

## Perbandingan Mutu dan Profil Disolusi Tablet Griseofulvin Merek Dagang Generik

Azhoma Gumala, Henny Lucida\*, Salman

Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Universitas Andalas, Padang, 25163

\*Corresponding author: [hennylucida@phar.unand.ac.id](mailto:hennylucida@phar.unand.ac.id)

Received: 27 November 2022; Accepted: 29 December 2022

**Abstract:** Griseofulvin is an active pharmaceutical ingredient in Biopharmaceutic Classification Systems Class II and the price of the dosage form from commercial brands four times higher than the generic. A comparative study on physical properties and dissolution profiles between generic and commercial brands of griseofulvin tablets has been conducted to assess whether there is difference between their qualities. The pharmaceutical properties were assessed based on the Indonesian and the United State Pharmacopeias. Results showed that the tablets fulfilled the requirements for size uniformity, weight uniformity ( $0.5995 \pm 0.0075$ ) gram - ( $0.6989 \pm 0.0080$ ) gram, friability 0.08-1.10 %, hardness ( $10 \pm 0.7746$ ) - ( $19.6 \pm 0.9165$ ) kg/cm<sup>2</sup>, disintegration time 07.12 - 17.17 minutes with drug content of 94.20 - 99.67%. The commercial brand griseofulvin tablets A1& A2 and generic B1 met the official specification for physical characteristics. Results of dissolution test for commercial brand A1 & A2 and generic B1 showed that griseofulvin had  $T_{60\text{min}}$  ( $Q \leq 70\%$ ) and the dissolution test profiles did not follow neither first order, Higuchi, Korsmeyer Peppas, nor Langenbucher kinetic models ( $r < 0,95$ ). The dissolution test for griseofulvin tablet A1 met the USP specification,  $T_{90\text{min}}$  ( $Q \geq 75\%$ ) with the release mechanism follow Langenbucher kinetic model.

**Keyword:** Dissolution profile, griseofulvin tablet, tablet quality, mathematical models

**Abstrak:** Griseofulvin merupakan zat aktif golongan Sistem Klasifikasi Biofarmasetik kelas II dengan perbedaan harga antara tablet merek dagang lebih mahal hingga empat kalinya dibandingkan tablet generik. Uji disolusi terbanding dilakukan untuk melihat adakah perbedaan mutu yang signifikan antar tablet tersebut. Metode evaluasi mutu dilakukan sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia dan USP. Hasil evaluasi mutu fisik tablet meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot yaitu ( $0,5995 \pm 0,0075$ ) – ( $0,6989 \pm 0,0080$ ) gram, kerapuhan 0,08 - 1,10%, kekerasan ( $10 \pm 0,7746$ ) - ( $19,6 \pm 0,9165$ ) kg/cm<sup>2</sup>, & waktu hancur 07.12 - 17.17 menit dan penetapan kadar 94,20 - 99,67%, memenuhi ketentuan Farmakope Indonesia. Profil disolusi tidak mengikuti model kinetika orde satu, Higuchi, Korsmeyer Peppas, ataupun Langenbucher ( $r < 0,95$ ). Hasil uji disolusi tablet A1 yang dilakukan berdasarkan USP memenuhi persyaratan  $T_{90\text{min}}$  ( $Q \geq 75\%$ ) dan memiliki profil disolusi mengikuti persamaan Langenbucher ( $r > 0,95$ ).

**Kata kunci:** Profil disolusi, tablet griseofulvin, mutu tablet, model matematika

DOI: 10.15408/pbsj.v4i2.29982

### 1. PENDAHULUAN

Griseofulvin merupakan obat anti fungi oral yang tergolong dalam daftar obat esensial nasional (Daftar Obat Esensial Nasional 2011, 2011). Griseofulvin menunjukkan aktivitas anti fungi metabolit poliketida yang menjadi terapi pilihan infeksi tinea capitis, selain digunakan juga untuk pengobatan onikomikosis dan infeksi jamur lain yang resisten terhadap anti fungi topikal (Olson & Troxell, 2022). Griseofulvin dilaporkan memiliki kemampuan untuk menghambat mitosis dan

memiliki potensi dalam menghambat terjadinya pengelompokan sentrosom pada sel tumor (Raab et al., 2012). Selain potensinya terhadap penghambatan perkembangan sel kanker, griseofulvin dilaporkan dapat meningkatkan fungsi ACE2 dan berperan dalam vasodilatasi serta perbaikan aliran darah kapiler. Analisis molekuler dengan *docking* memperlihatkan bahwa griseofulvin memiliki potensi terikat dengan enzim protease utama dari SARS-CoV-2 (Aris et al.,

2022). Adanya perkembangan temuan potensi griseofulvin dalam pengobatan memungkinkan pemanfaatan griseofulvin digunakan untuk terapi yang berbeda dengan regulasi saat ini sebagai terapi infeksi jamur dermatofit.

Di pasaran, tablet griseofulvin ditemukan dalam berbagai merek dengan harga bervariasi. Permenkes RI No. HK. 03.01/Menkes/146/I/2010 tentang harga obat generik menetapkan harga tablet griseofulvin generik sepuluh kali lebih murah dibandingkan harga tablet griseofulvin merek dagang (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2010). Griseofulvin bersifat sangat sukar larut dalam air sehingga digolongkan sebagai obat kelas II berdasarkan Sistem Klasifikasi Biofarmasetik (SKB) (Lindenberg *et al.*, 2004). Dengan kata lain, pada tablet griseofulvin, disolusi merupakan *rate limiting step*, sehingga disolusi merupakan faktor yang menentukan ketersediaan hayati griseofulvin. Pendekatan matematika dapat menggambarkan profil disolusi tablet griseofulvin merek dagang dan generik untuk mengetahui adakah perbedaan mutu yang signifikan antar keduanya.

Uji bioavailabilitas (BA) dan bioekivalensi (BE) untuk sediaan oral pelepasan segera yang dianjurkan oleh Badan Pengawasan Obat dan Makanan merujuk kepada SKB (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2022). Uji BE lebih ditekankan terhadap uji eksperimental secara *in vitro* dibandingkan uji *in vivo* secara empiris. Jika dua produk memiliki profil disolusi mirip dengan produk inovator maka profil ini akan menggambarkan kemiripan laju dan jumlah zat aktif yang diabsorpsi. Uji disolusi komparatif produk obat dapat digunakan sebagai *biowaiver*, terutama dalam proses pengembangan formulasi,

sehingga uji secara *in vivo* dapat diminimalkan (Suarez-Sharp, S. *et al.*, 2016)

Data profil uji disolusi suatu tablet diolah menggunakan persamaan model kinetika untuk mengetahui mekanisme lepasnya zat aktif dari matriks tablet dan menghitung parameter disolusi seperti  $T_{85\%}$  dan  $Q_{30}$ . Dalam beberapa kasus, model matematika yang digunakan merupakan persamaan yang menggambarkan proses difusi pasif seperti model kinetika orde satu atau turunannya. Disolusi obat dari sediaan padat dalam model kinetika diartikan sebagai jumlah obat yang terdisolusi ( $Q$ ) sebagai fungsi dari waktu uji ( $t$ ), atau  $Q=f(t)$ . Beberapa definisi dari  $Q(t)$  seperti model orde nol, orde satu, Hixson-Crowell, Weibull, Higuchi, Baker-Lonsdale, Korsmeyer Peppas, dan Hopfenberg sudah umum digunakan. Parameter lain seperti waktu terdisolusi ( $t_x\%$ ), waktu uji ( $t_x$  min), efisiensi disolusi (ED), faktor pembeda ( $f_1$ ), faktor persamaan ( $f_2$ ) dan index Rescigno ( $\xi_1$  dan  $\xi_2$ ) juga dapat digunakan untuk karakterisasi profil disolusi/pelepasan obat (Bruschi, 2015).

## 2. BAHAN DAN METODE

### 2.1. Alat dan Bahan

Spektrofotometer UV-Vis Spektrofotometer UV-1700 Pharmaspec (Shimadzu, Jepang), peralatan uji kekerasan tablet *Hardness Tester Model 539*, (Stokes-Monsato, USA), alat uji disintegrasi BJ 2 (Laboao, Cina), alat uji kerapuhan tablet (CS-2 (Tianjin Guoming, Cina), Dissolution Test Station SR8 Plus (Teledyne Hanson, California USA), timbangan analitik M-220 D Denver instrument,, USA), stopwatch. Griseofulvin (Bernofarm), dua jenis tablet griseofulvin 500 mg merek dagang (A1, A2), tablet griseofulvin 500 mg generik (B1), Na lauril sulfat, metanol, etanol, aquadest.

## 2.2. Pengambilan Sampel

Sampel diambil secara acak dari *batch* yang berbeda tablet griseofulvin merek dagang A1 (tablet biasa): A1.1, A1.2, A1.3, dan tablet A2 (tablet salut selaput): A2.1, A2.2, A2.3, dan tablet griseofulvin generik B1 (tablet biasa): B1.1, B1.2, B1.3.

## 2.3. Evaluasi Tablet

Evaluasi tablet yang dilakukan ialah evaluasi organoleptik tablet, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, uji kerapuhan, kekerasan tablet, penetapan waktu hancur, dan penentuan kadar griseofulvin dalam tablet.

### a. Organoleptik

Pengujian organoleptik meliputi bentuk, warna dan bau tablet dilakukan dengan melibatkan panca indera dari peneliti.

### b. Keseragaman bobot (Farmakope Indonesia III, 1979)

Sebanyak 20 tablet diambil secara acak, ditimbang satu per satu dan dihitung bobot rata-rata tablet. Persyaratan yang diberikan adalah tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan tidak boleh satupun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom B (Tabel 1).

**Tabel 1.** Tabel keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesia III

Bobot rata-rata	Penyimpangan (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 – 150 mg	10	20
151 – 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

### c. Keseragaman ukuran (Farmakope Indonesia III, 1979)

Uji dilakukan menggunakan mikrometer. Tablet diambil secara acak, diukur diameter dan tebal tablet. Kecuali dinyatakan lain diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 berat tablet. Pengukuran dilakukan terhadap 10 tablet dan dihitung rata-ratanya.

### d. Kerapuhan/friabilitas/kerenyahan (Ansel, 1989; Voight, 1994)

Percobaan dilakukan terhadap 20 tablet. Tablet dibersihkan dari debu, kemudian ditimbang ( $W_1$ ) dan masukkan dalam friabilator. Alat dihidupkan dengan kecepatan 25 putaran per menit yang diputar selama 4 menit atau 100 putaran. Alat dimatikan, lalu tablet dikeluarkan, dibersihkan dan ditimbang ( $W_2$ ). Kerapuhan tablet dapat ditentukan dengan rumus:

$$F = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

Batas kerapuhan tablet yang diperbolehkan yaitu kurang dari 0,8% dari berat tablet (menurut Lachmann) atau 1% (menurut Roche).

### e. Kekerasan tablet (Ansel, 1989; Voight, 1994)

Pengukuran kekerasan tablet dilakukan terhadap 10 tablet dengan memakai alat uji kekerasan tablet *Hardness Tester Model 539*. Alat pengukur kekerasan tablet dibersihkan dan tempatkan tablet pada posisinya. Tablet diberi gaya dengan memutar alat sampai tablet pecah, kemudian catat skala yang ditunjukkan.

### f. Waktu hancur (Farmakope Indonesia III, 1979; Voight, 1994)

Tiap-tiap tablet dimasukkan pada tabung (6 tabung) dari keranjang, 1 cakram dimasukkan pada tiap

tabung dan alat dijalankan, sebagai media digunakan air yang bersuhu  $37 \pm 2$  °C kecuali dinyatakan menggunakan cairan lain dalam masing-masing monografi. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kasa. Waktu pada saat tablet telah melewati saringan yang terdapat pada setiap tabung dicatat. Kecuali dinyatakan lain waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet biasa, dan kurang dari 30 menit untuk tablet salut tipis.

#### **g. Penentuan Kadar Griseofulvin dalam Tablet**

Penentuan kadar griseofulvin dalam tablet dilakukan sesuai dengan monografi yang tertera pada Farmakope Indonesia III. Sejumlah 20 tablet ditimbang dan diserbukkan. Sejumlah serbuk yang ditimbang seksama setara dengan 80 mg griseofulvin direfluks dengan 150 mL etanol selama 15 menit, kemudian didinginkan. Selanjutnya ditambahkan etanol secukupnya hingga 200 mL, dikocok dan dipusingkan. Sejumlah 2 mL beningan larutan diencerkan dengan etanol secukupnya hingga 100 mL. Serapan 1 cm larutan diukur pada  $\max \pm 291$  nm. Diketahui kadar A(1%, 1 cm) pada maksimum  $\pm 291$  nm adalah 686.

#### **h. Uji Disolusi Tablet Griseofulvin (Farmakope Indonesia IV, 1995)**

Laju disolusi tablet griseofulvin merek dagang dan generik ditentukan menggunakan enam tablet griseofulvin dari tiap-tiap merek dengan metoda dayung sesuai yang tertera pada Farmakope Indonesia IV, media disolusi 1000 mL air yang mengandung 40 mg Na lauril sulfat, dengan kecepatan rotasi 100 rpm pada temperatur  $37 \pm 0,05$ °C.

Sampel diambil sejumlah 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 dan setiap pengambilan sampel selalu dilakukan penggantian media dengan jumlah dan kondisi sama. Sampel diambil pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dengan bagian atas dari daun alat dayung, tidak kurang satu cm dari dinding wadah. Tiap-tiap sampel ditentukan absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum. Konsentrasi griseofulvin ditentukan dengan menggunakan kurva kalibrasi.

Laju disolusi salah satu tablet merek dagang (A1) juga ditentukan dengan menggunakan metode uji disolusi yang tertera FI VI. Medium yang digunakan ialah 1000 mL air yang mengandung 40 mg/mL Na lauril sulfat per mL. Alat yang digunakan ialah alat tipe dayung dengan kecepatan pengadukan 75 rpm.

Sampel diambil sejumlah 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 dan setiap pengambilan sampel selalu dilakukan penggantian media dengan jumlah dan kondisi sama. Jumlah zat terlarut ditentukan dengan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang serapan maksimum dari sampel uji yang telah diencerkan secukupnya dengan larutan metanol air (4:1).

#### **2.4. Profil Disolusi**

Laju disolusi tablet griseofulvin merek dagang dan generik ditentukan menggunakan enam tablet griseofulvin dari tiap-tiap merek dengan metoda dayung sesuai yang tertera pada kompendia. Data yang diperoleh diolah menggunakan metode regresi linier dengan teknik *model dependent methods* menggunakan kinetika orde satu, persamaan Higuchi, Weibull, Korsmeyer Peppas dan Langenbucher.

### a. *Model Independent Methods Pair Wise Procedure (Costa, 2001)*

Pendekatan matematika menggunakan faktor pembeda ( $f_1$ ) dan faktor persamaan ( $f_2$ ) untuk membandingkan profil disolusi. Faktor pembeda menghitung persentase perbedaan antara dua kurva di setiap titik waktu dan menentukan kesalahan relatif antara dua kurva.

$$f_1 = \left\{ \left[ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[ \sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \cdot 100$$

$n$  = titik waktu

$R_t$  = nilai disolusi *batch* pembanding pada waktu  $t$

$T_t$  = nilai disolusi *batch* yang diuji

Faktor persamaan menentukan kesamaan persentase disolusi antar dua kurva.

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Prosedur penentuan faktor pembeda dan faktor persamaan dilakukan dengan menentukan profil disolusi dari produk kemudian ditentukan nilai rata-rata dari kedua kurva di setiap interval waktu, tentukan  $f_1$  dan  $f_2$  berdasarkan persamaan. Untuk kurva yang mirip,  $f_1$  mendekati 0 dan  $f_2$  mendekati 100. Umumnya nilai  $f_1$  mencapai 15 (0-15) dan nilai  $f_2$  lebih dari 50 (50-100) memperlihatkan ekivalensi dari produk.

### b. *Model Dependent Methods (Boschi, 2015; Langenbucher, 1972)*

Model yang digunakan mengacu pada model yang paling tepat untuk profil disolusi dari produk. Model yang dipilih sebaiknya memiliki parameter tidak lebih dari tiga. Data diolah sesuai dengan model yang digunakan.

- **Persamaan orde satu.**

Jika laju disolusi zat aktif proporsional dengan jumlah obat yang tersisa dalam tablet, maka profil disolusi mengikuti kinetika orde satu, konstanta laju disolusi dinyatakan dalam  $k$ , mengikuti persamaan di bawah ini:

$$\frac{dC}{dt} = kC$$

Integrasi persamaan tersebut antara konsentrasi pada saat  $t = 0$  ( $C_0$ ) dan konsentrasi pada waktu  $t$  ( $C_t$ ) akan didapat:

$$\int_{C_0}^{C_t} \frac{dC}{C} = -kt$$

$$\ln C_t = -kt + \ln C_0$$

Karena  $\ln = 2,303 \log$ , persamaan di atas menjadi:

$$\log C_t = \frac{-k}{2,303} t + \log C_0$$

- **Persamaan Higuchi:**

$$C_t = K_H \cdot t^{0.5}$$

$K_H$  = konstanta laju disolusi menurut persamaan Higuchi.

$C_t$  = Jumlah zat yang terdisolusi pada waktu  $t$

- **Persamaan Korsmeyer-Peppas:**

$$C_t/C_\infty = K_K \cdot t^n$$

$C_t/C_\infty$  = fraksi zat yang terdisolusi

$K_K$  = konstanta laju disolusi menurut persamaan Korsmeyer-Peppas

$n$  = eksponen, penunjuk mekanisme, bila :

- $n = 0,45$  menunjukkan proses mengikuti difusi Ficks
- $0,45 < n < 0,89$  menunjukkan proses tidak mengikuti difusi Ficks
- $n = 0,89$  menunjukkan proses jika proses mengikuti kinetika orde nol.

- **Persamaan Langenbucher**

$$\log [-\ln (1 - m)] = \beta \log (t - T_i) - \log \alpha$$

$m$  = fraksi obat yang terdisolusi pada waktu  $t$

$\alpha$  = parameter skala

$t$  = waktu

$T_i$  = `lag time` (waktu tunda) yang pada umumnya 0

$\beta$  = parameter kurva;

$\beta = 1$  jika kurva eksponensial

$\beta > 1$  jika kurva berbentuk S

$\beta < 1$  jika nilai slope kurva lebih besar dibanding  $T_i$

## 2.5. Analisa Data

Analisa data dilakukan secara statistik dengan uji ANOVA satu arah. Uji ini dilakukan untuk melihat adakah perbedaan signifikan antara jenis tablet yang diuji dengan kadar terdisolusi pada 60 menit. Persentase terdisolusi merupakan faktor *dependent*, dan waktu serta jenis tablet sebagai faktor *independent*. Jika nilai  $p < 0,05$  maka hipotesis null (tidak terdapat perbedaan persentase disolusi antara ketiga jenis tablet tersebut) ditolak. Perbedaan persentase disolusi dinyatakan signifikan secara statistic jika  $p < 0,05$  dan dinyatakan tidak signifikan jika nilai  $p > 0,05$ . Jika nilai  $p > 0,05$  dilakukan uji Duncan untuk melihat perbedaan antara kelompok jenis ttabalet secara lebih spesifik jika memberikan persentase disolusi yang berbeda signifikan.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, dan waktu hancur selengkapnya dapat dilihat pada tabel 2. Semua jenis tablet yang diuji mempunyai permukaan yang rata dan halus, berwarna putih bersih, kecuali untuk tablet salut selaput yang memiliki salut berwarna hijau, dengan tablet generik sedikit berbau.

Berdasarkan hasil yang diperoleh tak ada satu tablet pun, baik dari tablet merek dagang maupun generik yang memiliki ketebalan lebih dari 1/3 diameternya. Berdasarkan angka tersebut juga terlihat hasil yang relatif mirip antara tablet merek dagang dan generik. Untuk uji keseragaman bobot dilakukan hanya untuk tablet biasa. Pada uji keseragaman bobot tidak ada satu tablet ukipun yang bobotnya menyimpang dari 10%. Nilai penyimpangan terbesar dari bobot rata-rata tablet adalah 5,7% (satu tablet), yang diberikan oleh tablet generik B2.

Nilai hasil uji kerapuhan tablet menggambarkan ketahanan tablet terhadap kehilangan berat dari goresan ringan atau kerusakan saat distribusi dan pengemasan. Tablet memenuhi persyaratan uji kerapuhan tablet jika nilai hasil uji kurang dari 0,8%. Untuk tablet salut selaput kerapuhan tablet tak menjadi suatu parameter yang menentukan mutu, sehingga uji ini hanya diberlakukan untuk tablet biasa. Pada uji kerapuhan tablet ini, tablet merek dagang A1 memiliki nilai 0,2%-1,1%, tablet generik B1 bernilai 0,05%-0,57%. sedangkan tablet B2 bernilai 0,06%. Dari hasil yang diperoleh terlihat bahwa satu *batch* tablet A1 memiliki nilai kerapuhan yang lebih besar dari 0,8%.

**Tabel 2.** Hasil keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, dan waktu hancur tablet Griseofulvin

Jenis Tablet	Keseragaman Ukuran		Keseragaman Bobot (mg)	Kerapuhan (%)	Kekerasan (kg/cm <sup>2</sup> )	Waktu hancur (menit)
	Diameter (mm)	Ketebalan (mm)				
A1.1	11,99±0,01	4,72±0,05	0,60±0,01	0,20	10,0±0,77	08.39
A1.2	11,96±0,01	4,70±0,03	0,61±0,02	1,10	10,3±2,05	09.57
A1.3	11,99±0,02	4,99±0,02	0,60±0,01	0,26	10,6±0,80	07.12
A2.1	12,60±0,02	4,20±0,03	-	-	19,6±0,92	17.17
A2.2	12,60±0,04	4,39±0,02	-	-	19,1±1,58	15.04
A2.3	12,55±0,02	4,44±0,02	-	-	19,3±2,10	09.06
B1.1	12,93±0,03	5,94±0,14	0,70±0,01	0,57	16,6±1,27	12.10
B1.2	12,93±0,09	5,85±0,10	0,70±0,01	0,05	16,1±1,58	11.37
B1.3	12,95±0,03	5,91±0,10	0,70±0,01	0,08	16,6±0,99	11.22

Waktu hancur untuk tablet tak bersalut menurut Farmakope Indonesia III ialah tak lebih dari 15 menit, sedangkan untuk tablet salut tidak lebih dari 30 menit. Dari persyaratan ini, hasil yang diperoleh memenuhi ketentuan tersebut. Akan tetapi pada tablet salut selaput A2.3 terlihat perbedaan waktu hancur yang kentara dibandingkan dengan tablet A2.1 ataupun A2.2. Salah satu yang memungkinkan terjadinya hal ini ialah ketebalan dan jenis film yang digunakan sebagai penyalut tablet. Walaupun terdapat perbedaan waktu hancur, tidak terlihat adanya perbedaan dari segi ukuran tablet maupun kekerasannya. Untuk tablet biasa, A1, dan B1 terlihat kekerasan tablet memiliki hubungan yang berbanding lurus dengan waktu hancur.

Analisis kuantitatif griseofulvin di dalam tablet maupun yang terdisolusi di dalam medium dilakukan dengan metoda spektrofotometri UV-Visible yang divalidasi. Kurva kalibrasi untuk griseofulvin mengikuti persamaan garis lurus  $y = 0,0168 + 0,0335x$  dengan nilai koefisien korelasi 0,9995, batas deteksi 0,572  $\mu\text{g/mL}$  dan batas kuantisasi 1,906  $\mu\text{g/mL}$ . Kurva kalibrasi digunakan sebagai rujukan untuk mengolah hasil uji disolusi yang diperlihatkan pada tabel 3.

Profil disolusi tablet griseofulvin merek dagang dan generik (Gambar 1) tidak memperlihatkan persentase jumlah zat terlarut meningkat yang proporsional terhadap waktu, kecuali untuk tablet salut selaput A2. Disolusi pada tablet salut selaput A2 yang meningkat proporsional mungkin

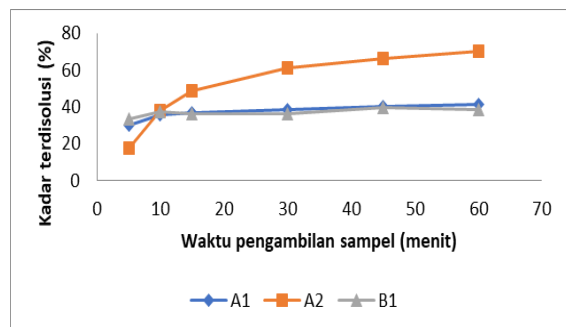
disebabkan karena pada tablet salut terlebih dahulu bahan penyalut harus larut dan melepaskan granul yang mengandung bahan aktif, berbeda dengan tablet biasa di mana permukaan tablet yang berkontak dengan medium langsung terdisintegrasikan melepaskan granul dan zat aktif di dalamnya. Perbedaan ukuran partikel griseofulvin yang digunakan dalam formula (*microsized* atau *ultramicrosized*) juga berpengaruh terhadap profil disolusi dan ketersediaan hayati griseofulvin (Olson & Troxell, 2022). Dalam penelitian ini meskipun griseofulvin yang digunakan merupakan bentuk *microsized*, namun variasi ukuran partikel griseofulvin antar jenis formula yang diuji juga dapat berperan terhadap jumlah dan laju zat yang terdisolusi. Faktor lain yang mempengaruhi laju dan profil disolusi zat aktif adalah jenis dan konsentrasi bahan tambahan dalam formulasi tablet seperti pengikat, penghancur dan pengisi. Komposisi bahan tambahan yang berbeda akan membentuk matriks yang khas untuk setiap formulasi sehingga menunjukkan mekanisme lepasnya zat aktif yang berbeda pula (Selen A, et al, 2010).

Tablet salut selaput A2 juga memiliki rata-rata nilai kekerasan yang lebih besar (19,1- 19,6  $\text{kg/cm}^2$ ) dibandingkan tablet A1 dan B1 (10,0-10,6  $\text{kg/cm}^2$  dan 16,1-16,6  $\text{kg/cm}^2$ ). Hal ini terlihat mempengaruhi rata-rata waktu hancur tablet yang lebih lama (09-17 menit) dibandingkan dengan tablet A1 (7-8 menit) dan B1 (11-12 menit). Hal ini akan mempengaruhi profil disolusi dimana

**Tabel 3.** Hasil uji disolusi tablet Griseofulvin merek dagang dan generik

Produk/ Menit ke	% terdisolusi (mean $\pm$ SD)					
	5	10	15	30	45	60
A1	30,2 $\pm$ 0,73	35,72 $\pm$ 1,53	37,02 $\pm$ 0,90	38,46 $\pm$ 1,29	39,87 $\pm$ 1,44	41,00 $\pm$ 1,38
A2	17,78 $\pm$ 10,45	38,00 $\pm$ 12,35	48,77 $\pm$ 10,61	60,84 $\pm$ 5,96	66,16 $\pm$ 4,05	70,35 $\pm$ 6,85
B1	33,61 $\pm$ 8,66	37,32 $\pm$ 6,59	36,32 $\pm$ 6,37	36,43 $\pm$ 7,80	39,52 $\pm$ 6,70	38,43 $\pm$ 8,38

persentase tablet A2 pada menit ke-5 lebih sedikit ( $17,78 \pm 10,45$ ) dibandingkan dengan tablet A1 dan B1 ( $30,2 \pm 0,73$  dan  $33,61 \pm 8,66$ ).



**Gambar 1.** Profil Disolusi Tablet Griseofulvin

Data uji disolusi yang diolah berdasarkan model kinetika memperlihatkan persamaan yang tidak linier, terutama untuk jenis tablet B1. Analisa data memperlihatkan bahwa pada tablet griseofulvin generik maupun merek dagang bertambahnya jumlah obat yang terdisolusi terhadap waktu tidak mengikuti persamaan kinetika orde satu, Higuchi, Korsmeyer Peppas, ataupun Langenbucher. Analisa data hasil uji disolusi tablet griseofulvin berdasarkan model kinetika diperlihatkan pada tabel 4.

**Tabel 4.** Nilai koefisien korelasi dan parameter pelepasan griseofulvin berdasarkan model kinetika

Model	Parameter	A1	A2	B1
Orde satu	r	0,837	0,792	0,719
	k	0,002	0,021	0
Higuchi	r	0,916	0,947	0,805
	k	1,650	8,807	0,770
Korsmeyer Peppas	r	0,950	0,934	0,810
	n	0,109	0,566	0,052
Langenbucher	r	0,954	0,957	0,819
	$\beta$	0,137	0,745	0,065

Analisis persentase terdisolusi pada menit ke 60 dilakukan menggunakan ANOVA satu arah untuk tablet A1, A2, dan B1. Dari tes homogenitas memperlihatkan nilai  $p > 0,05$  artinya variansi dari persentase terdisolusi pada menit ke 60 sama sehingga uji ANOVA dengan menggunakan uji F

bisa dilakukan. Hasil perhitungan ANOVA menunjukkan bahwa nilai F hitung = 15,805 dengan Sig. = 0,004 ( $p < 0,05$ ), yang berarti  $H_0$  ditolak atau rata-rata persen terdisolusi pada ketiga jenis tablet itu adalah berbeda. Analisis dilanjutkan menggunakan uji lanjut Duncan dan data uji lanjut Duncan dapat dilihat pada tabel 5. Dari hasil uji Duncan terlihat bahwa persentase terdisolusi tablet griseofulvin pada menit ke 60 terbagi atas dua kelompok. Tablet A1 dan B1 berada pada satu kelompok, artinya rata-rata persentase kadar terdisolusi pada menit ke 60 pada kedua tablet itu tidak memiliki perbedaan yang nyata. Akan tetapi, dengan merujuk kepada profil disolusi antara tablet A1 dan B1 terlihat bahwa kadar terdisolusi tablet A1 meningkat terhadap waktu disolusi dan mengikuti persamaan Langenbucher ( $r > 0,95$ ), sedangkan untuk tablet B1 tidak terlihat peningkatan jumlah persentase zat yang terdisolusi terhadap waktu uji. Untuk tablet A1 (merek dagang) dan B1 (generik berlogo) sesuai dengan uji statistik berada pada satu kelompok, yang mana rata-rata persentase kadar terdisolusi pada menit ke 60 pada kedua tablet itu tidak memiliki perbedaan yang nyata, demikian juga profil disolusi keduanya tidak terlihat perbedaan. Sedangkan perbedaan formula pada tablet A2 sebagai tablet salut selaput juga memberikan profil disolusi yang berbeda.

Perbedaan profil disolusi antara tablet A1 dan A2 dengan tablet B belum dapat memberikan kesimpulan bahwa tablet tablet tersebut tidak ekuivalen secara *in vivo*. Salah satu faktor fisiologis yang mempengaruhi disolusi griseofulvin secara *in vivo* adalah surfaktan yang disekresikan oleh saluran gastrointestinal di mana laju disolusi bernilai proporsional dengan sifat dari sistem transportnya (koefisien difusi dan laju alir) serta kelarutan griseofulvin dalam sistem tersebut (Rao *et al.*, 1997). Dalam penelitian ini, jumlah surfaktan

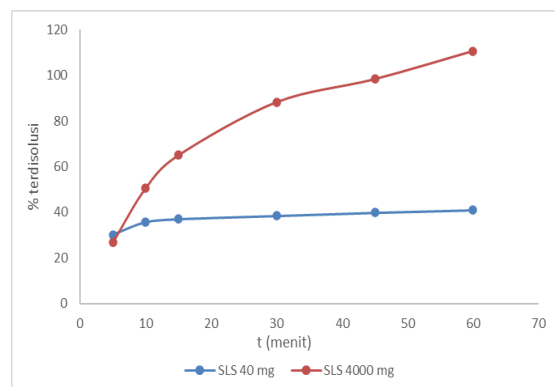


yang ditambahkan saat uji disolusi terbatas sehingga hal ini kemungkinan juga berpengaruh besar terhadap hasil laju disolusi.

Hasil uji disolusi pada tablet A1 dengan menggunakan 40 mg dan 4000 mg natrium lauril sulfat diperlihatkan pada tabel 5 dengan profil disolusi terhadap kedua perlakuan tersebut diperlihatkan pada gambar 2. Hasil uji disolusi dengan 4000 mg natrium lauril sulfat memenuhi persyaratan toleransi tablet uji yang tertera  $T_{90 \text{ min}}$  ( $Q \geq 75\%$ ). pada monografi tablet griseofulvin FI VI.

**Tabel 5.** Hasil uji disolusi tablet A1 dalam 1000 ml air

Jumlah SLS dalam medium	Rata-rata % terdisolusi						
	5	10	15	30	45	60	90
40 mg	30,20	35,72	37,02	38,46	39,87	41,00	-
4000 mg	26,80	50,54	65,00	88,29	98,40	110,70	128,68



**Gambar 2.** Profil disolusi tablet A1 dalam 1000 ml air

Korelasi antara laju disolusi tablet griseofulvin dalam medium buffer fosfat pH 7,2 dan 40 % dimethylformamida 900 ml dengan bioavailabilitasnya pada waktu satu jam setelah pemberian ditemukan signifikan, namun laju disolusi tablet griseofulvin dengan parameter *in vivo* lain tidak signifikan (Aoyagi N *et al.*, 1982). Hal ini mungkin disebabkan akibat faktor fisiologis lebih berpengaruh dalam disolusi dan disintegrasi griseofulvin tablet sebagai zat aktif yang sukar larut dalam air ataupun cairan tubuh lain. Hal ini juga

didukung oleh data disolusi griseofulvin yang tidak memperlihatkan korelasi antara laju disolusinya dengan jumlah griseofulvin yang diabsorpsi (Khalafalla *et al.*, 1980). Korelasi yang besar ditemukan antara laju disolusi griseofulvin dalam cairan intestinal buatan dengan jumlah griseofulvin yang diabsorpsi setelah memperlihatkan dosis oral pada manusia, memperlihatkan adanya korelasi *in vitro in vivo* (IVIVC) pada tablet griseofulvin (Symchowicz, 1968; Shisoo *et al.*, 2000). Dari penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa IVIVC tablet griseofulvin sangat tergantung pada medium disolusi yang digunakan. Hasil uji t dua sampel berpasangan terhadap nilai  $T_d$  pada tablet A1 dalam medium air yang mengandung natrium lauril sulfat 40 mg dan medium air yang mengandung 4000 mg natrium lauril sulfat memperlihatkan perbedaan signifikan ( $p=0,043$ ) terhadap profil disolusi.

Walaupun belum dapat dibuktikan kemiripan profil disolusi antara ketiga tablet yang diuji namun hasil perbandingan evaluasi fisik tablet griseofulvin terlihat hasil yang memenuhi persyaratan tablet yang tertera dalam monografi Farmakope Indonesia edisi III dan VI untuk tablet griseofulvin merek dagang dan generik.

#### 4. KESIMPULAN

Evaluasi farmasetika tablet griseofulvin merek dagang dan generik menunjukkan hasil yang memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia. Hasil uji disolusi tablet griseofulvin menurut metode yang tertera pada Farmakope Indonesia VI memberikan nilai  $T_{60} < 70\%$  dan tidak dapat dianalisa dengan model kinetika disolusi orde satu, Higuchi, Korsmeyer Peppas, dan Langenbucher. Hasil uji disolusi tablet A1 memenuhi persyaratan  $T_{90 \text{ min}}$  ( $Q \geq 75\%$ ) dan memiliki profil disolusi mengikuti persamaan Langenbucher ( $r > 0,95$ ).

## 5. DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. (1989). *Pengantar bentuk sediaan farmasi*. (ed IV). Penerjemah: oleh Farida Ibrahim. Jakarta: Universitas Indonesia Press
- Aoyagi, N., Ogata, H., Kaniwa, N., Koibuchi, M., Shibazaki, T., & Ejima, A. (1982). Bioavailability of griseofulvin from tablets in humans and the correlation with its dissolution rate. *Pharm Sci.*, 71(10), 1165–1169.
- Aris, P., Wei, Y., Mohamadzadeh, M., & Xia, X. (2022). Griseofulvin: An Updated Overview of Old and Current Knowledge. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(20), 2734.
- Bruschi, M. L. (Ed.). (2015). 5 - Mathematical models of drug release. In *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* (pp. 63–86). Woodhead Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9>
- Farmakope Indonesia III (1989). Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
- Farmakope Indonesia IV (1995). Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
- Farmakope Indonesia VI (2020). Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 500/Menkes/SK/XII/2011 tentang Daftar Obat Essensial Nasional 2011.
- Khalafalla, N., Elgholmy, Z. A., & Khalil, S. A. (1980). Bioavailability of different brands of griseofulvin tablets and its correlation to dissolution data. *Die Pharmazie*, 35(8), 482–484.
- Lindenberg, M., Kopp, S., & Dressman, J. B. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), 265–278.
- Olson, J. M., & Troxell, T. (2022). *Griseofulvin*. StatPearls Publishing.
- Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 11 tahun 2022 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. HK. 03.01/Menkes/146/I/2010 tentang Harga Obat Generik.
- Raab, M. S., Breitzkreutz, I., Anderhub, S., Rønneest, M. H., Leber, B., Larsen, T. O., Weiz, L., Konotop, G., Hayden, P. J., Podar, K., Fruehauf, J., Nissen, F., Mier, W., Haberkorn, U., Ho, A. D., Goldschmidt, H., Anderson, K. C., Clausen, M. H., & Krämer, A. (2012). GF-15, a Novel Inhibitor of Centrosomal Clustering, Suppresses Tumor Cell Growth In Vitro and In Vivo. *Cancer Research*, 72(20), 5374–5385. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2026>
- Rao, V. M., Lin, M., Larive, C. K., & Southard, M. Z. (1997). A mechanistic study of griseofulvin dissolution into surfactant solutions under laminar flow conditions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(10), 1132–1137.
- Selen, A., Cruaños M, Müllertz A, Dickinson P, Cook J, Polli J, et al.(2010). Meeting report: applied biopharmaceutics and quality by design for dissolution/release specification setting: product quality for patient benefit. *AAPS J.* 2010;12(3):465–72. doi:10.1208/s12248-010-9206-0.
- Suarez-Sharp, S., Delvadia, P. R., Dorantes, A., Duan, J., Externbrink, A., Gao, Z., Ghosh, T., Miksinski, S. P., & Seo, P. (2016). Regulatory Perspectives on Strength-Dependent Dissolution Profiles and Biowaiver Approaches for Immediate Release (IR) Oral Tablets in New Drug Applications. *The AAPS journal*, 18(3), 578–588. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-9893-2>
- Voight, R. (1994). *Buku pelajaran teknologi farmasi Edisi V*. Penerjemah: Soendani Noerono. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.