

**Review: profil disolusi dan media disolusi yang baik pada tablet rifampicin****Anak Agung Istri Rani Mahaswari¹, I Gusti Ngurah Agung Dewantara Putra², Eka Indra Setyawan³**^{1,2,3}Universitas UdayanaEmail korespondensi: agungdp09@gmail.com**Info Artikel :**

Diterima : 7 Maret 2022

Disetujui : 11 Maret 2022

Dipublikasikan : 15 Maret 2022

ABSTRAK

Latar Belakang Penelitian: Perkembangan konsumsi obat generik di Indonesia bisa dibilang relatif lambat. Hal ini dikarenakan obat generik memang masih dipandang sebelah mata oleh para pihak yang berkepentingan terkait (stakeholder) karena beragam alasan, yang paling klasik dan fundamental adalah alasan kualitas. Maka perlu dilakukan uji laju disolusi terhadap suatu sediaan obat, sehingga uji disolusi dapat menjadi salah satu metode untuk membuktikan kualitas suatu sediaan termasuk tablet rifampicin generik dan bermerek. Tujuan: Untuk mengetahui bagaimana profil disolusi yang baik pada tablet rifampicin bermerek dan berlogo serta untuk mengetahui bagaimana nilai koefisien korelasi in-vivo dan in-vitro yang baik pada media disolusi. Hasil: Tidak ada perbedaan yang signifikan pada DE45 antara tablet rifampicin merek dan generik, sehingga dari hasil yang diperoleh tersebut dapat menunjukkan bahwa rifampicin tablet merek dan generik memiliki khasiat dan mutu yang sama. Kesimpulan : Semakin besar waktu disolusi maka kadar rifampicin yang terlarut semakin naik. Dimana nilai DE45 menunjukkan kecepatan pelarutan obat ke dalam medium mendekati profil absorpsi obat secara in vivo. Hasil menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada DE45 antara tablet rifampicin merek dan generik, sehingga dari hasil yang diperoleh tersebut dapat menunjukkan bahwa rifampicin tablet merek dan generik memiliki khasiat dan mutu yang sama. Data menunjukkan korelasi yang baik dengan hasil yang diperoleh dari media disolusi yang mengandung 0,4% (b/v) natrium lauril sulfat. Selanjutnya nilai korelasi in vitro-in vivo yang diperoleh dari media larutan natrium lauril sulfat 0,4% (w/v) sudah sesuai dengan koefisien korelasi in vivo. Maka larutan natrium lauril sulfat 0,4% (b/v) merupakan media disolusi yang sesuai untuk kombinasi dosis tetap rifampicin-isoniazid

Kata Kunci :
*Rifampicin,
Profil Disolusi,
Media Disolusi.***ABSTRACT**

The development of generic drug consumption in Indonesia is relatively slow. This is because generic drugs are still underestimated by stakeholders for various reasons, the most classic and fundamental is quality. So it is necessary to test the dissolution rate of a drug preparation, so that the dissolution test can be a method to prove the quality of a preparation including generic and branded rifampicin tablets. Objective: To find out how the good dissolution profile on

Keywords :
*Rifampicin,
Dissolution
Profile,
Dissolution
Media*

rifampicin tablets branded and with the logo and to find out how good the in-vivo and in-vitro correlation coefficient values are on the dissolution media. Results: There is no significant difference in DE45 between branded and generic rifampicin tablets, so the results obtained indicate that the brand and generic rifampicin tablets have the same efficacy and quality. Conclusion: The greater the dissolution time, the higher the dissolved rifampicin level. Where the DE45 value indicates the speed of drug dissolution into the medium approaching the in vivo drug absorption profile. The results show that there is no significant difference in DE45 between branded and generic rifampicin tablets, so that the results obtained indicate that the brand and generic rifampicin tablets have the same efficacy and quality. The data show a good correlation with the yield obtained from the dissolution medium containing 0.4% (w/v) sodium lauryl sulfate. Furthermore, the in vitro-in vivo correlation value obtained from the 0.4% (w/v) sodium lauryl sulfate solution medium was in accordance with the in vivo correlation coefficient. Then the 0.4% (w/v) sodium lauryl sulfate solution is a suitable dissolution medium for the fixed dose combination of rifampicin-isoniazid..

PENDAHULUAN

Kesehatan merupakan indikator kesejahteraan dari manusia sehingga menjadi hal yang diprioritaskan, selain itu kesehatan dapat dijadikan sebagai kebutuhan pokok yang sangat penting dalam kebutuhan hidup manusia karena semua manusia berhak memiliki kesehatan tanpa memandang status ekonomi, suku, ras, dan agama yang dianut. Obat merupakan salah satu bagian dari pelayanan kesehatan di masyarakat. Rifampicin merupakan antibiotik semisintetik yang dihasilkan dari *Streptomyces mediterranei* yang menghambat aktivitas polimerase RNA yang bergantung pada DNA dalam sel yang rentan. Rifampicin digunakan dalam pengobatan Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, suatu basil yang dapat tertidur dalam tubuh manusia untuk waktu yang lama (Damayanti et al., 2019). Obat generik saat ini masih dipandang sebelah mata oleh masyarakat karena alasan kualitas dari obat generik lebih rendah dibandingkan obat merek (Pemerintah RI, 1999; Rachmawati, 2007). Menurut Menkes RI (2010) mengatakan bahwa obat generik bermerek/bernama dagang adalah obat dengan nama dagang yang menggunakan nama milik produsen obat yang bersangkutan. Obat generik dibagi menjadi dua yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Obat generik berlogo adalah obat generik yang dijual memakai nama generik obat sebagai merek dagangnya. Obat generik bermerek adalah obat yang dijual oleh perusahaan farmasi dibawah suatu nama merk dagang yang terlindungi. Walaupun sama-sama obat generik, harga obat generik bermerek jauh lebih mahal dibandingkan generik berlogo karena obat generik berlogo diproduksi dalam skala besar dijual tanpa dipromosikan secara besar-besaran seperti di media. Harganya pun ditetapkan oleh pemerintah. Sedangkan obat generik bermerek harganya ditentukan oleh produsen dan menjadi mahal karena penjualannya disertai dengan kegiatan promosi (Kemenkes RI, 2013).

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, 2004). Uji disolusi terhadap tablet rifampicin dimaksudkan untuk membuktikan kualitas suatu sediaan tablet rifampicin generik dan bermerek. Meliputi mutu suatu tablet ditentukan dari beberapa parameter fisik yang harus dipenuhi antara lain: penetapan kadar, kekerasan tablet, kerenyahan tablet, waktu hancur dan disolusi. Faktor-faktor tersebut di atas saling mempengaruhi, jika semakin keras suatu tablet maka kerenyahannya kecil, waktu hancur lama dan disolusinya semakin kecil (Ramadhana, 2005).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan jenis penelitian kualitatif deskriptif dengan kajian kepustakaan (library research) secara sistematis. Literatur ini menggunakan sumber data primer dan sekunder yang merupakan hasil penelitian yang telah dipublikasikan dalam jurnal nasional dan internasional. Pemilihan jurnal-jurnal yang digunakan sebagai pustaka dilakukan dalam basis data 1). Google Scholar, 2). Pubmed yang merupakan jurnal-jurnal yang telah terseleksi berdasarkan kriteria tertentu. Kemudian artikel yang diperoleh dikumpulkan secara kolektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan profil disolusi tablet rifampicin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Sifat Fisiko Kimia Rifampicin

Rifampicin mengandung tidak kurang dari 95,5% dan tidak lebih dari 103,0% C₄₃H₅₈N₄O₁₂ per mg, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Rifampicin berupa serbuk hablur berwarna merah. Rifampicin sukar larut dalam air; mudah larut dalam kloroform; larut dalam etil asetat dan dalam metanol (Kemenkes RI, 2014). Rifampicin merupakan obat yang digunakan dalam pengobatan Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, suatu basil yang dapat tertidur dalam tubuh manusia untuk waktu yang lama (Damayanti et al., 2019). Rifampicin adalah antibiotik semisintetik yang dihasilkan dari *Streptomyces mediterranei* yang menghambat aktivitas polimerase RNA yang bergantung pada DNA dalam sel yang rentan.

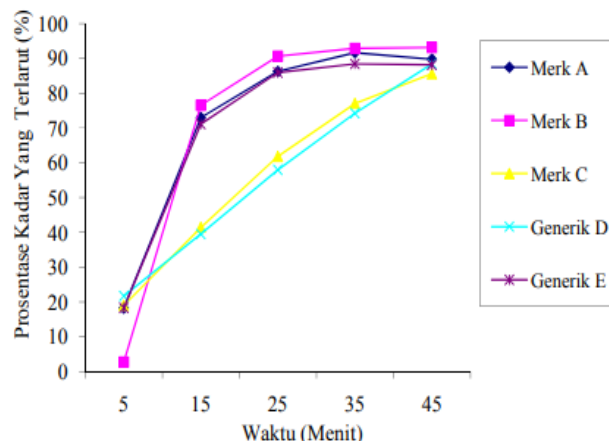
2. Aktivitas Bakterisidal Rifampicin dan Mekanismenya

Rifampicin bersifat bakterisidal dan memiliki spektrum aktivitas yang sangat luas terhadap sebagian besar organisme gram positif dan gram negatif (termasuk *Pseudomonas aeruginosa*) dan khususnya *Mycobacterium tuberculosis*. Karena cepatnya munculnya bakteri resisten, penggunaan dibatasi pada pengobatan infeksi mikrobakteri dan beberapa indikasi lainnya. Rifampicin diserap dengan baik saat dikonsumsi secara oral dan didistribusikan secara luas di jaringan dan cairan tubuh, termasuk CSF. Rifampicin dimetabolisme di hati dan dieliminasi dalam empedu dan, pada tingkat yang lebih rendah dalam urin, tetapi penyesuaian dosis tidak diperlukan dengan insufisiensi ginjal. Mekanisme Rifampicin yaitu menghambat mekanisme kerja RNA polimerase yang tergantung pada DNA dari mikrobakteri dan beberapa mikroorganisme yang menyebabkan penekanan sintesis RNA dan kematian sel (Drugbank, 2020).

3. Disolusi Tablet Rifampicin Bermerek dan Berlogo

Berdasarkan penelitian Nurtanti dan Siswanto (2010), rata-rata profil kadar uji disolusi rifampicin dengan waktu pengambilan larutan sampel tiap menit kemudian dapat

diplotkan menjadi sebuah kurva hubungan waktu (menit) dengan kadar yang terlarut. Berdasarkan kurva hubungan waktu (menit) dengan kadar yang terlarut menunjukkan bahwa semakin besar waktu disolusi maka kadar rifampicin yang terlarut semakin naik. Hal ini dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Kurva Hubungan Kadar Rifampicin (%) yang Terlarut Terhadap Waktu (Menit)

Selain profil disolusi parameter disolusi yang juga penting adalah nilai C45 dan DE45. C45 yaitu jumlah zat aktif yang terlarut pada menit ke 45. DE45 atau dissolution efficiency pada menit ke-45 merupakan salah satu dari parameter disolusi. Dimana nilai DE45 menunjukkan kecepatan pelarutan obat ke dalam medium mendekati profil absorpsi obat secara in vivo.

Menurut Pancagnola et al., (2006) media disolusi asam klorida 0,01 N merupakan media disolusi yang baik untuk digunakan. Menurut Jindal et al., (1994) media disolusi yang baik mengandung 0,4% (b/v) natrium lauril sulfat untuk kombinasi dosis tetap rifampicin-isoniazid. Selanjutnya nilai korelasi in vitro-in vivo yang diperoleh dari media larutan natrium lauril sulfat 0,4% (w/v) sudah sesuai dengan koefisien korelasi in vivo.

Tabel 8. Koefisien Korelasi In Vitro-In Vivo Kombinasi Dosis Tetap Rifampicin dan Isoniazid.

Dissolution medium	<i>In vivo-in vitro</i> correlation for rifampicin	
	Product A	Product B
0.4% (w/v) Sodium lauryl sulphate solution	0.9465	0.9478
0.1 N Hydrochloric acid solution	0.8021	0.7894

Menurut penelitian Rao et al., (2001) menggunakan metode baru untuk membuat sistem polimer untuk pelepasan terkontrol obat rifampicin. Cara ini sangat sederhana, terdiri dari pencampuran obat dan bubuk polimer (kopolimer etilen vinil asetat) dan dikompres pada suhu kamar. Matriks halus terkompresi disimpan pada 60°, 70°, 80° selama 1, 3 dan 4 jam untuk sintering. Disolusi rifampicin dari matriks EVA (ethylene vinyl acetate copolymer) yang disinter pada suhu yang berbeda dengan variasi waktu ditunjukkan pada gambar 1-4. Sehingga diperoleh hasil yaitu waktu sinter sangat mempengaruhi sifat pelepasan obat dari matriks EVA. Laju pelepasan rifampicin dari matriks EVA berbanding terbalik dengan waktu sintering. Pola disolusi rifampicin dari matriks EVA menunjukkan bahwa obat tersebut meningkat seiring dengan penurunan

persen kopolimer EVA. Persen kumulatif rifampicin yang dilepaskan, menurun seiring dengan peningkatan suhu sintering untuk semua formulasi.

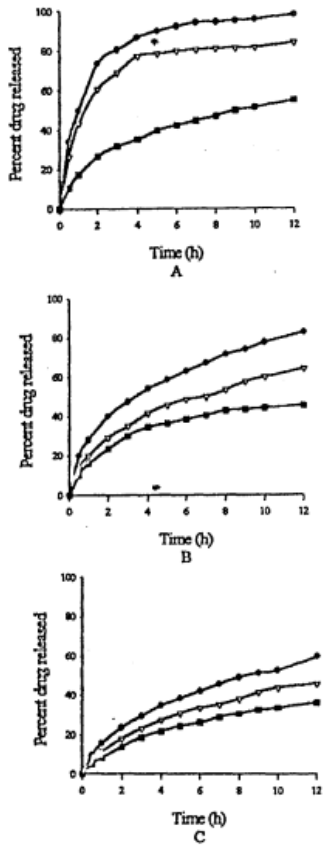


Fig. 1: Dissolution profiles of rifampicin from formulation E1

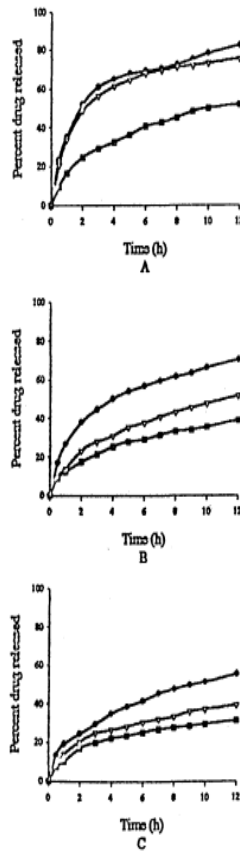


Fig. 2: Dissolution profiles of rifampicin from formulation E2

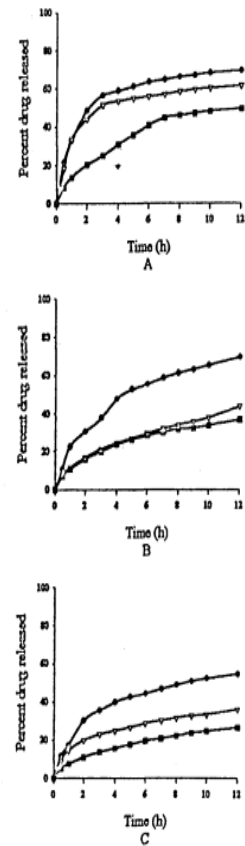


Fig. 3: Dissolution profiles of rifampicin from formulation E3

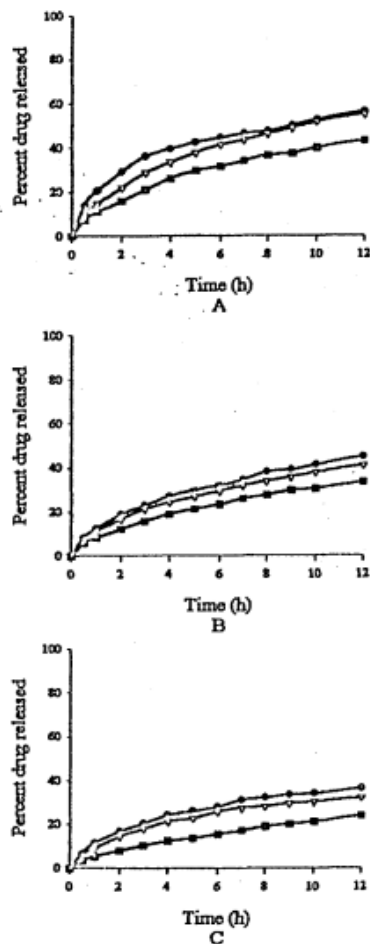


Fig. 4: Dissolution profile of rifampicin from formulation E4

Gambar 4. Profil Disolusi Rifampicin dari Formulasi E1,E2,E3,E4

KESIMPULAN

Semakin besar waktu disolusi maka kadar rifampicin yang terlarut semakin naik. Dimana nilai DE45 menunjukkan kecepatan pelarutan obat ke dalam medium mendekati profil absorpsi obat secara in vivo. Hasil menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada DE45 antara tablet rifampicin merek dan generik, sehingga dari hasil yang diperoleh tersebut dapat menunjukkan bahwa rifampicin tablet merek dan generik memiliki khasiat dan mutu yang sama. Data menunjukkan korelasi yang baik dengan hasil yang diperoleh dari media disolusi yang mengandung 0,4% (b/v) natrium lauril sulfat. Selanjutnya nilai korelasi in vitro-in vivo yang diperoleh dari media larutan natrium lauril sulfat 0,4% (w/v) sudah sesuai dengan koefisien korelasi in vivo. Maka larutan natrium lauril sulfat 0,4% (b/v) merupakan media disolusi yang sesuai untuk kombinasi dosis tetap rifampicin-isoniazid

DAFTAR PUSTAKA

Damayanti, N. A., W. Putranti., dan D. V. Pertiwi. (2019). Comparisons of physical properties and rates of rifampicin dissolution in Fixed Dose Combination (2FDC) tablet against rifampicin tablet. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 10(3), 222-228.

- Drugbank, 2020, <https://go.drugbank.com/drugs/DB01045>, accessed on December 6, 2020.
- Kemenkes RI, 2013, Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS, Jakarta: Balitbang Kemenkes RI
- Kemenkes RI, 2014, Farmakope Indonesia, Edisi V, Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Nurtanti, M. P., A. M. Kusuma dan A. Siswanto. (2010). Profil Disolusi Terbanding Tablet Rifampisin Merek dan Generik. *PHARMACY*, 7(1), 76-86.
- Panchagnula, R., A. K. Bajpai., S. Agrawal., Y. Ashokraj. (2006). Dissolution Testing of Marketed Rifampicin Containing Fixed Dose Combination Formulations Using a New Discriminative Media: A Post Marketing Retrospective Study. *Pharmazie*, 61, 851–854.
- Pemerintah RI, 1999, Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 8 Tahun 1999 Tentang Pelindungan Konsumen, Jakarta: Pemerintah Republik Indonesia.
- Rachmawati, I. N. (2007). Pengumpulan Data dalam Penelitian Kualitatif. *Jurnal Keperawatan Indonesia*, 11(1), 35-40.
- Ramadhana, B., 2005, Analisis disolusi dan Waktu Hancur Tablet Salut dan Non Salut Asam Mefenamat 500 mg, Tugas Akhir, Bogor: Akademi Kimia Analisa.
- Rao, B. S., A. Seshasayana., C. P. S. Narayan., K. S. Sudha., S. V. Pardhasaradhi., N. R. Kumar., and K. V. R. Murthy. (2001). Studies on Release of Rifampicin from Sinetered Matrix Tablets. *Indian J. Pham. Sci*, 63(5), 371-378.