



- ▼ Pengaruh Amlodipin Terhadap Sekresi Asam Lambung Tikus yang Dipacu Oleh Asetilkolin  
Dripta Sjabana, Supangat
- ▼ Mekanisme Nekrosis Sel Kanker Oleh Sel Imunokompeten Makrofag Karena Pemberian Ekstrak Teh Hitam pada Mukosa Rongga Mulut yang Terpapar Benzopirine  
Theresia Indah Budhy, Watadianto, Hadi Soenartyo, Kemas Abubakar
- ▼ Studi Formulasi Sediaan Lepas Lambat Atenolol dengan Sistem Mukoadhesif  
Dwi Setyawan
- ▼ Profil Disolusi Berbagai Macam Tablet Fenilbutazon yang Beredar di Pasaran  
Umi Athijah, Budi Suprapti, Yulistiani, Bambang Subakti Zulkarnain
- ▼ Viabilitas Oosit Sapi Setelah Proses Viktrivikasi dengan Krioprotektan Etilen Glikol  
Rimayanti, Widjiati
- ▼ Uji Potensi Zona Pelusida Fraksi 3 (ZP3) Kambing Sebagai Bahan Antifer Tilitas  
Sri Mulyati, Imam Mustofa, Suzanita Utama
- ▼ Studi Pengaruh Iradiasi Sinar Gamma Co<sup>60</sup> Terhadap Diferensiasi Kalus dan Pertumbuhan Planlet Tebu (*Saccharum spp*) var. PS 862 In Vitro  
Edy Setiti Wida Utami, Y. Sri Wulan Manuhara, Sucipto Hariyanto
- ▼ Hubungan Antara 102 Max dengan Status Gizi  
Erwin Dyah N. H. M. Sulaksono, Tri Martiana
- ▼ Hubungan Antara Aktivitas Kerja dan Kondisi Kesehatan Reproduksi Wanita yang Bekerja di Sektor Informal  
Rachmah Indawati, Lilis Sulistyorini
- ▼ Peran Prestasi Kelompok Tani Perempuan (KTP) Terhadap Pola Hidup Sehat Anggota PKK di Kabupaten Semarang  
Asih Kuswardinah

J. Penelit. Med. Eksakta	Vol. 3	No. 2	Hal. 105-194	Surabaya Agustus 2002	ISSN 1411-6626
-----------------------------	--------	-------	--------------	--------------------------	-------------------

## PROFIL DISOLUSI BERBAGAI MACAM TABLET FENILBUTAZON YANG BEREDAR DI PASARAN

Umi Athijah, Budi Suprapti, Yulistiani, Bambang Subakti Zulkarnain<sup>\*)</sup>

### ABSTRACT

#### DISSOLUTION PROFILE OF VARIOUS PHENYLBUZONE TABLETS IN MARKET

The objective of this study was to identify the dissolution profile of various phenylbutazone tablets in market using content homogeneity and dissolution efficiency as a parameters. Four phenylbutazone tablets labeled as A, B, C and D were used in this study. The homogeneity test was carried out using methanol as a medium. A basket method of USP XXIII using buffer phosphate pH 7.5 was applied as a dissolution test procedure. The content homogeneity test resulted in that A, B and D met the standard requirement whereas C had the content homogeneity exceed that requirement. Furthermore, the dissolution test results showed that A and D did not meet the standard requirement of USP XXIII. In contrast, B and C met that standard requirement. Also, 60 minutes dissolution efficiency ( $ED_{60}$ ) showed there were significantly different among them (ANOVA and Tuckey HSD  $\alpha = 0.05$ ).

In conclusion, the content homogeneity and dissolution efficiency of four phenylbutazone tablets showed that there were different in quality. The results of this study should be informed to the relevant institution and pharmaceutical industries to improve the product quality.

Keywords: *Phenylbutazone, dissolution profile*

### PENDAHULUAN

Bioavailabilitas menyatakan kecepatan dan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu bioavailabilitas suatu obat mempengaruhi daya terapeutik, aktivitas klinik dan toksisitas obat (Shargel 1999).

Pada pemakaian produk tablet per oral, suatu obat untuk sampai dalam sirkulasi sistemik harus melalui tahapan: disintegrasi yang diikuti pelepasan bahan obat dari sediaan, pelarutan (disolusi) obat dalam media "aqueous",

Profil Disolusi Berbagai Macam Tablet Fenilbutazon yang Beredar di Pasaran (Umi Athijah, Budi Suprapti, Yulistiani, Bambang Subakti Zulkarnain)

absorpsi bahan obat melalui membran sel. Untuk obat dengan kelarutan kecil disolusi obat dari sediaan merupakan tahap penentu terjadinya absorpsi (Shargel 1999).

Untuk obat yang sukar larut, umumnya laju disolusi merupakan tahap yang paling lambat dan penentu kecepatan absorpsi obat. Sedangkan untuk obat-obat yang mudah larut dalam air, seringkali kesanggupan untuk menembus membran merupakan tahap paling lambat (Blanchard 1979, Abdou 1989). Fenilbutazon praktis tidak larut dalam air sehingga uji disolusi tablet merupakan hal yang mutlak diperlukan untuk memperkirakan absorpsi obat dalam tubuh/efisiensi absorpsi (Martindale 1993).

Fenilbutazon adalah obat anti-inflamasi non steroid yang diperkenalkan setelah aspirin. Sejak tahun 1949 obat ini digunakan secara luas untuk mengobati penyakit pirai akut, artritis reumatoid, dan gangguan sendi lainnya seperti spondilitis ankilosa dan osteoarthritis (Arini dkk 1995, Darmawan 1996). Disamping mempunyai kelarutan dalam air yang kecil, dilaporkan fenilbutazon mempunyai beberapa bentuk polimorf, sehingga penggunaan bahan baku fenilbutazon yang berbeda akan memberikan perbedaan sifat fisik, dalam hal ini kelarutan dan kecepatan disolusi yang tidak sama (Syed Laik Ali 1982, Matshuda 1980, Tuladhar MD 1983). Oleh karena itu untuk dapat memberikan efektivitas, maka produk fenilbutazon harus mampu melepaskan, melarutkan fenilbutazon dalam jumlah tertentu sehingga memberikan efek yang optimal.

Di pasaran terdapat 7 produk fenilbutazon yang diproduksi oleh industri farmasi yang berbeda (ISO 1998). Tablet yang beredar tersebut diperkirakan dapat memberikan mutu yang bervariasi dalam hal ini profil disolusi oleh karena perbedaan bahan baku, formula, metode fabrikasi yang digunakan, sehingga pada penelitian ini ingin diketahui disolusi dari beberapa tablet fenilbutazon yang beredar di pasaran. Hasil penelitian ini perlu diinformasikan pada instansi yang berwenang dan industri terkait untuk melakukan pengawasan atau peningkatan mutu produk.

### METODELOGI PENELITIAN

Bahan: serbuk fenilbutazon murni (Sam Wo Pharmchem Limited Co), produk tablet fenilbutazon 200 mg yang beredar (empat macam: satu produk PMDN dan 3 produk generik), kalium dihidrogenfosfat, p.a (E.Merck), natrium hidroksida, p.a (E.Merck), metanol p.a., dan aquadest.

Alat : alat uji disolusi dengan metode "basket" (Hanson Research Dissolution Tester tipe DT), double beam spectrophotometer uv-vis type HP

<sup>\*)</sup> Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

8452 A - (Diode Array), pH meter Beckman 05721, filter holder diameter 13 mm, dan kertas saring whatman diameter 13 mm, ukuran pori 0,45  $\mu$ m.

Prosedur: Dari keempat produk dilakukan uji keseragaman kandungan dengan menggunakan pelarut metanol. Sedangkan untuk uji disolusi digunakan metode "Basket" dengan media disolusi adalah larutan dapar fosfat pH 7,5 (USP XXIII).

Pada keempat produk dilakukan uji keseragaman kandungan dengan pelarut metanol. Untuk pembuatan larutan baku kerja fenilbutazon dilakukan dengan menimbang 100,0 mg dan dilarutkan dengan metanol sampai 250,0 ml, kemudian dibuat larutan baku kerja dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 16 ppm. Selanjutnya ditentukan panjang gelombang maksimum dengan pengamatan nilai serapan pada 200 nm - 350 nm. Dari tiap konsentrasi diatas diamati pada panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva bakunya. Selanjutnya tiap produk diambil 10 tablet untuk uji keseragaman kandungan dengan menggunakan pelarut metanol.

Pada uji disolusi, setiap produk dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Media disolusi adalah cairan usus buatan tanpa pankreatin yaitu larutan dapar fosfat pH 7,5. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan menimbang 125,0 mg serbuk fenilbutazon murni dan dilarutkan dalam dapar fosfat pH 7,5 sampai 250,0 ml dan dibuat larutan baku kerja dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 20 ppm. Kemudian ditentukan panjang gelombang maksimum dan dibuat kurva baku. Untuk uji disolusi, setiap tablet dimasukkan dalam bejana yang telah diisi cairan usus buatan tanpa pankreatin atau larutan dapar fosfat sebanyak 900 ml, dengan suhu diatur  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  serta kecepatan putaran 100 rpm. Cuplikan sampel diambil setiap 5, 10, 20, 30, 45, 60 menit sebanyak 5 ml dan diukur kadarnya pada panjang gelombang maksimum. Untuk perhitungan kadar fenilbutazon dilakukan koreksi dengan metoda Wurster (Wurster 1965).

Dari data diatas dilakukan analisis keseragaman kandungan yaitu harga rata-rata dan koefisien variasinya serta apakah memenuhi persyaratan keseragaman kandungan tablet fenilbutazon (93,0%-107,0%) dari yang tertera di etiket. Sedangkan pada uji disolusi data yang diperoleh dianalisis mengenai jumlah fenilbutazon terlarut pada waktu tertentu, efisiensi disolusi, serta analisis statistik yaitu menggunakan Anova Completely Randomized Design (Anova CRD) (Daniel 1993).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Keseragaman kandungan tablet fenilbutazon dari keempat produk A, B, C dan D

Tabel 1. Kandungan tablet fenilbutazon (mg) dalam produk A, B, C, D

Replikasi	Kandungan Fenilbutazon dalam tablet (mg)			
	Produk A	Produk B	Produk C	Produk D
1	207,5	202,5	207,5	217,5
2	205,0	197,5	222,5	202,5
3	202,5	207,5	232,5	210,0
4	207,5	207,5	222,5	205,0
5	202,5	210,0	227,5	205,0
6	207,5	212,5	222,5	207,5
7	215,0	215,0	222,5	210,0
8	210,0	210,0	217,5	207,5
9	215,0	207,5	215,0	210,0
10	215,0	215,0	215,0	207,5
	$\bar{X} = 208,75$ SD = 4,90 CV = 2,35 %	$\bar{X} = 208,5$ SD = 5,43 CV = 2,60 %	$\bar{X} = 220,5$ SD = 7,05 CV = 3,20 %	$\bar{X} = 208,25$ SD = 4,09 CV = 1,97 %

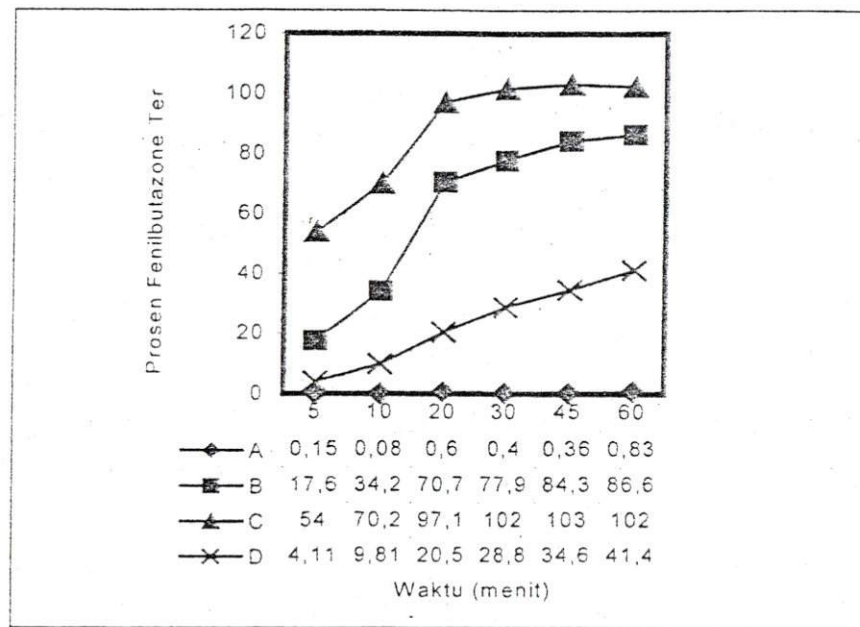
Persyaratan USP XXIII kandungan fenilbutazon dalam tablet: 93,0% - 107,0% (186 mg - 214 mg).

Tabel 2. Jumlah rata-rata fenilbutazon terlarut tiap waktu

Waktu (menit)	Jumlah rata-rata fenilbutazon terlarut (mg) $\pm$ KV			
	A	B	C	D
5	0,3 $\pm$ 147,79	35,25 $\pm$ 89,13	108,00 $\pm$ 36,62	8,22 $\pm$ 7,04
10	0,15 $\pm$ 173,20	68,40 $\pm$ 86,61	140,40 $\pm$ 43,77	19,62 $\pm$ 13,68
20	0,12 $\pm$ 114,56	141,30 $\pm$ 1,27	194,25 $\pm$ 5,83	40,98 $\pm$ 10,46
30	0,18 $\pm$ 100,00	155,70 $\pm$ 2,65	203,25 $\pm$ 6,10	57,68 $\pm$ 31,67
45	0,72 $\pm$ 37,50	168,60 $\pm$ 3,26	206,17 $\pm$ 3,90	69,24 $\pm$ 36,38
60	1,65 $\pm$ 8,33	173,10 $\pm$ 3,18	204,75 $\pm$ 2,91	82,74 $\pm$ 38,84

Tabel 3. Harga AUC dan ED<sub>60</sub> tablet fenilbutazon

Produk	AUC (mg.menit) ± KV	ED <sub>60</sub> (%) ± KV
A	29,40 ± 42,68	0,25 ± 42,97
B	7875,75 ± 5,29	65,63 ± 5,29
C	10704,25 ± 6,88	89,20 ± 6,88
D	2978,25 ± 30,30	24,82 ± 30,31



Gambar 1. Kurva jumlah rata-rata fenilbutazon terlarut tiap waktu

Pada pemakaian peroral sediaan tablet, obat akan mengalami pelarutan (disolusi) oleh karena adanya kontak dengan cairan saluran cerna yang kemudian diikuti dengan proses absorpsi menuju sirkulasi sistemik (Lachman 1994). Tahap penentu obat dalam mencapai sirkulasi sistemik ditentukan oleh proses disolusi yaitu pelepasan dan pelarutan obat dari sediaan dan proses absorpsi yaitu penembusan obat lewat membran saluran cerna. Pada obat dengan kelarutan kecil, seperti fenilbutazon, laju disolusi akan sangat menentukan laju absorpsinya (Shargel 1999).

Uji disolusi merupakan cara/pendekatan untuk menunjukkan ketersediaan obat dalam tubuh (bioavailabilitas). Bioavailabilitas merupakan ukuran dari

dengan disolusi lambat memberikan kecepatan absorpsi lambat dan sebaliknya. Untuk memberikan efek terapeutik yang optimal, suatu produk obat harus mempunyai profil disolusi tertentu (Shargel 1999, Banakar 1992).

Fenilbutazon merupakan salah satu obat anti inflamasi non-steroid yang digunakan sebagai anti arthritis rematoid. Sebagai obat anti inflamasi, fenilbutazon hendaknya memiliki profil disolusi tertentu sehingga diperoleh efek terapi yang optimal. Jumlah terlarut kecil dan laju yang lambat merupakan profil disolusi yang menyebabkan absorpsi kecil dan lambat sehingga tujuan terapi tidak tercapai. Sebaliknya bila jumlah terlarut besar dan cepat menyebabkan terjadinya efek samping dari pemakaian fenilbutazon. Fenilbutazon memiliki banyak polimorf dimana berdasarkan penelitian adanya polimorf ini menghasilkan laju disolusi yang berbeda (Syed Laik Ali 1982, Matshuda 1980, Tuladhar MD 1983).

Pemeriksaan keseragaman kandungan terhadap empat produk yang diteliti dilakukan dengan prosedur USP XXIII dengan persyaratan kandungan tidak kurang dari 93,0% dan tidak kurang dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (186 mg - 214 mg). Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan ditunjukkan pada Tabel 1. Dari hasil uji tersebut produk A, B, dan D memenuhi syarat sedangkan produk C lebih besar dari persyaratan. Kandungan fenilbutazon yang besar dapat membahayakan karena akan menyebabkan terjadinya efek samping obat.

Dari data jumlah fenilbutazon terlarut (Tabel 2, Gambar 1) diperoleh jumlah fenilbutazon terlarut rata-rata sampai 30 menit untuk keempat produk sebagai berikut: A : 0,09%, B : 77,85%, C : 101,63% dan D : 28,84%. Berdasarkan USP XXIII dipersyaratkan untuk tablet fenilbutazon tidak kurang dari 60% obat harus terdisolusi dalam waktu 30 menit. Berdasarkan hasil tersebut maka produk A dan D tidak memenuhi persyaratan.

Dari data efisiensi disolusi (ED) yang merupakan gambaran pelepasan obat dari sediaan dimana secara teori dapat dikorelasikan dengan data in vivo dengan asumsi jumlah obat terlarut sebanding dengan jumlah obat terabsorpsi (Shargel 1999). Harga rata-rata dan koefisien variasi ED<sub>60</sub> untuk keempat produk sebagai berikut : produk A : 0,25 ± 42,97%; produk B : 65,63 ± 5,29%; produk C : 89,20 ± 6,88% dan produk D : 24,82 ± 30,31%. (Tabel 3). Hasil statistik secara ANOVA (α = 0,05) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dari harga ED<sub>60</sub> antar produk. Selanjutnya dilakukan uji Tuckey's HSD untuk mengetahui adanya perbedaan harga ED<sub>60</sub> satu produk dengan produk yang lain. Hasil uji menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara semua produk; ada perbedaan antara A dengan B, C dan D; B dengan C dan D; C dengan D. B dan D.

disolusi tinggi tersebut diduga dalam formulanya mengandung bahan tambahan (disintegran, pengisi, surfaktan, penyalut) yang dapat menyebabkan disintegrasi dan disolusi secara cepat. Profil disolusi yang rendah untuk produk A dan D dapat disebabkan oleh formulasi / bahan baku yang kurang baik, ini terlihat dari tidak pecahnya penyalut sampai waktu 60 menit. Sebagaimana disebutkan diatas banyaknya polimorf fenilbutazon dapat menghasilkan perbedaan disolusi (Syed Laik Ali 1982, Matshuda 1980, Tuladhar MD 1983). Adanya perbedaan polimorf menyebabkan perbedaan energi yang terkandung dalam sistem (entalpi, entropi, dan sebagainya) yang mengakibatkan perbedaan sifat fisika termasuk kelarutan. Hal ini yang menimbulkan perbedaan disolusi.

Dari data keseragaman kandungan dan disolusi diatas dapat disimpulkan ada perbedaan mutu produk tablet fenilbutazon yang diteliti. Hanya produk B yang memenuhi persyaratan.

#### SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dengan menggunakan data keseragaman kandungan dan disolusi dapat disimpulkan terdapat perbedaan mutu tablet fenilbutazon yang diteliti:

(1) Produk fenilbutazon A, B dan D memenuhi persyaratan keseragaman kandungan, sedangkan produk C memiliki keseragaman kandungan yang lebih besar dari persyaratan, (2) Produk A dan D tidak memenuhi persyaratan disolusi sedangkan produk B dan C memenuhi persyaratan (USP 23), (3) Ada perbedaan bermakna dari harga efisiensi disolusi 60 menit ( $ED_{60}$ ) keempat produk ( $\alpha = 0,05$ )

Hasil penelitian ini perlu diinformasikan pada instansi yang berwenang dan industri terkait untuk melakukan pengawasan serta peningkatan mutu produk.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M. 1989. *Dissolution, Bioavailability, and Bioequivalence*; Mack Publishing Company : Faston, Pennsylvania, pp. 5-33
- Anonim. 1993. *Martindale: The Extra of Pharmacopoeia*. 30 Edition: The Pharmaceutical Press, London
- Anonim. 1995. *United States Pharmacopoeial Convention*. 23<sup>rd</sup> Edition Rockville Inc. p 1210-11, 2053
- Banakar, U.V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*; Marcel Dekker Inc: USA, pp. 1-18

Profil Disolusi Berbagai Macam Tablet Fenilbutazon yang Beredar di Pasaran (Umi Athijah, Budi Suprapti, Yulistiani, Bambang Subakti Zulkarnain)

- Blanchard, J.R.J., Swachuk, B., Brodie, B. 1979. *Principles and Perspective In Drug Bioavailability*; S. Karger Basel, Munchen, pp. 1-16, 20-49
- Daniel, W.W. 1993. *Biostatistic : Foundation for Analysis in The Health Science*. 3<sup>rd</sup> Edition.; John Wiley and Son : New York, pp. 208-9
- Ikatan Sarjana Farmasi (ISFI). 1998. *Informasi Spesialite Obat Indonesia (ISO)*. Edisi Farmakoterapi. Volume XXX. Jakarta.
- John Darmawan. 1996. *Pemakaian Obat Anti Inflamasi Non-Steroid Yang Rasional dan Aman Pada Penyakit Reumatik Dalam Praktek*. Medika, 18 (6) : hal. 62 - 74
- Lachman, L. Lieberman H.A., Kanig J.L. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 1994. Terjemahan : Suyatni, S. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi II.; Universitas Indonesia Press : Jakarta, hal. 657, 685-691, 701-702
- Matshuda J.S., Kawaguchi, Cobayachi H. and Nishijo J. 1980. *Polymorphism of Phenylbutazone by Spray Drying Method*. *Journal Pharmacy Pharmacology* 32, p. 579
- S. Arini, SB Zunilda, Suyatna FD. 1995. *Pengantar Farmakologi dlm Sulistia G. Ganiswara. Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4 (dengan perbaikan). Bab 1. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, hal. 6 - 7
- Shargel, L. and Yu A.B.C. 1999. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Fourth Edition.; Prentice Hall International, London, pp. 126-167
- Syed Laik Ali. 1982. Phenylbutazone In. Florey, Klaus et.al. *Analytical Profiles of Drug Substances*, Volume 11. Academic Press. New York, p 483 - 521
- Tuladhar M.D. et. al. 1983. Thermal Behavior and Dissolution Properties of Phenylbutazone Polymorphs. *Journal Pharmacy Pharmacology* 35, p. 208 - 214
- Wurster, D.E. and Taylor, P.W. 1965. Dissolution Kinetics of Certain Crystalline Forms of Prednisolone. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 54. pp. 673