

**UJI DISOLUSI TERBANDING AMLODIPIN  
DARI BERBAGAI SEDIAAN TABLET  
YANG BEREDAR DI PASARAN**

**SKRIPSI SARJANA FARMASI**



**OLEH**

**INDAH RELANI**

**No.BP : 0811013153**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG**

**2014**

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji dan syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini yang berjudul **“UJI DISOLUSI TERBANDING AMLODIPIN DARI BERBAGAI SEDIAAN TABLET YANG BEREDAR DIPASARAN”**. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan program pendidikan Strata Satu pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang.

Selesainya penulisan skripsi ini tidak terlepas dari doa, dukungan moril dan materil yang diberikan oleh orang tua tercinta, kakak, dan semua saudara. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Elfi Sahlan Ben, Apt dan ibu Rini Agustin, S.Si, M.Si, Apt sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktu, memberi ilmu, nasehat, pikiran, bimbingan, dan pengarahan dalam pelaksanaan penelitian serta penulisan skripsi ini.
2. Bapak Prof. Dr. H. Elfi Sahlan Ben, Apt selaku kepala laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat, Ibu fithriani Armin, S.Si, M.Si, Apt selaku kepala laboratorium Analisa Fisiko Kimia, serta ibu Prof. Dr. rer. Nat. Dian Handayani, Apt selaku kepala laboratorium Kimia Bahan Alam, yang telah memberikan izin penggunaan laboratorium dan alat kepada penulis selama penelitian.
3. Bapak Hansen Nasif, S.Si, Sp. FRS selaku penasehat akademik yang telah membimbing dan membantu dalam kelancaran studi penulis.

4. Bapak dan ibu staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang selama ini telah memberikan bimbingan dan ilmu pengetahuan yang sangat berguna bagi penulis.
5. Rekan-rekan kerja serta analis labor di Laboratorium Unit Bidang Teknologi Farmasi yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama pelaksanaan penelitian.
6. Kepada keluarga besar mahasiswa farmasi, khususnya farmasi angkatan 2008 (Cyclone) atas kebersamaan, persaudaraan, persahabatan, dorongan, doa, dan semangat selama pendidikan, penelitian, serta penulisan skripsi ini.

Terima Kasih atas semua bantuan yang telah diberikan semoga menjadi amal shaleh bagi kita semua. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dan masyarakat pada umumnya. Penulis meyakini bahwa tidak ada yang sempurna di alam ini kecuali Allah SWT, maka dari itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca demi lebih sempurnanya skripsi ini.

Padang, Januari 2014

Penulis

## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang uji disolusi terbanding amlodipin dari berbagai sediaan tablet yang beredar dipasaran. Evaluasi mutu fisik tablet yang dilakukan meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, waktu hancur, nilai HFR/DT, % penyimpangan bobot. Secara fisik memiliki nilai yang sesuai dengan persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia dan relatif sama antar tablet amlodipin inovator dan generik, kecuali untuk kekerasan tablet inovator memiliki hasil lebih tinggi dari syarat (4-8 kg/cm<sup>2</sup>). Konsentrasi amlodipin diukur dengan kromatografi cair kinerja tinggi pada detektor 237 nm menggunakan fase gerak buffer fosfat pH 3,0 : metanol HPLC grade : asetonitril pro HPLC (50:35:15), pelarut metanol HPLC grade, laju alir 1 mL/menit, dan run time 30 menit. Penetapan kadar zat aktif dalam tablet amlodipin inovator berkisar 94,5730±2,1957 %; tablet generik A 89,8894±1,8175 %; dan tablet generik B 88,6854±3,4395 % memperlihatkan hanya tablet inovator yang memenuhi syarat USP (90-110%). Faktor kemiripan disolusi tablet inovator dengan generik A  $f_2=62,7938$  memenuhi syarat  $f_2$  karena berada pada kisaran 50-100, sedangkan faktor kemiripan dari tablet inovator dengan tablet generik B tidak memenuhi persyaratan dengan hasil  $f_2=23,1034$ . Profil disolusi digambarkan dari plot antara % terdisolusi terhadap waktu, dan linieritas diperoleh berdasarkan kinetika pelepasan menurut persamaan Higuchi. Pengujian berdasarkan statistik F menunjukkan perbedaan nyata antara jenis sediaan dan waktu dengan hasil kadar disolusi ( $P<0,05$ ), serta berdasarkan uji fisher tidak ada perbedaan proporsi antara kedua jenis tablet.

## ABSTRACT

A research of comparative dissolution testing of various dosage amlodipine tablets in circulation. Quality evaluation was conducted on the physical tablet weight uniformity, uniformity of size, friability, disintegration time, the value corresponding to the requirements described in the pharmacopoeia Indonesia, and relatively similar between amlodipine tablets innovators have higher yields than condition (4-8 kg/cm<sup>2</sup>). Kromatografi amlodipine concentrations were measured by high performance liquid detector 273 nm using a mobile phase of phosphate buffer pH 3.0: methanol HPLC grade: acetonitrile pro HPLC (50:35:15), PHPLC grade methanol, flow rate 1 mL / min, and runtime 30 minutes. Assay of the active substance in the tablets of amlodipine innovator ranges from around 94.5730±2.1957%, tablets of generic A 89.8894±1.8175%, and tablets of generic B 88,6854±3.4395% and showed innovator tablets eligible only to USP (90-110% ). Factor similarity dissolution of innovator tablet with generic A  $f_2 = 62.7938$  qualify because being in the range of 50-100, while the factor of similarity with the innovator tablet generic B does not meet the requirements with the results of  $f_2 = 23.1034$ . Dissolution profiles depicted from the plot between % dissolved versus time, and linearity obtained by release kinetics according the equation of Higuchi. The test is based on the F statistic which showed differences significant between the type of preparation and time with the results of dissolution levels ( $P < 0.05$ ), and base on fisher test there is nothing difference of proportion between both of them.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>KATA PENGANTAR</b>	i
<b>ABSTRAK</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>DAFTAR ISI</b>	v
<b>DAFTAR TABEL</b>	viii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	ix
<b>I. PENDAHULUAN</b>	1
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Amlodipin	4
2.1.1. Monografi	4
2.1.2. Tinjauan farmakodinamik	5
2.1.3. Tinjauan farmakokinetik	5
2.1.4. Efek samping, interaksi, dan kontra indikasi Amlodipin	6
2.1.5. Dosis	6
2.2. Tablet	7
2.2.1. Tablet secara umum	7
2.2.2. Persyaratan tablet	7
2.2.3. Keuntungan sediaan tablet	8
2.2.4. Kerugian sediaan tablet	8
2.2.5. Jenis-jenis tablet	8
2.2.6. Evaluasi tablet	11

2.3.	Disolusi	14
2.3.1.	Teori disolusi	14
2.3.2.	Peralatan uji disolusi	18
2.3.3.	Medium disolusi	19
2.3.4.	Tahapan proses disolusi dan absorpsi sediaan padat	20
2.3.5.	Kegunaan penentuan uji disolusi	21
2.3.6.	Metode uji disolusi terbanding	22
2.3.7.	Efisiensi disolusi tablet	28
2.4.	Kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT)	29
2.4.1.	KCKT fase normal	32
2.4.2.	KCKT fase terbalik	32
2.5.	Sistem klasifikasi biofarmaseti (SKB)	33
2.6.	Obat generik	35
2.6.1.	Obat generik secara umum	35
2.6.2.	Peraturan Menteri Kesehatan terkait perbedaan harga obat generik dengan obat bermerek	36
2.6.3.	Pengertian obat generik berlogo dan obat generik bermerek	38
2.7.	Bioavailabilitas dan bioekivalensi	38

### **III. PELAKSANAAN PENELITIAN**

3.1.	Tempat dan Waktu Penelitian	40
3.2.	Alat dan bahan	40
3.2.1.	Bahan	40
3.2.2.	Alat	40
3.3.	Prosedur kerja	41
3.3.1.	Pengambilan sampel	41

3.3.2.	Kondisi kromatografi	41
3.3.3.	Pembuatan buffer fosfat pH 3,0	41
3.3.4.	Evaluasi tablet amlodipin	42
3.3.5.	Perhitungan HFR/DT	42
3.3.6	Pembuatan kurva kalibrasi amlodipin	42
3.3.7.	Penetapan kadar amlodipin dalam tablet	43
3.3.8.	Uji disolusi tablet amlodipin	44
3.3.9.	Penentuan bioekivalensi atau faktor kemiripan	44
3.3.10.	Analisis data	45
<b>IV.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1.	Hasil	47
4.2.	Pembahasan	50
<b>V.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1.	Kesimpulan	59
5.2.	Saran	60
	<b>RUJUKAN</b>	61
	<b>LAMPIRAN</b>	64



## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
II.1.	Persyaratan penyimpangan bobot tablet	12
III.1.	Uji Fisher	46
IV.1.	Data tablet dan tanggal kadaluarsa tablet amlodipin	67
IV.2.	Hasil rata-rata evaluasi fisik tablet amlodipin	67
IV.3.	Persen penyimpangan bobot tablet amlodipin	68
IV.4.	Nilai HFR/DT	69
IV.5.	Data luas puncak amlodipin dalam metanol	70
IV.6.	Data perhitungan LOD dan LOQ amlodipin	73
IV.7.	Hasil penetapan kadar tablet amlodipin	75
IV.8.	Hasil disolusi tablet amlodipin	78
IV.9.	Faktor kemiripan disolusi generik A dengan inovator	83
IV.10.	Faktor kemiripan disolusi generik B dengan inovator	83
IV.11.	Data hasil perhitungan efisiensi disolusi tablet amlodipin	84
IV.12.	Data % terdisolusi model kinetika pelepasan obat dari tablet	85
IV.13.	Data koefisien regresi dan konstanta laju disolusi	88
IV.14.	Nilai $T_{85\%}$ pada persamaan kinetika Higuchi	89
IV.15.	Pemeriksaan hasil uji dengan syarat baku	92
IV.16.	Uji Fisher antara tablet inovator dengan generik A	92
IV.17.	Uji Fisher antara tablet inovator dengan generik B	93

## DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1.	Rumus bangun amlodipin	4
2.2.	Skema proses disolusi pada sediaan padat	21
2.3.	Profil pelepasan disolusi obat dari tablet	29
2.4.	Diagram KCKT	31
4.1.	Skema kerja penelitian	64
4.2.	Sertifikat analisis bahan baku amlodipin	65
4.3.	Diagram nilai HFR/DT tablet amlodipin	69
4.4.	Kurva kalibrasi amlodipin dalam methanol	70
4.5.	Kromatogram amlodipin dengan fase gerak buffer fosfat pH 3,0 : methanol HPLC grade : asetonitril (50:35:15), konsentrasi 5 µg/mL	71
4.6.	Kromatogram amlodipin dengan fase gerak buffer fosfat pH 3,0 : metanol HPLC grade : asetonitril (50:35:15), konsentrasi 10 µg/mL	71
4.7.	Kromatogram amlodipin dengan fase gerak buffer fosfat pH 3,0 : metanol HPLC grade : asetonitril (50:35:15), konsentrasi 50 µg/mL	72
4.8.	Kromatogram amlodipin dengan fase gerak buffer fosfat pH 3,0 : metanol HPLC grade : asetonitril (50:35:15), konsentrasi 100 µg/mL	72
4.9.	Kromatogram amlodipin dengan fase gerak buffer fosfat pH 3,0 : metanol HPLC grade : asetonitril (50:35:15), konsentrasi 150 µg/mL	73
4.10.	Kromatogram tablet amlodipin inovator dengan Konsentrasi 50 µg/mL	76
4.11.	Kromatogram tablet amlodipin generik A dengan konsentrasi 50 µg/mL	76
4.12.	Kromatogram tablet amlodipin generik B dengan konsentrasi 50 µg/mL	77

4.13.	Profil disolusi tablet amlodipin	79
4.14.	Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan Orde Nol	85
4.15.	Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan Orde Satu	86
4.16.	Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan persamaan Higuchi	86
4.17.	Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan persamaan Korsmeyer Peppas	87
4.18.	Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan persamaan Langenbucher	87

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1.	Skema penelitian dan sertifikat bahan baku	64
2.	Profil dan evaluasi sampel tablet	67
3.	Data kalibrasi, LOD, dan LOQ baku amlodipin	70
4.	Penetapan kadar amlodipin dalam tablet	75
5.	Hasil uji disolusi terbanding tablet amlodipin dalam HCl 0,01 N	78
6.	Perhitungan nilai faktor kemiripan ( $f_2$ )	83
7.	Efisiensi disolusi	84
8.	Model kinetika pelepasan obat dari tablet	85
9.	Uji ANOVA dua arah	90
10.	Uji Fisher	92

## I. PENDAHULUAN

Amlodipin merupakan obat terlaris kedua di Indonesia pada tahun 2006 dan masa paten obat ini berakhir pada tahun 2007 dengan merek *Norvasc*<sup>®</sup> buatan Pfizer (Idris dan Widjajarta, 2011). Amlodipin sebagai senyawa turunan dihidropiridin adalah obat anti hipertensi golongan *Calcium Channel Blocker (CCB)* yang dapat menghambat masuknya ion kalsium ke otot jantung dan pembuluh darah. Mekanismenya sebagai anti hipertensi yaitu memberikan efek relaksasi secara langsung pada otot polos vaskuler (Tjay dan Rahardja, 2002).

Disolusi suatu tablet adalah jumlah atau persen zat aktif dari suatu sediaan padat yang larut pada suatu waktu tertentu dalam kondisi baku misal pada suhu, kecepatan pengadukan dan komposisi media tertentu. Dari uji disolusi ini dapat dilihat kualitas dan bioavailabilitas suatu obat, karena bioavailabilitas merupakan kecepatan dan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik (Banakar, 1992). Uji disolusi yang merupakan suatu metode fisika-kimia, digunakan dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat berdasarkan pengukuran parameter kecepatan pelepasan dan melarut zat berkhasiat dari sediaanannya (Lachman, *et al.*, 1994).

Dua produk obat yang mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen apabila jumlah dan kecepatan obat aktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan (Shargel, *et al.*, 2005). Namun, obat yang memiliki kandungan zat aktif yang sama bisa saja memiliki ketersediaan hayati yang berbeda bila formula dan bentuk sediaanannya berbeda, yang akan berpengaruh pada efikasi/kemanjuran suatu obat (Abdou, 1989). Dari studi biofarmasetik diperoleh fakta bahwa metoda formulasi dan pabrikasi sangat mempengaruhi ketersediaan hayati suatu obat.

Saat ini jenis obat yang beredar di pasaran terbagi dua, yaitu obat inovator atau paten dan obat generik. Obat inovator merupakan obat yang ditemukan berdasarkan penelitian dan memiliki masa paten dalam jangka waktu tertentu (Syofyan, 2010).

Perusahaan farmasi yang memproduksi obat inovator harus mengeluarkan biaya besar untuk penelitian dan pengembangan obat, keamanan, pemasaran, dan transportasi, sehingga harga obat inovator lebih mahal dari obat generik. Obat generik terbagi dua, yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Obat generik berlogo merupakan obat generik yang dijual menggunakan nama generik sebagai nama dagangnya dengan tambahan logo perusahaan produsennya, sedangkan obat generik bermerek menggunakan nama sesuai keinginan produsennya (Raini, 2010).

Obat generik berlogo (OGB) merupakan obat program pemerintah yang penggunaannya diberlakukan melalui Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 085/Menkes/Per.1/1989 tanggal 28 Januari 1989, sehingga hal ini dapat membantu meningkatkan efisiensi, cakupan dan pemerataan pelayanan kesehatan untuk mereka yang membutuhkan. Dengan dikeluarkannya Permenkes RI nomor HK.02.02/MENKES/068/I/2010 yang menyatakan tentang kewajiban meresepkan obat generik di instalasi pelayanan kesehatan pemerintah. Peraturan yang sama juga menyatakan bahwa apoteker berhak mengganti obat merek dagang dengan obat generik yang sama komponen zat aktifnya atas persetujuan dokter dan/atau pasien.

Obat generik masih sering dianggap mempunyai mutu yang lebih rendah. Hal ini terjadi selain karena harganya murah, informasi mengenai mutu obat generik yang didukung oleh bukti pemeriksaan laboratorium terutama profil disolusi, uji disolusi dan penetapan kadar zat khasiat masih kurang (Nugraheni, 2006). Pasien harusnya tidak terjebak pada keharusan membeli obat yang tertulis pada resep padahal tersedia obat yang mempunyai bahan aktif sama dengan kualitas setara dan harga terjangkau.

Oleh karena itu, perlu dilakukan uji bioekivalensi (BE) melalui disolusi terbanding terhadap obat beredar yang akan dibandingkan tersebut. Bioavailabilitas (BA) dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro* yang dilakukan dalam lingkungan yang seperti *in vivo* (uji disolusi) dalam berbagai pH yang mempresentatifkan suasana lambung dan usus halus (Shargel, *et al.*, 2005). Dari hasil yang didapatkan nantinya,

diharapkan dapat memberikan masukan pada masyarakat tentang mutu dari obat, membuka dan meningkatkan kesadaran serta pemahaman masyarakat tentang obat yang beredar dipasaran, baik obat generik atau pun obat paten, sehingga masyarakat memiliki pertimbangan yang baik dalam memilih obat yang bermutu dan berkualitas.