

Uji Disolusi Terbanding Tablet Ofloxacin Berlogo dan Generik Bermerek Terhadap Inovator Dalam Media Dapar HCl pH 4,5

* Winsa Wira Wijaya, Prima Happy Ratnapuri, Mia Fitriana

Program Studi Farmasi, FMIPA, Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru

*Email: winsawira@yahoo.com

ABSTRAK

Uji disolusi terbanding merupakan pengujian yang dapat digunakan untuk memastikan ekivalensi dan sifat-sifat produk obat. Uji disolusi terbanding dilakukan dalam media disolusi dengan pH yang disesuaikan dengan kondisi *in vivo* yaitu pada pH 1,2; 4,5; dan 6,8. Obat generik dan generik bermerek yang wajib uji ekivalensi salah satunya yaitu ofloxacin. Ofloxacin merupakan suatu obat yang memiliki sifat kationik, anionik, dan *zwitter ion*. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan ekivalensi profil disolusi terbanding yang dianalisis dengan parameter f1, f2, dan DE₇₀ antara ofloxacin generik berlogo dan generik bermerek terhadap inovator dalam media dapar asetat pH 4,5. Uji disolusi dilakukan sesuai USP 32-NF 27 yaitu menggunakan alat uji tipe 2 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan putar 50 rpm. Analisis hasil yang digunakan untuk menentukan ekivalensi profil disolusi yaitu *difference factor* (f1), *similarity factor* (f2), dan *dissolution efficiency* (DE₇₀). Hasil penelitian ini memberikan kesimpulan bahwa sampel yang memiliki ekivalensi profil disolusi terbanding yang dianalisis dengan parameter f1, f2, dan DE₇₀ terhadap produk inovator dalam media dapar asetat pH 4,5 yaitu sampel A (generik bermerek) dan sampel B (generik berlogo).

Kata kunci : ofloxacin, disolusi terbanding, *difference factor* (f1), *similarity factor* (f2), dan *dissolution efficiency* (DE₇₀).

ABSTRACT

Comparative dissolution is a test that can be used to ensure equivalence and properties of medicinal products. Comparative dissolution test has done in a dissolution medium with pH adjusted to in vivo conditions at pH 1,2; 4,5; and 6,8. One of generic and generic branded drug that need equivalence test is ofloxacin. Ofloxacin is a drug which are cationic, anionic, and zwitter ion. The aim of this study was to determine equivalence comparative of dissolution profiles, then analyzed with f1, f2, and DE₇₀ parameters between generic and generic branded to innovators ofloxacin in media acetate buffer pH 4,5. Dissolution test was accordance to USP 32-NF 27 that used equipment test type 2 at temperature $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ with rotary speed 50 rpm. The analysis results were used to determine equivalence dissolution profile e.g. difference factor (f1), similarity factor (f2), and dissolution efficiency (DE₇₀). The results this study showed that samples had

equivalence comparative of dissolution profiles which were analyzed with f_1 , f_2 , and DE_{70} parameters to innovator product in media acetate buffer pH 4,5 was sample code A (generic branded) and sample code B (generic).

Keywords: *ofloxacin, comparative dissolution, difference factor (f_1), similarity factor (f_2), and dissolution efficiency (DE_{70}).*

I. PENDAHULUAN

Ofloxacin merupakan antibiotik golongan fluorokuinolon generasi kedua yang sangat efektif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif (Tang *et al.*, 2008). Ofloxacin digunakan untuk infeksi saluran kemih (ISK), infeksi pernapasan, gonore, dan infeksi mata (Tjay & Kirana, 2013). Ofloxacin dapat terlarut dengan cepat dan baik pada pH asam (lambung) dan sedikit larut pada pH netral atau pH basa (usus) (Block & Beale, 2004).

Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (2011) menyatakan bahwa obat generik dan generik bermerek yang wajib uji ekivalensi salah satunya yaitu ofloxacin. Sediaan ofloxacin dalam bentuk tablet tersedia dalam dua jenis yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Obat generik berlogo adalah obat dengan nama resmi yang ditetapkan dalam farmakope Indonesia untuk zat yang berkhasiat yang dikandungnya (Ditjen POM, 1989). Obat generik bermerek adalah obat milik suatu perusahaan dengan nama khas yang dilindungi hukum, yaitu merek yang terdaftar di suatu badan Pengawas Obat

dan Makanan. Dua produk obat yang memiliki dosis sama disebut bioekivalen, apabila jumlah dan kecepatan zat aktif yang didapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan (Shargel *et al.*, 2007).

Beberapa penelitian yang sudah dilakukan tentang uji disolusi terbanding untuk ofloxacin diantaranya Babu *et al* (2011) melakukan penelitian uji disolusi terbanding ofloxacin di Bangalore, India yang hasilnya masih banyak produk obat ofloxacin generik berlogo dan generik bermerek yang tidak ekivalen dengan produk obat inovatornya. Khalid *et al* (2012) melakukan penelitian uji disolusi terbanding ofloxacin di Karachi, Pakistan yang hasilnya juga masih banyak produk obat ofloxacin generik berlogo dan generik bermerek yang tidak ekivalen dengan produk obat inovatornya.

Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (2004) uji disolusi terbanding dilakukan dalam media disolusi dengan pH yang disesuaikan dengan kondisi *in vivo* yang menggambarkan suasana lambung dan usus halus yaitu pada pH 1,2; 4,5; dan 6,8. Menurut

penelitian Wisudyaningsih *et al* (2014), ofloxacin memiliki kelarutan yang berbeda-beda pada pH yang berbeda sebagai pertimbangan dilakukannya uji disolusi terbanding pada ketiga pH tersebut. Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti ingin melakukan uji disolusi terbanding tablet ofloxacin generik berlogo dan generik bermerek terhadap inovator yang ada di Indonesia dengan menggunakan media yang mewakili kondisi lambung, yaitu media disolusi dapar asetat pH 4,5. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan kualitas ofloxacin produk generik berlogo dan generik bermerek terhadap inovator berdasarkan profil disolusinya.

II. METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi alat-alat gelas (Pyrex), *dissolution tester* USP (Electrolab TDT-208L), *hotplate stirrer* (Stuart), *magnetic stirrer*, mikropipet 100-1000 μL (Socorex), neraca analitik (Ohaus Gold series, kepekaan $d=0,01$ g dan Ohaus Pioneer, kepekaan $d=0,001$ g), pH meter (Lutron PH-208), propipet, Spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10uv), dan spuit injeksi (Terumo).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah baku standar ofloxacin (Shangyu Jingxin Pharm

Co.LTD, diperoleh dari PT. Nufarindo; kemurnian ofloxacin dianggap 100% (kemurnian pada CoA 99,4%)), ofloxacin generik berlogo, ofloxacin generik bermerek, ofloxacin inovator, asam asetat glasial pekat (PT. Brataco), natrium asetat pekat (PT. Brataco), aquadest bebas CO_2 , kertas saring dan kertas label.

B. Jalannya Penelitian

1. Pembuatan Dapar Asetat pH 4,5

Larutan dapar asetat pH 4,5 dibuat dengan melarutkan 5,4 gram natrium asetat pekat dalam 50 mL aquadest bebas CO_2 , diencerkan dengan aquadest bebas CO_2 hingga 1000 mL dan diatur pH hingga 4,5 dengan penambahan asam asetat glasial pekat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

2. Pembuatan Larutan Baku Ofloxacin

Larutan baku ofloxacin dibuat dengan melarutkan zat aktif ofloxacin sebanyak 10,0 mg ke dalam 100 mL dapar asetat pH 4,5 sehingga konsentrasi yang dihasilkan 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, kemudian dilakukan pengenceran larutan baku dari konsentrasi 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ menjadi 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dengan mengambil 10 mL dari larutan baku konsentrasi 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dan diencerkan ke dalam 100 mL dapar asetat pH 4,5.

3. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ofloxacin

Larutan baku ofloxacin 10 µg/mL dalam dapar asetat pH 4,5 ditentukan panjang gelombang maksimumnya antara 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

4. Optimasi Waktu (Operating Time) untuk Analisis

Optimasi waktu (*Operating time*) ofloxacin dilihat dari perubahan absorbansi selama 1,5 jam dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dan konsentrasi terpilih. Kestabilannya dilihat dari perubahan absorbansi.

5. Pembuatan Kurva Baku Ofloxacin

Larutan kerja ofloxacin dibuat dengan mengikuti metode dari Ratnapuri (2015) yang telah dimodifikasi dengan variasi konsentrasi 2; 4; 6; 8; dan 10 µg/mL. Larutan baku ofloxacin 10 µg/mL diencerkan untuk membuat larutan kerja ofloxacin dengan variasi konsentrasi 2; 4; 6; dan 8 µg/mL. Absorbansi ditentukan pada panjang gelombang maksimum 295 nm dengan blangko berupa dapar asetat pH 4,5.

6. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat tipe dayung dengan kecepatan 50 rpm dengan suhu media disolusi 37±0,5°C (United States

Pharmacopeia, 2008). Sampel diambil sebanyak 5 mL pada interval waktu 5, 10, 15, 30, 45, 60, dan 70 menit. Pada setiap pengambilan sampel dilakukan penggantian media disolusi dengan larutan dapar asetat pH 4,5 sejumlah volume sampel yang diambil. Masing-masing sampel diamati absorbannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 295 nm. Uji disolusi dilakukan tiga kali replikasi untuk setiap sampel yang diuji..

7. Analisis Data

Parameter untuk menentukan ekivalensi profil disolusi terbanding sampel generik dan generik bermerek terhadap inovatornya berdasarkan perhitungan difference factor (f1), similarity factor (f2), dan dissolution efficiency (DE) (Food and Drug Administration, 1997)..

Difference factor (f1) dapat dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

Similarity factor (f2) dapat dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Dalam persamaan ini, n adalah jumlah titik waktu penarikan filtrat, R_t

adalah persentase obat yang larut produk pembanding, T_t adalah persentase obat yang larut produk uji. Profil disolusi kedua sampel dapat dinyatakan serupa jika nilai f_1 berada di antara 0 dan 15 serta f_2 berada di antara 50 dan 100 (Food and Drug Administration, 1997).

Parameter lain yang digunakan untuk menyatakan uji disolusi adalah *dissolution efficiency* (DE) yang menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama menggambarkan 100% obat terlarut dalam medium. *Dissolution efficiency* (DE) dapat dihitung dengan persamaan :

$$\%DE = \frac{AUC}{Luas Area} \times 100$$

Dimana AUC dapat dihitung menggunakan persamaan :

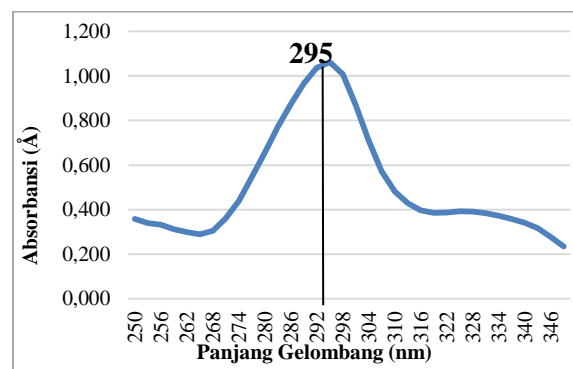
$$AUC = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{(t_1 - t_{i-1})(y_{i-1} + y_1)}{2}$$

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ofloxacin

Larutan baku induk dengan konsentrasi 10 $\mu\text{g/mL}$ dibaca serapannya pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum diperoleh dari panjang gelombang yang memberikan nilai absorbansi paling besar. Grafik penentuan panjang gelombang

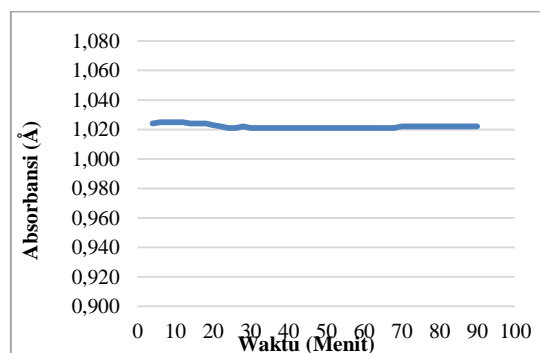
maksimum ofloxacin dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Panjang Gelombang Ofloxacin

2. Penentuan *Operating Time* Ofloxacin

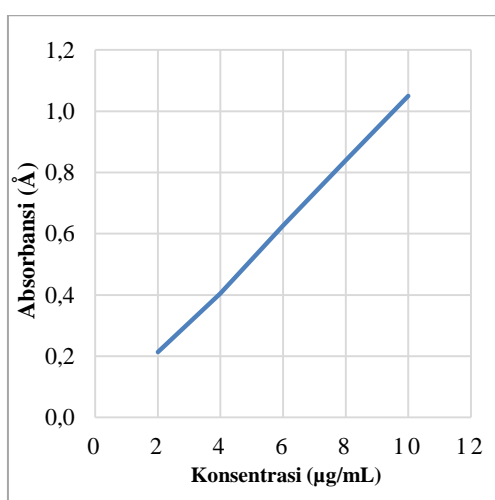
Penentuan *operating time* ditentukan dengan mengukur hubungan antara waktu pengukuran dengan absorbansi. Tujuan penentuan *operating time* ofloxacin dalam penelitian ini yaitu untuk mengetahui seberapa lama sampel ofloxacin dapat didiamkan sebelum dilakukan analisis dengan spektrofotometer UV-Vis yang dihasilkan dari proses disolusi pada menit 5, 10, 15, 30, 45, 60, dan 70 menit. . Grafik *operating time* ofloxacin dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Operating Time Ofloxacin

3. Penentuan Kurva Baku Ofloxacin

Setelah didapat panjang gelombang maksimum ofloxacin, dilakukan penentuan kurva baku ofloxacin dengan variasi konsentrasi 2; 4; 6; 8; dan 10 $\mu\text{g/mL}$. Kemudian larutan baku kerja dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 295 nm. Hasil grafik pembacaan absorbansi larutan baku kerja ofloxacin dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Kurva Baku Ofloxacin

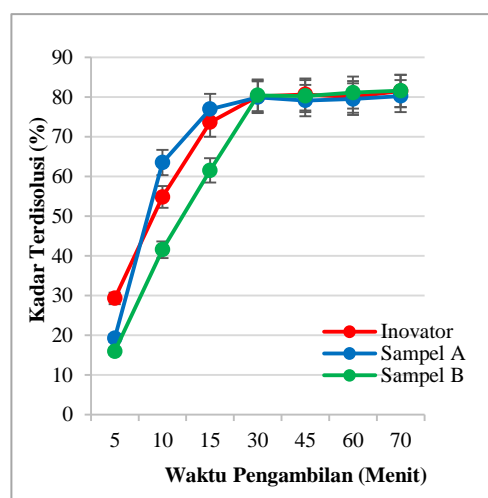
4. Uji Disolusi Terbanding

Media disolusi dapar asetat pH 4,5 dianalogikan sebagai cairan yang ada di lambung bagian atas. Hal ini karena pada lambung bagian atas memiliki pH antara 4 sampai 6. Hasil uji disolusi terbanding produk inovator, sampel A, dan B dalam dapar asetat pH 4,5 dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Hasil Uji Disolusi Terbanding Produk Inovator, Sampel A, dan B dalam Dapar Asetat pH 4,5.

No	Waktu Pengambilan (Menit)	Kadar Terdisolusi Ofloxacin (%b/b \pm SD)		
		Inovator	A	B
1	5	29,30 \pm 3,25	19,27 \pm 3,70	15,96 \pm 3,25
2	10	54,82 \pm 4,20	63,48 \pm 9,12	41,55 \pm 7,51
3	15	73,64 \pm 1,41	76,97 \pm 2,21	61,51 \pm 8,36
4	30	80,15 \pm 1,12	79,93 \pm 1,35	80,43 \pm 2,15
5	45	80,66 \pm 0,20	79,14 \pm 0,18	80,25 \pm 2,17
6	60	80,01 \pm 1,85	79,49 \pm 0,33	81,11 \pm 3,21
7	70	81,50 \pm 0,67	80,24 \pm 0,21	81,57 \pm 3,25

Selanjutnya grafik profil disolusi terbanding produk inovator, sampel A, dan B dalam dapar asetat pH 4,5 dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Profil Disolusi Terbanding Produk Inovator, Sampel A, dan B dalam Dapar Asetat pH 4,5.

Berdasarkan Gambar 4 dapat dilihat profil disolusi antara produk inovator, sampel A dan B dalam dapar asetat pH 4,5. Profil disolusi produk inovator dan kedua sampel uji yang

dihasilkan dalam dapar asetat pH 4,5 memiliki perbedaan profil disolusi pada menit ke-5 sampai ke-15. Selanjutnya pada menit ke-30 sampai ke-70 profil disolusi produk inovator dan kedua sampel uji memiliki profil disolusi yang hampir sama. Perbedaan profil disolusi pada menit ke-5 sampai ke-30 produk inovator, sampel A dan B diduga berkaitan dengan adanya pengaruh formulasi dan metode pembuatan tablet pada masing-masing obat ofloxacin tersebut.

United States Pharmacopeia Edisi 32 (2008) telah menetapkan bahwa tablet ofloxacin dinyatakan lolos uji disolusi jika dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% dari jumlah yang tertera pada etiket. Dari hasil penelitian diperoleh kadar zat aktif yang telah terdisolusi dari tablet ofloxacin dalam dapar asetat pH 4,5 untuk produk inovator, sampel A dan B pada menit ke-30 berturut-turut yaitu $80,15 \pm 1,12\%$; $79,93 \pm 1,35\%$; dan $80,43 \pm 2,15\%$. Hal ini berarti produk inovator, sampel A dan B yang diuji dalam dapar asetat pH 4,5, semuanya memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan United States Pharmacopeia Edisi 32 (2008) yang berarti memenuhi persyaratan untuk dipasarkan ke masyarakat.

Data hasil disolusi yang sudah diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *difference factor* (f1), *similarity factor* (f2), dan *dissolution*

efficiency (DE). Hasil perhitungan *difference factor* (f1) dan *similarity factor* (f2) sampel A dan B terhadap produk inovator dapat dilihat pada tabel II.

Tabel II. *Difference factor* (f1) sampel A dan B terhadap produk inovator

Media Disolusi	Perbandingan dengan Inovator	f1	f2
Dapar Asetat pH 4,5	A	5,32	63,71
	B	8,46	53,44

Dari data Tabel 2 dapat dilihat nilai f1 dan f2 dari sampel A dan B ofloxacin terhadap produk inovator dalam media dapar asetat pH 4,5. Sampel A nilai f1 dan f2 berturut-turut yaitu 5,32 dan 63,71. Sedangkan sampel B nilai f1 dan f2 berturut-turut yaitu 8,46 dan 53,44. Berdasarkan perhitungan f1 dan f2, semua sampel masuk dalam persyaratan yang ditetapkan oleh Food and Drug Administration (1997) yaitu f1 berada pada rentang 0-15 dan f2 berada pada rentang 50-100. Hal ini berarti semua sampel A dan B yang memenuhi persyaratan memiliki ekivalensi profil disolusi dengan produk inovator.

Parameter lain yang digunakan untuk menyatakan uji disolusi adalah *dissolution efficiency* (DE) yang menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama menggambarkan 100% obat terlarut dalam medium. Pengujian statistik untuk sampel

ofloxacin dalam media dapar asetat pH 4,5 diketahui data DE_{70} menunjukkan data yang terdistribusi normal dan homogen dengan signifikansi lebih dari 0,05. Hasil perhitungan DE_{70} ofloxacin dalam dapar HCl pH 1,2; dapar asetat pH 4,5; dan dapar fosfat pH 6,8 dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. *Dissolution Efficiency* (DE_{70}) Sampel A, B, dan Produk Inovator.

Media Disolusi	Sampel	Rata – rata DE_{70} (%)	Nilai p	Ket. Terhadap Inovator
	Inovator	87,23 ± 0,83	-	-
Dapar asetat pH 4,5	A	88,39 ± 1,67	0,07	Tidak ada perbedaan signifikan
	B	83,01 ± 3,67	0,07	Tidak ada perbedaan signifikan

Pengujian statistik dilanjutkan dengan uji parametrik dengan ANOVA. Dari uji parametrik dengan ANOVA untuk DE_{70} sampel A dan sampel B ofloxacin menunjukkan adanya kemiripan nilai DE_{70} dengan produk inovator. Hal ini ditunjukkan dengan nilai signifikansi sampel A dan B ($p=0,07$) yang artinya signifikansi lebih dari 0,05.

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian uji disolusi terbanding dapat disimpulkan bahwa sampel yang memiliki ekivalensi profil disolusi terbanding yang dianalisis dengan parameter f_1 , f_2 , dan DE_{70} terhadap inovator dalam media dapar

asetat pH 4,5 yaitu sampel A (generik bermerek) dan sampel B (generik berlogo).

DAFTAR PUSTAKA

- Babu, G. D., S. Devi, A. A. Swetha, & G. S. Teja. 2011. Comparative Assesment of The Quality Control Measurements of Multisource Ofloxacin Tablets Marketed In India. *Int J App Pharm.* 3: 31-33.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2004. *Pedoman Uji Biokivalensi*. BPOM RI, Jakarta.
- . 2011. *Obat Wajib Bioekivalensi*. BPOM RI, Jakarta.
- Block, J. H., & J. M. Beale. 2004. *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, 11th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.
- Ditjen POM. 1989. *Informasi Obat Generik*. Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Food and Drug Administration. 1997. *Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. FDA, United States.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia Edisi V*. Kemenkes RI, Jakarta.
- Khalid, S., S. Gauhar, R. Rehman, & S. Fatima. 2012. Post Market Surveillance of Different Brand of Ofloxacin 200 mg Tablets Available In Local Market of Karachi (Pakistan). *Int J Pharm Pharm Sci.* 4: 668-672.
- Ratnapuri, P. H. 2015. *Karakteristik Fisikokimia Dispersi Padat Ofloxacin dalam Sistem Biner dan Turner*. Tesis Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Shargel L., S. W. Pong., & A. B. C. Yu. 2007. *Applied Biopharmaceutics and*

- Pharmacokinetics* Fifth Edition. McGraw Hill Companies, United States.
- Tang, X., Y. Cui, & Y. Zhang. 2008. In Vitro and In Vivo Evaluation of Ofloxacin Sustained Release Pellets. *Int J Pharm.* **360** : 47-52.
- Tjay, T. H & K. Rahardja. 2013. *Obat-obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek sampingnya Edisi ke-VI Cetakan ke- 3*. Penerbit PT Elex Media Komputindo Kompas-Gramedia, Jakarta.
- United States Pharmacopeia. 2008. *United States Pharmacopeia 32-National Formulary 27*. United States Pharmacopeia Convention Inc., Rockville.
- Wisudyaningsih, B., Suwaldi, & A. K. Nugroho. 2014. Pengaruh pH dan Kekuatan Ionik Terhadap Profil Kelarutan Ofloksasin. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia.* **12** : 25-31