

UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET METFORMIN HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

COMPARATIVE DISSOLUTION TEST OF GENERIC DAN BRANDED TABLET METFORMIN HIDROCHLORIDA TABLETS

Devia Permata Sari¹, T.N. Saifullah Sulaiman² dan Okti Ratna Mafruhah¹

¹Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

²Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Metformin hidroklorida adalah obat antidiabetes yang digunakan untuk pengelolaan diabetes mellitus tidak tergantung insulin. Metformin hidroklorida mempunyai sifat kelarutan yang tinggi dalam air, tetapi mempunyai permeabilitas yang rendah (BCS kelas III) sehingga perlu dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) dan *in vivo*. Perbedaan bahan tambahan dan proses produksi masing-masing pabrik dapat menyebabkan perbedaan kualitas tablet metformin hidroklorida yang dihasilkan. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan profil disolusi berbagai tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan bermerek. Uji disolusi dilakukan sesuai USP 35-NF 30 yaitu dengan media buffer fosfat pH 6,8 pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, menggunakan alat uji tipe 2 dengan kecepatan putar 50 rpm. Penentuan kadar terdisolusi tablet metformin hidroklorida menggunakan alat spektrofotometer UV pada panjang gelombang 233 nm. Parameter yang diamati adalah nilai Q_{30} , DE dan *similarity factor* (f_2). Hasil analisis secara statistik menunjukkan tidak adanya kemiripan profil disolusi antar produk generik berlogo dan bermerek dengan inovator dan antar produk generik berlogo dengan produk generik bermerek, namun terdapat kemiripan profil disolusi antar produk generik berlogo dengan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang sama.

Kata kunci : metformin hidroklorida, disolusi terbanding, *similarity factor* (f_2)

ABSTRACT

*Metformin hydrochloride is an antidiabetic drug that used for the management of no insulin dependent diabetes mellitus. Metformin hydrochloride has properties of high solubility in water, but it has low permeability (BCS class III) so that is an important to exercise equivalence in vitro test (comparative dissolution test). Differences of excipients and the production process of each factory can cause differences in the quality of the resulting metformin hydrochloride tablets. This study aimed to compare the quality of branded generic and generic product metformin hydrochloride tablets in the quality of dissolution. Dissolution tests conducted according to USP 35-NF 30 using apparatus 2 with rotational speed at 50 rpm, in buffer phosphate pH 6,8 medium at temperature $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Determination of metformin hydrochloride tablets dissolved using a spectrophotometer UV at a wavelength 233 nm. The observed parameters are the value of Q_{30} , DE and *similarity factor* (f_2). The statistical analysis showed the dissolution profile between generic-berlogo and branded generic with innovator and inter generic-berlogo with branded generic products not similar, but there are similarities between the dissolution profiles of generic-berlogo with branded generic that come from the same factory.*

Keywords : metformin hydrochloride, comparative dissolution, *similarity factor* (f_2)

PENDAHULUAN

Metformin hidroklorida adalah obat yang digunakan secara luas sebagai antidiabetes golongan biguanid untuk pengelolaan diabetes mellitus tidak tergantung insulin. Metformin hidroklorida adalah satu-satunya biguanid yang tersedia saat ini (IAI, 2012). Metformin hidroklorida mempunyai sifat kelarutan yang tinggi dalam air. Namun, hanya sekitar 50% - 60% pemberian metformin hidroklorida secara oral diabsorpsi dari saluran pencernaan atau dengan kata lain metformin hidroklorida mempunyai permeabilitas yang rendah (Jun dkk., 2007). Dari data kelarutan dan permeabilitas tersebut, dapat diambil kesimpulan bahwa metformin hidroklorida tergolong dalam BCS kelas III yaitu obat dengan kelarutan tinggi – permeabilitas rendah.

Absorpsi sistemik suatu obat dari tempat ekstrasvaskular dipengaruhi oleh sifat – sifat anatomik dan fisiologik tempat absorpsi serta sifat – sifat fisikokimia produk obat. Umumnya, produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses, meliputi disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat, disolusi obat dalam media *aqueous*, dan absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik. Dalam ketiga proses tersebut di atas, kecepatan obat mencapai sirkulasi ditentukan oleh tahapan yang paling lambat dalam rangkaian yang disebut tahap penentu kecepatan (Shargel dan Kanfer, 2005).

Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang penting sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaan. Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Banakar, 1992). Uji disolusi bertujuan untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi penting sebagai (1) petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat, (2) kontrol kualitas selama proses produksi (3) memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar *batch* dan (4) regulasi pemasaran produk obat (Allen dkk., 2005).

Uji disolusi terbanding dapat digunakan untuk memastikan kualitas dan sifat- sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran. BPOM memberikan ketentuan untuk uji disolusi terbanding yaitu dengan melihat nilai f_2 (faktor kemiripan) antara produk uji dengan produk pembanding (BPOM, 2004).

Sediaan metformin hidroklorida dalam bentuk tablet tersedia dalam dua jenis, yaitu obat generik bermerek dan obat generik berlogo. Banyak pabrik farmasi yang memproduksi tablet metformin hidroklorida sehingga di pasaran dapat ditemui

berbagai merek dagang metformin hidroklorida dengan kemasan dan harga yang bervariasi. Perbedaan bahan tambahan (bahan pengisi, penghancur, pengikat) dan proses produksi dapat menyebabkan perbedaan kualitas tablet metformin hidroklorida yang dihasilkan, salah satunya adalah profil disolusi.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 2 macam tablet metformin hidroklorida generik bermerek 500 mg (A dari pabrik X sekaligus sebagai produk inovator dan B dari pabrik Y) dan 3 macam tablet metformin hidroklorida generik berlogo 500 mg (C dari pabrik Y, D dari pabrik Z, dan E dari pabrik T), metformin hidroklorida murni, KH_2PO_4 , NaOH, dan aquadest.

Alat

Alat yang digunakan adalah alat uji disintegrasi (Erweka ZT 502), alat uji disolusi (Erweka DT 700), alat uji kekerasan (*Hardness Tester*), spektrofotometer (Hitachi U-2810, dan neraca analitik (OHAUS Carat Series)

Jalannya Penelitian

1. Uji Sifat Fisik Tablet

Uji sifat fisik tablet yang dilakukan meliputi uji diameter dan ketebalan tablet dengan menggunakan jangka sorong. Keseragaman bobot diuji dengan menimbang 20 tablet satu persatu. Uji kekerasan dilakukan dengan alat *hardness tester* dan waktu hancur diukur dengan menggunakan *disintegration tester*.

2. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan alat tipe 2 USP (tipe dayung) dengan medium disolusi dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL. Kecepatan putar dayung 50 rpm dan suhu medium $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Sampling dilakukan pada menit ke- 5, 10, 15, 30, 45 dan 60, sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan larutan diganti dengan medium dengan suhu yang sama sebanyak 5 mL sehingga volumenya tetap sama. Serapan dari larutan uji ditetapkan kadarnya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 233 nm kemudian dihitung parameter nilai Q_{30} , f_2 , dan DE.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Keseragaman Ukuran

Keseragaman diameter dan ketebalan tablet sangat mempengaruhi kualitas tablet yang lain. Diameter tablet akan mempengaruhi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi. Secara umum, tablet dengan luas permukaan kontak yang lebih besar dengan medium disolusi akan terdisolusi lebih cepat serta memiliki waktu hancur yang cepat

Tabel I. Uji Keseragaman Ukuran Tablet Metformin Hidroklorida yang Tersedia di Pasaran

| Nama Produk | Diameter (mm) | Ketebalan (mm) |
|-------------|---------------|----------------|
| A | 10,02 ± 0,03 | 5,19 ± 0,25 |
| B | 11,16 ± 2,11 | 4,09 ± 0,35 |
| C | 11,08 ± 0,08 | 4,27 ± 0,03 |
| D | 12,08 ± 0,26 | 4,05 ± 0,17 |
| E | 11,11 ± 0,24 | 4,31 ± 0,55 |

Keterangan:

- A = Produk Inovator
- B = Obat Generik Bermerek
- C = Obat Generik Berlogo
- D = Obat Generik Berlogo
- E = Obat Generik Berlogo

Tabel II. Uji Kekerasan Tablet Metformin Hidroklorida yang Tersedia di Pasaran

| Nama Produk | Bobot (mg) | CV bobot tablet (%) | Kekerasan (kg/cm ²) | Waktu hancur (menit) |
|-------------|---------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|
| A | 526,69 ± 8,97 | 1,70 | 11,58 ± 0,30 | 7,74 ± 0,21 |
| B | 552,55 ± 6,79 | 1,23 | 19,99 ± 0,52 | 6,12 ± 0,42 |
| C | 553,72 ± 6,29 | 1,14 | 17,07 ± 0,62 | 6,76 ± 0,03 |
| D | 603,06 ± 8,83 | 1,46 | 10,15 ± 0,58 | 7,00 ± 0,91 |
| E | 542,66 ± 6,26 | 1,15 | 10,97 ± 0,70 | 7,38 ± 0,38 |

Keterangan:

- A = Produk Inovator
- B = Obat Generik Bermerek
- C = Obat Generik Berlogo
- D = Obat Generik Berlogo
- E = Obat Generik Berlogo

pula. Hasil uji keseragaman ukuran dapat dilihat pada Tabel I.

Data dari hasil uji yang diperoleh menunjukkan bahwa produk D memiliki diameter tablet paling besar dan produk A memiliki ketebalan tablet paling besar.

2. Hasil uji keseragaman bobot, kekerasan, dan waktu hancur

Keseragaman bobot dapat dianggap sebagai indikasi keseragaman kandungan zat aktif yang diberikan. Hasil uji keseragaman bobot, kekerasan, dan waktu hancur dapat dilihat pada Tabel II. Hasil uji yang diperoleh menunjukkan bahwa semua produk memenuhi persyaratan yang telah ditentukan yaitu nilai CV < 5 % dan penyimpangan bobot rata-rata tablet sesuai memenuhi aturan FI.

Hasil uji kekerasan menunjukkan bahwa produk yang diuji memiliki kekerasan yang beragam. Produk A, D, dan E memiliki kekerasan yang relatif hampir sama. Namun, untuk produk B dan C kekerasannya sangat tinggi. Secara teoritis, kekerasan yang semakin tinggi akan menyebabkan waktu hancur semakin lama dan disolusi akan semakin lambat. Hal ini disebabkan karena semakin sulitnya penetrasi air ke dalam tablet akibat dari

tablet yang terlalu keras sehingga pori akan semakin kecil.

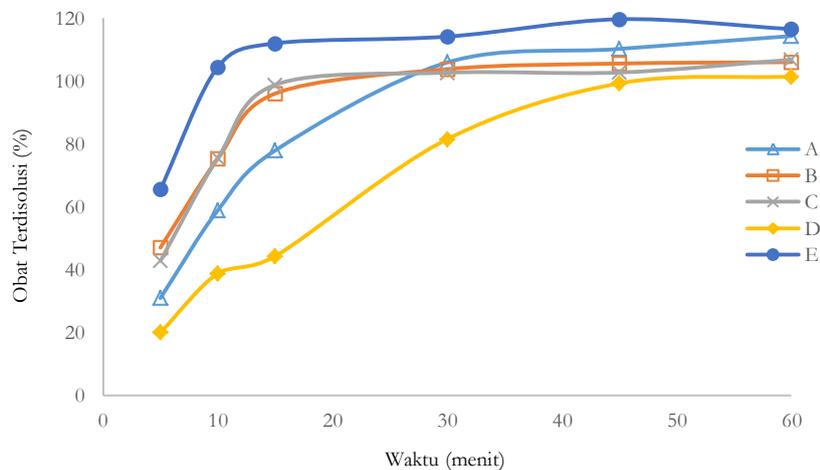
Hasil uji waktu hancur yang diperoleh menunjukkan bahwa semua produk yang diuji memenuhi persyaratan monografi (waktu hancur kurang dari 15 menit). Dari data waktu hancur, terlihat bahwa walaupun produk B dan C memiliki kekerasan yang sangat tinggi (keras) namun waktu hancurnya lebih cepat dibandingkan ketiga produk yang lain dengan kekerasan yang lebih kecil. Fenomena ini bertentangan secara teoritis pada umumnya. Akan tetapi, hal ini sekaligus membuktikan bahwa formula (eksipien) dan cara memformulasi juga akan sangat berpengaruh pada kualitas tablet yang dihasilkan. Produk B dan C, walaupun memiliki kekerasan yang tinggi namun dengan pemilihan bahan pengisi dan penghancur serta metode formulasi yang tepat akan menghasilkan produk yang berkualitas.

3. Disolusi Terbandingkan Tablet Metformin Hidroklorida

Hasil uji disolusi dari beberapa produk tablet metformin hidroklorida seperti tercantum pada tabel III dan gambar 1 .

Tabel III. Hasil Uji Disolusi dan Nilai Q₃₀ 5 Macam Produk Metformin Hidroklorida

| Waktu (menit) | Kadar Terdisolusi (%) | | | | |
|---------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|
| | A | B | C | D | E |
| 5 | 30,97 | 47,02 | 42,78 | 20,01 | 65,56 |
| 10 | 58,86 | 75,26 | 75,47 | 38,80 | 101,37 |
| 15 | 77,86 | 95,93 | 98,71 | 44,25 | 101,90 |
| 30 | 105,84 | 103,71 | 102,58 | 81,46 | 104,04 |
| 45 | 110,13 | 105,48 | 102,64 | 99,19 | 106,55 |
| 60 | 114,22 | 105,93 | 106,69 | 101,35 | 109,42 |
| Nilai Q ₃₀ (%) | 105,84 | 103,71 | 102,58 | 81,46 | 104,04 |



Gambar 1. Profil Disolusi 5 Macam Produk Metformin Hidroklorida

Data hasil uji disolusi menunjukkan bahwa semua produk yang diuji memiliki profil disolusi yang memiliki pola yang mirip, kecuali produk D. Profil disolusi tersebut khas untuk pola profil disolusi produk tablet *immediate release*. Pada menit-menit awal jumlah obat yang terdisolusi naik dengan cepat karena tablet mengalami disintegrasi yang diikuti dengan disolusi. Selanjutnya terjadi peningkatan yang perlahan karena obat yang belum terdisolusi tinggal sedikit.

Produk E memiliki jumlah obat yang terdisolusi yang paling besar dibandingkan dengan produk yang lain. Hal ini disebabkan karena produk E memiliki kekerasan yang lebih rendah dibandingkan produk A, B, dan C, sehingga memungkinkan terjadinya penetrasi air yang lebih cepat ke dalam tablet untuk selanjutnya terjadi disolusi. Perbedaan profil disolusi antar produk disebabkan karena adanya perbedaan bahan tambahan yang digunakan, sumber bahan aktif yang berbeda, dan proses produksi yang juga berbeda

dari masing-masing pabrik. Pengecualian terjadi pada produk B dan C yang memiliki profil disolusi yang sangat identik karena berasal dari pabrik yang sama, cuma berbeda namanya saja.

Berdasarkan nilai Q₃₀ yang diperoleh dari produk A, B, C, D, dan E berturut – turut adalah 105,84%; 103,71%; 102,58%; 81,46%; dan 104,04%, hasil tersebut memenuhi persyaratan nilai Q₃₀. Menurut Farmakope Indonesia edisi IV (1995) dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Profil disolusi dari berbagai produk obat dibandingkan dengan menggunakan nilai f₂ yang ditunjukkan melalui tabel IV. Nilai f₂ =50 atau lebih besar menunjukkan kesamaan atau ekivalensi 2 profil disolusi, yang berarti kemiripan profil disolusi ke-2 produk.

Tabel IV memperlihatkan bahwa produk generik bermerek (B) dan generik berlogo C, D, dan E memiliki nilai f₂ kurang dari 50, sehingga dapat dikatakan bahwa profil disolusi keempat produk

tersebut tidak identik dengan produk inovator (A). Profil disolusi seluruh produk generik berlogo (D dan E) tidak identik dengan generik bermerek (B) karena memiliki nilai f_2 berturut – turut 38,52 dan 37,82 (kurang dari 50). Hal tersebut menunjukkan bahwa produk obat generik bermerek dan generik berlogo yang berasal dari pabrik yang berbeda memiliki kualitas yang berbeda pula. Disolusi terbanding tablet metformin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang sama memiliki kemiripan (produk B dan C). Hasil uji nilai f_2 yang diperoleh menunjukkan bahwa antara produk generik bermerek B dengan produk generik berlogo C memiliki nilai f_2 yang > 50 (83,58) yang berarti memiliki kemiripan profil disolusi. Kedua produk tersebut (produk B dan C) berasal dari pabrik yang sama. Hal tersebut dimungkinkan karena baik produk generik bermerek B dengan produk generik berlogo C dibuat dengan formula dan metode formulasi yang sama karena satu pabrik, tetapi berbeda pada nama dan desain kemasan.

KESIMPULAN

Tablet metformin hidroklorida generik berlogo dan generik bermerek memiliki profil disolusi yang tidak identik dengan produk inovator. Tablet metformin hidroklorida generik berlogo memiliki profil disolusi yang tidak identik dengan tablet metformin hidroklorida generik bermerek. Tablet metformin hidroklorida generik berlogo memiliki profil disolusi yang identik dengan tablet

metformin hidroklorida generik bermerek yang berasal pabrik yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

- IAI, 2012, *ISO Farmakoterapi*, PT. ISFI Penerbitan, Jakarta, 655- 656.
- BPOM, 2004, *Pedoman Uji Bioekivalensi*, available at www.Pom.go.id/publik/hukum_perundangan/pdf/HK.0005.3.1.818.pdf, BPOM RI, Jakarta.
- Allen, L. V. Jr., Popovich, N. G., and Ansel, H.C., 2005, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*, Eight Edition, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia, 154-162, 238-239.
- Banakar, U.V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker Inc., New York, 192-194.
- Depkes. RI, 2014, *Farmakope Indonesia*, Edisi V, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
- Shargel, L., and Kanfer, I., 2005, *Generic Drug Product Development : Solid Oral Dossage Form*, Marcel Dekker Inc, New York, 187.
- Jun Li, Yong Jin, Ting-Yu Wang, Xiong-Wen LV, Yuan-Hal Li, 2007, Relative bioavailability and bioequivalence of metforphin hydrochloride extended-released and immediaterelased tablets in healthy Chinese volunteers, *European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics*, 32 (1) 21-28