang berperan dalam proses difusi sediaan

3. Tujuan Praktikum

Setelah mengikuti praktikum ini setiap mahasiswa dan mahasiswi mampu:

- a. Mahasiswa memahami proses difusi obat menembus melalui membrane
- b. Mahasiswa mampu menentukan faktor-faktor yang berperan dalam proses difusi sediaan

4. Uraian Teori

Difusi adalah sebagai suatu proses perpindahan massa molekul suatu zat yang dibawa oleh gerakan molekular secara acak (gerakan Brownian) dan berhubungan dengan adanya polimer, merupakan suatu cara yang mudah untuk menyelidiki proses difusi. Perjalanan suatu zat melalui batas biasa terjadi oleh suatu permeasi molekular sederhana atau oleh gerakan melalui pori dan lubang (saluran).

Difusi molekular atau penetrasi melalui media yang tidak berpori bergantung pada disolusi dari molekul yang menembus dalam keseluruhan membrane, sedang proses kedua menyangkut perjalanan suatu zat melalui pori

suatu membrane, yang berisi pelarut dan dipengaruhi ukuran relatif molekul yang menembusnya serta diameter dari pori tersebut.

Penelitian kuantitatif yang pertama membuktikan bahwa sebagian besar molekul kimia diserap melalui kulit secara difusi pasif. Laju penyerapan melintasi kulit tidak tunak tetapi selalu teramati adanya waktu laten. Waktu laten mencerminkan penundaan penembusan senyawa kebagian dalam struktur tanduk dan pencapaian gradient difusi. Waktu tersebut beragam antara satu senyawa dengan lainnya.

Bila keseimbangan dicapai, jumlah senyawa yang meninggalkan membran permukaan dermis akan sama dengan senyawa yang menembus lapisan epidermis, dalam hal ini difusi mengikuti hukum Fick:

$$\frac{dQ}{dt} = K_p S (C_1 - C_2)$$

Keterangan:

dQ/dt : Jumlah senyawa yang diserap setiap satuan waktu

K_p : Tetapan permeabilitas

S : Luas permukaan membrane

$C_1 - C_2$: Perbedaan konsentrasi pada kedua sisi membrane

Dengan demikian tetapan permeabilitas menjadi:

$$K_p = \frac{K_m D}{e}$$

Tetapan permeabilitas K_p mencerminkan kemampuan menembus suatu senyawa melintasi suatu membrane tertentu, semakin tinggi nilai tetapan tersebut maka kemampuannya semakin nyata. Tetapan permeabilitas suatu senyawa yang berdifusi ke dalam semua lapisan kulit merupakan jumlah beberapa tetapan K_c , K_e , K_d yang secara berurutan merupakan tetapan permeabilitas terhadap *stratum corneum*, epidermis dan dermis menggunakan metode yang sesuai.

Tahanan setiap jaringan yang berhadapan pada difusi akan meningkat dan dapat dikaitkan dengan tetapan permeabilitas kulit keseluruhan melalui persamaan:

$$\frac{1}{K_p} = R_p = \sum R_i$$

Keterangan:

R_p = tahanan difusi kulit keseluruhan

$\sum R_i$ = Jumlah tahanan difusi pada berbagai jaringan

$$R_p = R_c + R_e + R_d$$

Penunjukkan c, e dan d secara berurutan merupakan tahanan difusi lapisan tanduk, epidermis dan dermis. Pada sebagian besar sediaan, tahanan difusi melintasi lapisan tanduk (*Stratum corneum*) adalah sangat tinggi dan merupakan faktor penentu pada penyerapan perkutan. Sebaliknya tahanan epidermis malfigi dan dermis dapat diabaikan. Berdasarkan hal tersebut terlihat bahwa difusi air seribu kali lebih cepat melintasi lapisan tanduk (*stratum corneum*) dari pada lapisan epidermis dan lapisan dermis yang hidup.

5. Pelaksanaan Praktikum

a. Alat dan Bahan

Alat : Alat yang digunakan: alat difusi model Franz (modifikasi), membran *milipore*, spektrofotometer UV-Vis, cairan Spangler, labu tentu ukur, beaker glass, gelas ukur, pipet volume

Bahan: Sediaan Krim (ketokenazol) dan Nanoemulsi Natrium askorbil fosfat, Metanol, Isopropyl miristat, VCO, Polietilenglikol 400, Gliserin, Tween 80, larutan dapar fosfat pH 7,4 dan Aquadest.

b. Prosedur kerja

1) Penetapan kadar zat aktif

a) Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Larutan dapar fosfat pH 7,4 dapat dibuat dengan cara mencampurkan 500 mL larutan kalium dihidrogen fosfat 0,1 M dan 391 mL larutan

NaOH 0,1 N. kemudian ditambahkan dengan aquadest sampai tanda batas 1000 mL.

b) Pembuatan larutan baku induk zat aktif dalam dapar fosfat pH 7,4.

Zat aktif ditimbang teliti sebanyak 50 mg lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, dan ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga tanda batas sehingga didapat konsentrasi ketokonazol sebesar 500 µg/mL.

c) Penentuan panjang gelombang maksimum zat aktif dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dan pembuatan kurva kalibrasi.

Larutan baku induk zat aktif yang telah dibuat diambil sebanyak 1,0 mL lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml, setelah itu ditambahkan dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas sehingga diperoleh larutan baku kerja konsentrasi 10 µg/ml. Ukur serapan larutan kerja dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang antara 200-400 nm, sehingga didapat nilai panjang gelombang maksimum zat aktif. Larutan zat aktif dalam dapar fosfat dibuat dalam berbagai konsentrasi mulai terendah hingga tertinggi dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dan dibuat persamaan garis regresi. Kurva kalibrasi diperoleh dari plot antara nilai serapan dan kadar larutan baku kerja.

2) Uji difusi sediaan secara *in vitro*

a) Optimasi waktu impregnasi membran milipore dalam isopropyl miristat dan cairan Spangler.

Membrane milipore yang digunakan, ditimbang kemudian diimpregnasikan dalam isopropyl miristat (untuk sediaan krim) dan dalam cairan Spangler untuk sediaan nanoemulsi selama 10, 30, 45, 60, 75 menit. Setelah itu, membrane diambil dan dikeringkan di atas kertas saring. Bobot membrane sebelum dan sesudah impregnasi ditimbang untuk mendapatkan kondisi yang sama pada setiap membran.

$$\text{Presentasi impregnasi} = \frac{[Bt - Bo]}{[Bo]} \times 100\%$$

Bt = bobot membran sesudah impregnasi

Bo = bobot membran sebelum impregnasi.

Waktu saat membran mencapai berat konstan ditetapkan sebagai waktu optimum dan selanjutnya digunakan untuk mengimpregnasi membrane.

b) Uji difusi sediaan krim dan nanoemulsi

Uji laju difusi dilakukan dengan menggunakan metode flow through menggunakan sel difusi Franz dimodifikasi yang terdiri dari sel difusi, pompa peristaltik, pengaduk, gelas piala, tangas air, penampung reseptor, thermometer dan selang. Formula uji ditimbang ± 1 gram kemudian dioleskan di atas membran yang telah diimpregnasi secara merata dan tipis. Suhu sistem $37 \pm 1^\circ\text{C}$ dengan cairan reseptor 330 ml larutan dapar fosfat pH 7,4. Pompa peristaltic akan menarik cairan reseptor dari gelas kimia, kemudian

dipompa ke sel difusi dan cairan dialirkan langsung ke reseptor. Proses dilakukan selama 3 jam, cuplikan diambil dari cairan reseptor dalam gelas kimia sebanyak 10 ml dan setiap pengambilan larutan dapar fosfat pH 7,4 10 ml, diganti dengan larutan dalam jumlah yang sama. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 120, 140, 180. Cuplikan diatur serapannya pada panjang gelombang maksimum.

6. Evaluasi

a. Hasil Percobaan

- 1) Kurva kalibrasi zat aktif
- 2) Waktu impregnasi membrane
- 3) Kadar obat yang terdifusi per satuan waktu
- 4) Laju difusi

b. Pembahasan

Berdasarkan data yang diperoleh, lakukanlah analisa dan pembahasan mengenai pentingnya penentuan waktu impregnasi, pengaruh nilai koefisien partisi, bentuk sediaan dan kondisi pengujian uji difusi terhadap laju difusi sediaan farmasi, kemudian tuliskanlah kesimpulan berdasarkan hasil yang diperoleh.

c. Laporan (lihat Pedoman Laporan Hasil Praktikum)

7. Soal Latihan

- 1) Sebutkan dan jelaskan mekanisme penetrasi obat?
- 2) Sebutkan dan jelaskan faktor-faktor yang mempengaruhi laju difusi obat?

8. Daftar Pustaka

- Shargel, L. and Yu, A., *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 7th ed., Appleton & Lange, New York, 2016 .
- Krishna, R. and Yu, L., *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*, Springer, 2008.
- Paradkar, A.R. , dan Bakliwal, S.R. *Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 2008.

LAMPIRAN

LEMBAR KERJA PRAKTIKUM

Nama Praktikan/NIM :

Kelas/Gelombang :

Judul Praktikum : Pengaruh Formulasi terhadap Laju Disolusi Obat

Sampel :

Tabel Pengamatan

Waktu (Menit)	Konsentrasi	Absorbansi	% Kadar	Faktor Koreksi	% kadar obat
0					
5					
10					
15					
30					
45					
60					

Hasil Perhitungan

Pembahasan

Soal Latihan

LEMBAR KERJA PRAKTIKUM

Nama Praktikan/NIM :

Kelas/Gelombang :

Judul Praktikum : Penentuan parameter farmakokinetika menggunakan data konsentrasi obat dalam darah (simulasi)

Sampel :

Perhitungan

Pembahasan

Soal Latihan

LEMBAR KERJA PRAKTIKUM

Nama Praktikan/NIM :

Kelas/Gelombang :

Judul Praktikum : Penentuan parameter farmakokinetika obat melalui pemberan secara intravena (model *in vitro*)

Sampel :

Tabel Pengamatan

Waktu (Menit)	Konsentrasi	Absorbansi	% Kadar	Faktor Koreksi	% kadar obat
5					
10					
15					
30					
45					
60					
90					

Hasil Perhitungan

Pembahasan

Soal Latihan

LEMBAR KERJA PRAKTIKUM

Nama Praktikan/NIM :

Kelas/Gelombang :

Judul Praktikum : Penentuan parameter farmakokinetika obat melalui
pemberan secara intravena (simulasi)

Sampel :

Perhitungan

Pembahasan

Soal Latihan

LEMBAR KERJA PRAKTIKUM

Nama Praktikan/NIM :

Kelas/Gelombang :

Judul Praktikum :Studi Bioavaibilitas dan Bioekivalensi

Sampel :

Hasil Perhitungan

Pembahasan

Soal Latihan

LEMBAR KERJA PRAKTIKUM

Nama Praktikan/NIM :

Kelas/Gelombang :

Judul Praktikum : Penentuan koefisien partisi sediaan farmasi

Sampel :

Tabel Pengamatan

Pelarut	Konsentrasi	Absorbansi	% Kadar	Faktor Koreksi	mg terlarut
Kloroform					
Aquadest					

Perhitungan

Pembahasan

Soal Latihan

LEMBAR KERJA PRAKTIKUM

Nama Praktikan/NIM :

Kelas/Gelombang :

Judul Praktikum :Studi difusi sediaan farmasi (*in vitro*)

Sampel :

Tabel Pengamatan

Waktu (Menit)	Konsentrasi	Absorbansi	% Kadar	Faktor Koreksi	% Terdifusi
5					
10					
15					
20					
30					
40					
50					
60					
90					
100					
120					
140					
180					

Perhitungan

Pembahasan

Soal Latihan