

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Uji disolusi merupakan salah satu uji *in vitro* yang bertujuan untuk mengetahui kinerja produk obat (Shah, 2001). Fungsi utama dari uji disolusi adalah menjamin kesetaraan kualitas tiap batch secara *in vitro*, pemilihan formula dalam pengembangan sediaan, dan menjamin bioavailabilitas produk dalam suatu batch telah memenuhi kriteria (Hasan, et al., 2017). Secara ilmiah, hasil dari uji disolusi memberikan prediksi parameter kritis seperti bioavailabilitas yang adekuat dan menyajikan informasi untuk formulator guna pengembangan bentuk sediaan dengan kemanjuran dan efektivitas lebih tinggi (Banakar, 1991). Disolusi adalah jumlah atau persentase zat aktif yang larut pada waktu tertentu dalam kondisi baku (Isnawati, Alegantina, & Arifin, 2003). Disolusi tablet dan kapsul seringkali melibatkan tiga tahap diantaranya disintegrasi, deagregasi, dan disolusi yang masing-masing memiliki laju yang berbeda (Smith, 2016). Efektivitas tablet dalam melepaskan obatnya untuk diabsorpsi secara sistemik tergantung pada kecepatan disintegrasi dari bentuk sediaan dan deagregasi dari granul (Sinko & Singh, 2011). Dalam 20 tahun terakhir, uji disolusi secara *in vitro* telah berkembang pesat tidak hanya ditujukan untuk aspek kontrol kualitas sediaan namun juga berperan penting dalam penyusunan formula hingga menjawab paradigma terkait bioekivalensi (Dhingra, Rakha, Rajera, & Nagpal, 2010). Kemajuan ini dapat memberikan pemahaman lebih baik pada hal yang mendasari prinsip uji disolusi sekaligus menyebabkan timbulnya permasalahan baru terkait teknologi ini (Gao, Moore, Smith, Doub, & Westenberger, 2007).

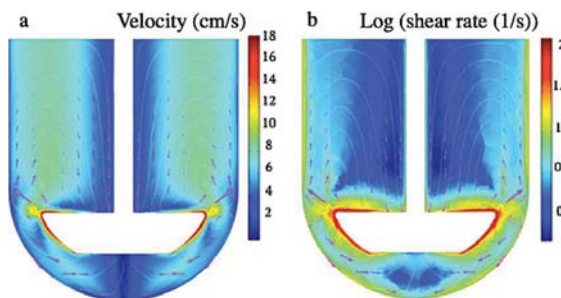
Disolusi merupakan sebuah proses perpindahan massa, dimana dalam prosesnya dipengaruhi oleh adanya kondisi termodinamis dan hidrodinamis. Kondisi termodinamik mempengaruhi perubahan energi sementara kondisi hidrodinamis mempengaruhi gerak fluida dalam sistem. Pada uji disolusi, secara dominan dipengaruhi oleh adanya kondisi hidrodinamis (Dressman & Krämer, 2005). Secara fisiologis, kondisi hidrodinamis pada saluran pencernaan timbul akibat gerakan peristaltik. (Krieg, 2015). Sementara itu dalam uji disolusi secara *in vitro*, hidrodinamis timbul akibat adanya agitasi. Kondisi hidrodinamis merupakan salah

satu variabel yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusi suatu senyawa (Underwood & Cadwallader, 1976). Perbedaan kondisi hidrodinamis dapat terjadi apabila terdapat variabilitas dalam ukuran bejana dan dayung, kecepatan pengadukan serta volume media yang digunakan. Kondisi hidrodinamis dalam uji disolusi dapat mempengaruhi kecepatan aliran dari media yang selanjutnya akan berpengaruh terhadap proses perpindahan massa dari tablet secara difusi. Kecepatan pengadukan dapat berpengaruh terhadap kondisi hidrodinamis di dalam bejana. Penambahan kecepatan pengadukan dalam uji disolusi menyebabkan peningkatan koefisien difusi dan penyusutan ketebalan lapisan difusi sehingga menyebabkan peningkatan kecepatan disolusi (Wu, Kildsig, & Ghaly, 2004). Hal tersebut sesuai dengan persamaan Noyes-Whitney (1897) dimana perpindahan massa per-satuan waktu berbanding lurus terhadap koefisien difusi dan berbanding terbalik dengan ketebalan lapisan difusi (Noyes & Whitney, 1897).

Variabilitas pada hasil uji disolusi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya peralatan, proses, sifat senyawa, sifat produk (berkaitan dengan formula) dan faktor lain (kesalahan personel dan kebersihan alat uji). Faktor terkait peralatan berkaitan dengan kondisi alat yang digunakan meliputi : dimensi bejana, poros dayung/keranjang, adanya getaran, dan penggunaan penyaring. Sementara faktor terkait proses berkaitan dengan prosedur dari uji disolusi meliputi penggunaan air sebagai media, letak sampel obat dalam bejana disolusi, jenis sampling yang dilakukan, adanya kontaminasi oksigen dalam media, dan pemilihan prosedur pengujian untuk sediaan dengan pelepasan terkontrol (Dhingra, Rakha, Rajera, & Nagpal, 2010). Liddell, et al. (2007) melaporkan adanya perbedaan ukuran (tinggi dan diameter dalam bejana serta jari-jari lengkungan) pada sebelas bejana dengan produsen berbeda. Perbedaan bentuk dan ukuran (diameter) bejana dapat memberikan variabilitas terhadap hasil laju disolusi. Rentang variabilitas yang lebar dapat terjadi pada dua alat dengan bentuk dan ukuran bejana yang berbeda. Perbedaan kondisi hidrodinamis menjadi sebab adanya variabilitas pada disolusi (Underwood & Cadwallader, 1976).

Kecepatan rotasi dayung (agitasi) juga memberikan variabilitas terhadap laju disolusi (Wu, Kildsig, & Ghaly, 2004). Laju disolusi semakin meningkat seiring dengan peningkatan kecepatan rotasi dayung. Hal tersebut dikarenakan pengaruh dari hubungan antara koefisien difusi dengan kecepatan rotasi dayung dimana koefisien difusi meningkat seiring dengan peningkatan kecepatan rotasi dayung

(Wu, Kildsig, & Ghaly, 2004). Hal tersebut dapat menjadi asumsi bahwa variabilitas laju disolusi pada kecepatan rotasi dayung yang berbeda sebagai akibat adanya kondisi hidrodinamis yang berbeda. Kecepatan pengadukan juga dapat mempengaruhi laju geser dalam sistem dan nilainya bervariasi di setiap bagian dimana bagian dengan laju geser paling tinggi berada diantara dayung dengan dinding bejana dan paling rendah diantara batang dayung dan dinding bejana sebagaimana tercantum dalam gambar di bawah ini (Krieg, 2015).



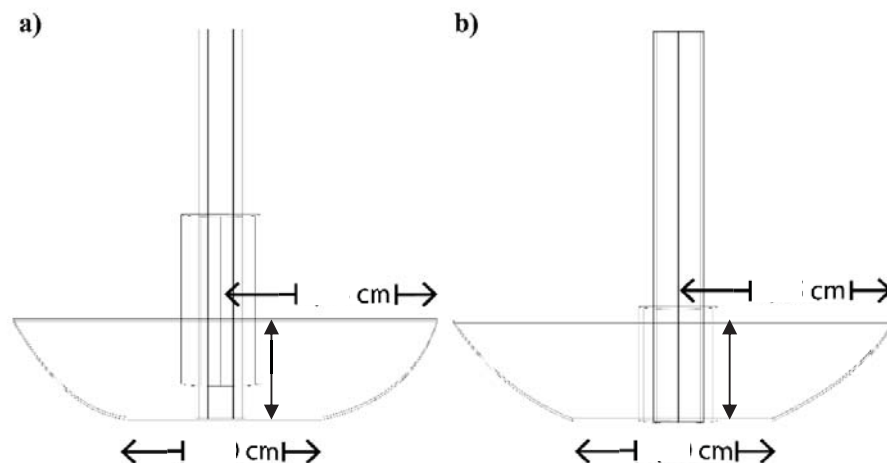
Gambar 1. 1 Prediksi *Computational Fluid Dynamics* (CFD) Pada Alat Tipe Dayung dengan Volume Media 900 mL dan Kecepatan Rotasi 50 rpm. Skala Pada Sisi Kanan Menunjukkan Nilai (a) Kecepatan Aliran (cm/s) dan (b) Laju Geser (1/s) (Salehi, et al., 2020)

Variabilitas terhadap laju disolusi juga dihasilkan sebagai akibat adanya variasi pada desain dan dimensi dari dayung. Luas permukaan dayung mempengaruhi hasil laju disolusi dimana pelepasan obat meningkat seiring dengan peningkatan luas permukaan dayung. Koefisien difusi mengalami peningkatan seiring dengan peningkatan luas permukaan dayung dan berlaku sebaliknya untuk ketebalan lapisan film. Variabilitas laju disolusi pada hal ini dikarenakan kondisi hidrodinamis yang mempengaruhi kecepatan perpindahan massa secara difusi. Kecepatan perpindahan massa merupakan tahap penentu dari kecepatan disolusi suatu obat dan tidak bergantung pada sifat dari tablet (Wu, Kildsig, & Ghaly, 2004)

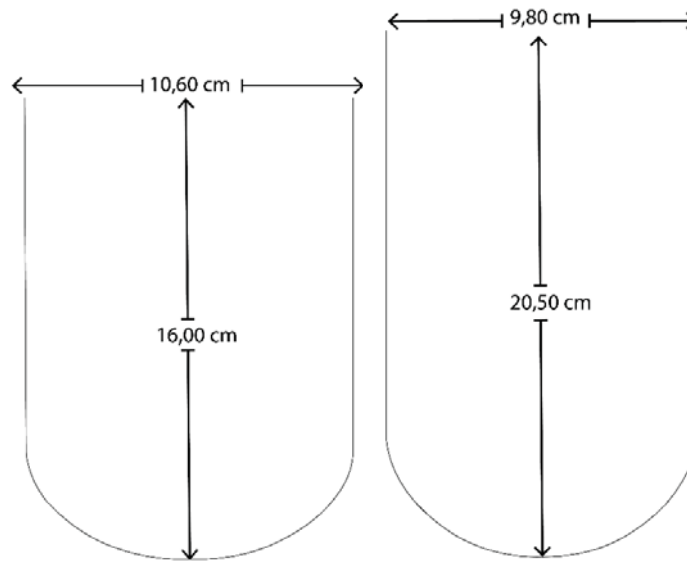
Alat uji disolusi tipe II banyak digunakan di industri farmasi untuk menguji kemampuan terdisolusi suatu produk (Todaro, Persoons, Grove, Healy, & D'Arcy, 2017). Hal tersebut dikarenakan tablet merupakan sediaan oral yang paling banyak beredar di pasaran (Zong, Chan, Hu, Hu, & Ouyang, 2018). Metode dayung sangat berguna dalam pengujian disolusi sediaan tablet dan kapsul (Hasan, et al., 2017). Dalam USP <711> telah dipersyaratkan tinggi bejana dengan ukuran 1 liter berada pada rentang 160 – 210 mm, sementara diameter dalam bejana berada pada rentang 98 – 106 mm. Meskipun dalam USP <711> telah diatur dimensi (tinggi dan diameter dalam) bejana, namun masih terdapat penyimpangan dimensi bejana disolusi dari

produsen berbeda yang tidak memenuhi kriteria sebagaimana tertulis pada USP <711> (Liddell, et al., 2007). Penyimpangan tersebut dapat mempengaruhi hasil uji disolusi karena adanya variasi pada laju disolusi yang dihasilkan.

Pada penelitian ini akan dilakukan pengujian kecepatan disolusi sediaan lepas segera dan lepas lambat menggunakan alat uji tipe dayung dari dua produsen berbeda (RC6 dan Erweka DT700). Erweka DT700 merupakan alat uji disolusi standar USP yang telah divalidasi (IQ, OQ, dan PQ) melalui uji kalibrasi alat. Dari kedua alat uji tersebut, terdapat perbedaan pada ukuran dayung dan bejana. Perbedaan ukuran dayung terletak pada lebar dayung dimana RC6 memiliki lebar dayung yang lebih ramping dibanding Erweka DT700. Perbedaan ukuran juga terletak pada tinggi, dan diameter dalam bejana. Alat uji disolusi “RC6” memiliki bejana yang lebih tinggi dibandingkan “Erweka DT700” sebagaimana dapat dilihat pada **Gambar 1.2** dan **Gambar 1.3**.



Gambar 1. 2 Bentuk dan Ukuran Dayung Pada Alat Uji Disolusi (a) Erweka DT700 (b) RC6



Gambar 1.3 Bentuk dan Ukuran Bejana Pada Alat Uji Disolusi (a) Erweka DT700
(b) Erweka RC6

Hal tersebut dapat mempengaruhi kondisi hidrodinamis dalam sistem sehingga dapat menyebabkan adanya variabilitas pada hasil uji disolusi. Untuk itu diperlukan validasi alat untuk menghasilkan uji disolusi yang dapat diandalkan (*reliable*) dan reproduibel (*reproducible*) atau dalam arti lain memberikan hasil yang sama di setiap pengukuran.

1.2 Rumusan Masalah

Dari permasalahan yang telah dijelaskan pada latar belakang, maka diangkat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh perbedaan ukuran dayung dan bejana pada alat uji disolusi tipe II Erweka DT700 dan RC6 terhadap laju disolusi model obat dengan pelepasan segera ?
2. Bagaimana pengaruh perbedaan ukuran dayung dan bejana pada alat uji disolusi tipe II Erweka DT700 dan RC6 terhadap laju disolusi model obat dengan pelepasan dimodifikasi ?
3. Bagaimana validitas alat disolusi RC6 tersebut dalam menghasilkan profil disolusi yang seragam dengan alat disolusi yang sudah sesuai standar USP <711> ?

1.3 Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Menentukan pengaruh ukuran dayung dan bejana pada alat uji disolusi tipe II Erweka DT700 dan RC6 terhadap laju disolusi obat dengan pelepasan segera.
2. Menentukan pengaruh ukuran dayung dan bejana pada alat uji disolusi tipe II Erweka DT700 dan RC6 terhadap laju disolusi obat dengan pelepasan dimodifikasi.
3. Menetapkan validitas alat tersebut dalam menghasilkan profil disolusi yang seragam dengan alat uji disolusi yang sudah sesuai standar USP <711> .

1.4 Manfaat

1. Memberikan informasi mengenai pengaruh ukuran dayung dan bejana pada alat uji disolusi tipe II Erweka DT700 dan RC6 terhadap laju disolusi obat dengan pelepasan segera dan pelepasan dimodifikasi.
2. Memberikan informasi mengenai validitas alat uji disolusi tipe II RC6 yang memiliki ukuran bejana dan dayung berbeda dengan alat uji disolusi tipe II Erweka DT700 untuk dipergunakan dalam pengujian disolusi tablet.