

Uji Disolusi Terbanding Zat Karbamazepin dalam Bentuk Sediaan Tablet

Satrialdi, *Sukmadjaja Asyarie, Diky Mudhakir

Kelompok Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi, ITB
Jl. Ganesa 10 Bandung 40132

Abstrak

Dalam penelitian ini telah dilakukan uji ekivalensi produk tablet karbamazepin secara *in vitro* dengan menggunakan uji disolusi terbanding. Uji dilakukan terhadap produk inovator, produk bermerek I, dan produk bermerek II menggunakan 3 medium uji yaitu medium pH 1,2; pH 4,5; dan pH 6,8 dengan pengambilan sampel pada menit ke-10, 15, 30, 45, dan 60. Penetapan kadar dilakukan menggunakan metode spektrofotometri UV pada panjang gelombang 285 nm. Hasil uji disolusi terbanding dianalisis menggunakan faktor kemiripan (f_2). Dari hasil uji disolusi terbanding, kedua produk uji tidak ekuivalen terhadap produk inovator.

Kata kunci : Uji disolusi terbanding, karbamazepin, faktor kemiripan (f_2)

Abstract

Equivalence test of carbamazepine tablet has been carried out by *in vitro* dissolution comparison test. Tests were conducted to innovator product, product I, and product II using 3 different dissolution medium at pH 1.2; 4.5; and 6.8 and the samples taken in 10, 15, 30, 45, and 60 minutes. The dissolved amounts of carbamazepine were determined using UV spectrophotometer at 285 nm. The results of dissolution comparison test were calculated to obtain the similarity factor (f_2). Result showed that both of product I and product II not equivalent to innovator product.

Keywords: Dissolution comparison test, carbamazepine, similarity factor (f_2)

Pendahuluan

Suatu sediaan farmasi haruslah memenuhi tiga kriteria utama yakni *safety* (aman), *efficacy* (berefek), dan *quality* (berkualitas). Untuk produk inovator, evaluasi mengenai ketiga hal tersebut telah dilakukan secara komprehensif dan menyeluruh, mulai dari uji pre-klinik, uji klinik, sampai *post-marketing surveillance* dengan biaya yang sangat besar. Sedangkan produk obat *copy*, dipersyaratkan untuk memenuhi persyaratan uji ekivalensi baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Badan POM RI, 2004).

Uji ekivalensi secara *in vitro* dapat dilakukan menggunakan metode uji disolusi terbanding dengan menggunakan 3 medium disolusi yang berbeda, yaitu medium asam klorida pH 1,2 atau simulasi cairan lambung tanpa enzim, medium dapar sitrat pH 4,5 dan medium dapar fosfat pH 6,8 atau simulasi cairan intestinal tanpa enzim (FDA, 2000). Uji disolusi terbanding dilakukan dengan membandingkan profil disolusi antara produk uji terhadap produk inovator. Uji disolusi terbanding merupakan studi awal sebelum dilakukannya uji ekivalensi secara *in vivo*.

Karbamazepin merupakan obat yang digunakan dalam terapi epilepsi parsial dan tonik-klonik yang banyak digunakan oleh masyarakat (Brunton dan Keith, 2008). Karbamazepin memiliki kelarutan yang sangat rendah sekitar $237,2 \pm 5,2$ mg/L pada suhu 37 °C atau sekitar

178 mg/L pada suhu 25 °C (Lee *et al.*, 2005; Rane *et al.*, 2007), namun memiliki permeabilitas yang sangat tinggi (FDA, 2000). Oleh karena itu, berdasarkan *biopharmaceutic classification system* (BCS), karbamazepin digolongkan ke dalam BCS kelas II. Untuk obat-obatan yang tergolong ke dalam BCS kelas II ini, bioavailabilitas obat dikendalikan oleh kecepatan pelepasan obat dari sediaan (Shargel, *et al.*, 2005). Oleh karena itu, uji disolusi di dalam berbagai medium uji dapat dilakukan sebagai studi awal untuk menilai ekivalensi produk uji terhadap produk inovator.

Pada suatu penelitian yang dilakukan di Belanda terhadap empat produk karbamazepin yang berbeda, diketahui bahwa produk karbamazepin yang memiliki profil disolusi jauh lebih tinggi dibandingkan dengan profil disolusi produk inovator memiliki efek samping yang jauh lebih besar dibandingkan dengan efek samping yang ditimbulkan oleh produk inovator. Efek samping yang terutama muncul adalah pusing, rasa kantuk, diplopia, ataksia, mual, dan lelah (Olling, *et al.*, 1999).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi ekivalensi beberapa produk tablet karbamazepin yang beredar di Indonesia terhadap produk inovator secara *in vitro*. Selain itu, penelitian ini merupakan studi awal sebelum dilakukannya uji ekivalensi *in vivo*.

*Penulis yang dapat dihubungi untuk korespondensi
sukmada@fa.itb.ac.id

Percobaan

Bahan

Tablet inovator yang digunakan adalah Tegretol® (dosis 200 mg) yang diproduksi oleh PT. Novartis. Sedangkan produk obat uji terdiri dari produk obat karbamazepin bermerek I dan produk obat karbamazepin bermerek II. Bahan lainnya adalah baku zat aktif karbamazepin, natrium lauril sulfat, asam klorida, natrium dihidrogen sitrat, dinatrium hidrogen sitrat, natrium dihidrogen fosfat, dinatrium hidrogen fosfat, etanol, dan air.

Alat

Alat uji disolusi tipe 2 (tipe dayung), pH meter (Mettler Toledo), spektrofotometer UV (Beckman), alat suntik, *filter holder*, kertas saring Whatman no. 40, timbangan analitik, dan alat-alat gelas lainnya.

Prosedur

Pembuatan kurva kalibrasi larutan baku karbamazepin

Baku zat aktif karbamazepin sebanyak 20 mg dilarutkan ke dalam 10 mL etanol. 1 mL larutan baku tersebut diambil dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL, lalu digenapkan volumenya menggunakan masing-masing medium disolusi sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 20 mcg/mL. Dari larutan tersebut kemudian dibuat suatu seri konsentrasi dengan rentang 3-14 mcg/mL, kemudian diukur serapan pada panjang gelombang maksimumnya menggunakan spektrofotometer UV dengan masing-masing medium disolusi sebagai blanko.

Uji disolusi menurut Farmakope Indonesia IV

Uji disolusi dilakukan menggunakan medium 1% (b/v) natrium lauril sulfat dalam air sebanyak 900 ml dengan suhu $37 \pm 0,5$ °C. Alat uji disolusi yang digunakan adalah alat uji disolusi tipe II (tipe dayung) dengan kecepatan 75 ppm selama 60 menit. Sampel diambil pada menit ke-60 kemudian disaring. Kadar zat karbamazepin yang terlarut ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimumnya. Untuk setiap produk tablet dilakukan pengujian sebanyak 6 unit sediaan pada awal uji.

Uji disolusi terbanding

Uji disolusi terbanding dilakukan menggunakan 3 medium disolusi yang berbeda yaitu medium asam klorida pH 1,2; medium dapar sitrat pH 4,5; dan medium dapar fosfat pH 6,8 masing-masing sebanyak 900 ml dengan suhu $37 \pm 0,5$ °C. Uji dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe II (tipe dayung) dengan kecepatan 50 ppm selama 60 menit. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-10, 15,

30, 45, dan 60 sebanyak 10 mL. Sampel yang diambil kemudian disaring dan ditentukan kadarnya menggunakan spektrofotometer UV. Untuk setiap produk tablet dilakukan pengujian sebanyak 12 unit sediaan pada masing-masing medium uji.

Analisis data

Data konsentrasi zat karbamazepin yang terlarut pada setiap waktu pengambilan sampel dibuatkan ke dalam kurva profil disolusi dan dianalisis dengan menghitung faktor kemiripan (f_2) antara tablet uji dengan tablet inovator. Perhitungan faktor kemiripan dilakukan menggunakan persamaan berikut :

$$f_2 = 50 \times \log\left\{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2\right\}^{-5} \times 100\}$$

f_2 merupakan faktor kemiripan, R_t adalah jumlah zat terlarut dari tablet inovator pada waktu tertentu, dan T_t adalah jumlah zat terlarut dari tablet uji pada waktu tertentu. Suatu produk dinyatakan memiliki kemiripan profil disolusi terhadap produk inovatornya jika memiliki nilai faktor kemiripan antara 50 sampai dengan 100. Jika nilainya di bawah 50, maka profil disolusi kedua produk tersebut dinyatakan tidak mirip [1,2,7].

Hasil dan Pembahasan

Panjang gelombang serapan maksimum zat aktif karbamazepin di dalam semua medium disolusi diperoleh pada 285 nm. Menurut hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, panjang gelombang serapan maksimum untuk zat karbamazepin adalah 285 nm (Lee, *et al.*, 2005). Dari hasil penentuan akurasi, presisi, dan linieritas, dihasilkan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki akurasi, presisi, dan linieritas yang sangat baik.

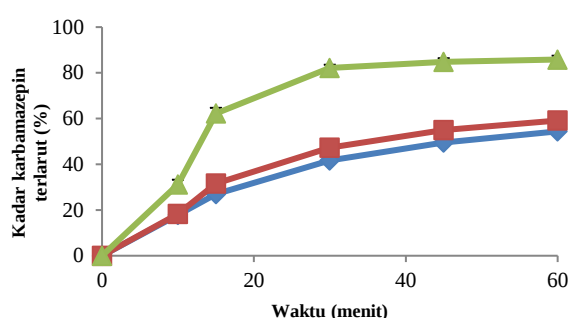
Pada Tabel 1, terlihat bahwa semua produk tablet karbamazepin yang diuji memenuhi persyaratan uji disolusi untuk 6 unit sediaan pertama menurut Farmakope Indonesia IV dengan jumlah karbamazepin yang terlarut selama 60 menit berada di atas 80% ($Q + 5\%$) (Ditjen POM, 1995).

Hasil uji disolusi terbanding antara produk inovator dengan produk bermerek I dan bermerek II di dalam medium asam klorida pH 1,2 (gambar 1) menunjukkan bahwa produk bermerek I memiliki profil disolusi yang mirip terhadap produk inovator dengan nilai faktor kemiripan 66,55. Sedangkan profil disolusi produk bermerek II tidak mirip terhadap produk inovator dengan nilai faktor kemiripan 24,40. Jumlah zat karbamazepin yang terlarut pada menit ke-60 untuk masing-masing produk inovator, produk bermerek I,

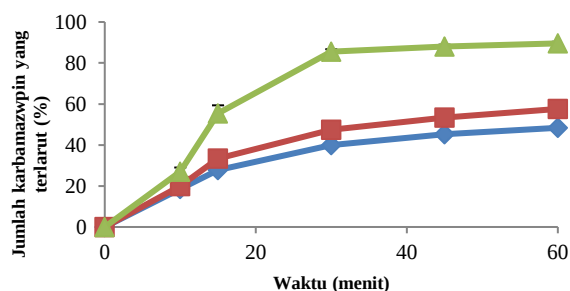
dan produk bermerek II adalah $54,41 \pm 0,86$ %, $59,14 \pm 1,08$ %, dan $85,82 \pm 1,67$ %.

Tabel 1. Hasil Uji Disolusi Tablet Karbamazepin Menurut Farmakope Indonesia IV

Nomor Tablet	Kadar karbamazepin terlarut (%)		
	Inovator	Merek I	Merek II
1	81,47	94,54	100,69
2	90,26	93,51	101,40
3	80,78	90,42	102,61
4	80,66	90,01	96,40
5	82,77	89,06	95,22
6	83,31	83,41	94,82



Gambar 1. Profil disolusi produk tablet karbamazepin (—♦—: produk inovator, —■—: produk bermerek I, dan —▲—: produk bermerek II) di dalam medium asam klorida pH 1,2.

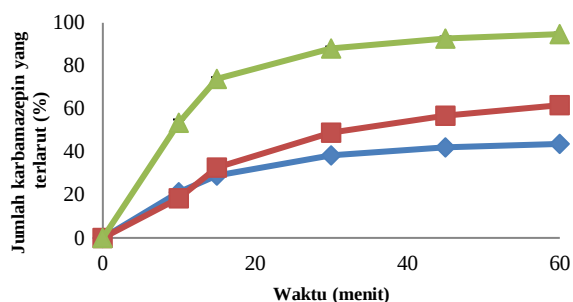


Gambar 2. Profil disolusi produk tablet karbamazepin (—♦—: produk inovator, —■—: produk bermerek I, dan —▲—: produk bermerek II) di dalam medium dapar sitrat pH 4,5.

Hasil uji disolusi terbanding antara produk inovator dengan produk bermerek I dan bermerek II di dalam medium dapar sitrat pH 4,5 (Gambar 2) menunjukkan bahwa produk bermerek I memiliki profil disolusi yang mirip terhadap produk inovator dengan nilai faktor kemiripan 57,76. Sedangkan profil disolusi produk bermerek II tidak mirip terhadap produk inovator dengan nilai faktor kemiripan 22,25. Persentase karbamazepin yang terlarut pada menit ke-60 untuk masing-masing produk inovator, produk bermerek I,

dan produk bermerek II adalah $48,37 \pm 1,19$ %, $57,59 \pm 0,72$ %, dan $89,57 \pm 0,79$ %.

Hasil uji disolusi terbanding antara produk inovator dengan produk bermerek I dan bermerek II di dalam medium dapar fosfat pH 6,8 (Gambar 3) menunjukkan bahwa profil disolusi kedua produk uji tidak mirip terhadap produk inovator dengan nilai faktor kemiripan 46,67 (produk bermerek I) dan 16,71 (produk bermerek II). Persentase karbamazepin yang terlarut di menit ke-60 untuk masing-masing produk inovator, produk bermerek I, dan produk bermerek II adalah $43,69 \pm 1,26$ %, $61,71 \pm 0,69$ %, dan $94,74 \pm 0,71$ %.



Gambar 3. Profil disolusi produk tablet karbamazepin (—♦—: produk inovator, —■—: produk bermerek I, dan —▲—: produk bermerek II) di dalam medium dapar fosfat pH 6,8

Dari hasil uji disolusi terbanding dapat terlihat bahwa produk bermerek II memiliki profil disolusi yang paling cepat dibandingkan dengan produk inovator dan produk bermerek I. Hal ini juga tergambar dari hasil uji disolusi menurut Farmakope Indonesia IV. Kedua produk uji dinyatakan tidak ekuivalen terhadap produk inovator karena tidak ada satupun produk yang memenuhi persyaratan ekuivalen pada semua medium uji.

Kesimpulan

Semua tablet karbamazepin yang diuji memenuhi persyaratan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia IV. Akan tetapi, dari hasil uji disolusi terbanding, kedua produk uji tidak ekuivalen terhadap produk inovator.

Pustaka

- Badan POM RI, 2004, *Pedoman Uji Bioekivalensi*, Jakarta, 1-5.
- Brunton, L. L., Keith L. P., 2008, *Goodman and Gilman's: Manual of Pharmacology and Therapeutics*, New York: McGraw-Hill Companies Inc., 326.

Ditjen POM Departemen Kesehatan RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, ed. 4, Depkes RI, Jakarta, 168-171.

FDA, 2000, *Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*, U. S. Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, 1-8.

Lee, H., Sang-Ae Park, Hongkee Sah, 2005, Surfactant Effects upon Dissolution Patterns of Carbamazepine Immediate Release Tablet, *Arch. Pharm. Res.*, 28(1), 121-123.

Olling, M., Tjeerd T. Mensinga, Dirk M. Barends, Cees Groen, Olvia A. Lake, Jan Meulenbelt, 1999, Bioavailability of Carbamazepine from Four Different Products and the Occurrence of Side Effects, *Biopharm. Drug Dispos.*, 20, 20-26.

Polymers on Dissolution Enhancement of Carbamazepine Solid Dispersions Studied Using Response Surface Methodology, *AAPS PharmSciTech.*, 8(2), E1-E11.

Rane, Y., Rajshree Mashru, Mayur Sankalia, Jolly Sankalia, 2007, Effect of Hydrophilic Swellable Shargel, L., S. Wu-Pong, Andrew B. C. Yu, 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed., The McGraw-Hill Companies Inc., Singapore, 481-48.