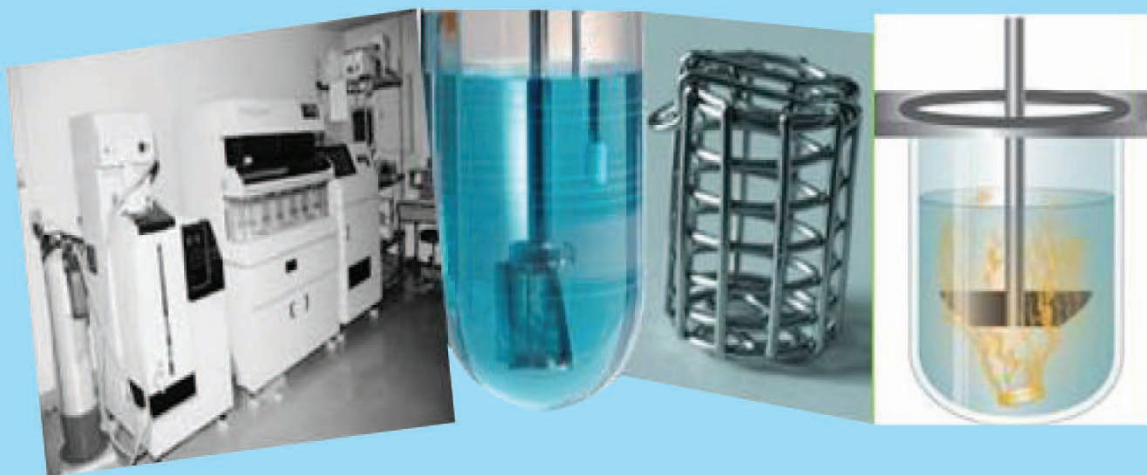




# PEDOMAN UJI DISOLUSI DAN TANYA JAWAB



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
REPUBLIK INDONESIA**

**2014**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas petunjuk dan karuniaNya akhirnya Buku Pedoman Uji Disolusi dan Tanya Jawab dapat diselesaikan dan diterbitkan. Buku pedoman ini merupakan revisi dari Buku Prinsip dan Pelaksanaan Uji Disolusi tahun 2007.

Sesuai dengan visi dan misi Badan POM, pengawasan obat merupakan salah satu kegiatan untuk melindungi masyarakat dari penggunaan obat yang tidak memenuhi syarat khasiat-keamanan dan mutu. Pengawasan obat dilakukan melalui pengawasan *premarket* dan *postmarket*. Pengawasan *postmarket* bertujuan untuk mengawasi konsistensi mutu obat yang beredar di pasaran melalui kegiatan sampling dan pengujian agar obat yang beredar tetap memenuhi syaratkhasiat-keamanan dan mutu sesuai dengan evaluasi *premarket*.


Uji disolusi merupakan salah satu parameter penting untuk menjamin mutu obat yang beredar memenuhi syarat (MS) atau tidak memenuhi syarat (TMS). Namun dalam pelaksanaan uji disolusi masih banyak kendala teknis seperti kurangnya referensi/acuan kerja yang digunakan petugas laboratorium dalam pelaksanaan pengujian.

Buku pedoman ini berisi mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi hasil uji disolusi, ketentuan uji disolusi dan tanya jawab pelaksanaan uji disolusi. Buku pedoman ini dilengkapi dengan pembahasan masalah teknis yang mengacu pada standar referensi terkini (Farmakope Indonesia dan USP).

Tak lupa penghargaan dan terima kasih kami sampaikan kepada Tim Ahli, Tim Penyusun, dan semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan sampai terbitnya buku pedoman ini. Dengan adanya buku pedoman ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam pengujian mutu obat sehingga obat yang beredar dapat dipertahankan mutunya.

Kami menyadari bahwa buku pedoman masih banyak kekurangan, sehingga kritik dan saran yang membangun masih kami perlukan untuk menyempurnakan pedoman ini selanjutnya. Semoga Buku Pedoman Uji Disolusi dan Tanya Jawab ini memberikan manfaat khususnya bagi petugas pelaksana pengujian yang terkait dalam melakukan analisa pengujian dan para pembaca umumnya.


Jakarta, Desember 2014  
Deputi Bidang Pengawasan  
Produk Terapeutik dan NAPZA



Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt. M. Pharm.  
NIP : 19560807 198603 1 001

Kami menyadari bahwa buku pedoman masih banyak kekurangan, sehingga kritik dan saran yang membangun masih kami perlukan untuk menyempurnakan pedoman ini selanjutnya. Semoga Buku Pedoman Uji Disolusi dan Tanya Jawab ini memberikan manfaat khususnya bagi petugas pelaksana pengujian yang terkait dalam melakukan analisa pengujian dan para pembaca umumnya.

Jakarta, Desember 2014  
Deputi Bidang Pengawasan  
Produk Terapeutik dan NAPZA



Drs. T. Bahdar J. Hamid, Apt. M. Pharm.  
NIP : 19560807 198603 1 001

## TIM PENYUSUN

Pelindung : Drs. T. Bahdar J.Hamid, Apt. M.Pharm.

Pengarah : Drs. Arustiyono, Apt. MPH.

Tim Ahli : Prof. Dr.YeyetCahyati S.

Dra. A. Retno Tyas Utami, Apt. M.Epid.

Dra. Augustine Zaini, M.Si.

Dr. Iskandarsyah, Apt. MS.

Drs. Sutrio, M.Si.

Drs. Siam Subagyo, M.Si.

Drs. Janahar Murad

Penyusun : Reni S.Si. Apt.

Dra. Ernawati Mangunatmaja, Apt.

Dra. Hariati Wiratningrum, M.Si.

Dra. Ati Setiawati, M.Si.

Dra. Mirawati Siregar, M.Si.

Henry Handoyo, S.Si. M.Si.

Drs. Irmanto Z. Ganin Apt. M.Si.

Ilma Yulianita, Apt. M.Si.

Isnaini, S.Si.

Lusitawati,S.Si..M.Si..

Daryani,S.Si.M.Sc.

Anggrida Saragih, S.Si. Apt.

Sofiana Sari, S.Farm. Apt.

Hetty Riezkaliana, S.Si. Apt.

Septi Hanna Dwisari, S.Farm.Apt.

Sekretariat : Dra. Berlian Hatulusan

# DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	ii
TIM PENYUSUN	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	viii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
BAB 2. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI HASIL UJI DISOLUSI	3
BAB 3. KETENTUAN UJI DISOLUSI	4
3.1 Jenis alat	4
3.1.1 Uji Kesesuaian Alat	12
3.2 Media Disolusi	12
3.2.1 Jenis Media Disolusi	12
3.2.2. Menghilangkan gas/udara terlarut dari media disolusi	13
3.3 Pengambilan Sampel	13
3.4 Prosedur Uji Disolusi	14
3.5 Interpretasi Data	14
3.6 Ketentuan Umum	16
BAB 4. TANYA JAWAB PELAKSANAAN UJI DISOLUSI	19
4.1 Kriteria Penerimaan dan Interpretasi Hasil Uji	17
4.1.1 Kriteria Penerimaan	17
4.1.2 Interpretasi Hasil Uji	19
4.2 Kualifikasi Alat	27
4.3 Aspek Regulasi dan Farmakope Indonesia	31
4.4 Media Disolusi	32
4.5 Alat Disolusi	35
4.6 Validasi Metode Disolusi	38
4.7 Pelaksanaan Uji Disolusi	39
4.8 Bentuk Sediaan	65

4.8.1 Suspensi	65
4.8.2 Tablet Hancur Di Mulut ( <i>Orally Disintegrating Tablets</i> )	67
4.8.3 Tablet Kunyah	69
4.8.4 Tablet Evertesen	69
4.8.5 Obat Kombinasi Tetap	70
4.9 Uji Disolusi Dalam Pengembangan Produk	70
DAFTAR PUSTAKA	74

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Alat keranjang	4
Gambar 2	Alat dayung	6
Gambar 3	Alat Silinder kaca bolak balik	7
Gambar 4a	Alat Sel besar untuk tablet dan kapsul	8
Gambar 4b	Alat pemegang tablet untuk sel besar	9
Gambar 4c	Alat Sel kecil untuk tablet dan kapsul	10
Gambar 4d	Alat pemegang tablet untuk sel kecil	11
Gambar 5	Singker	65

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Penerimaan 1	15
Tabel 2	Penerimaan 2 untuk <i>pooled sample</i>	15

# BAB 1

## PENDAHULUAN

Uji disolusi merupakan salah satu parameter uji biofarmasetik yang dilakukan untuk menjamin efektivitas obat pada saat digunakan dalam pengobatan. Disolusi adalah pelarutan zat aktif dari sediaan obat pada satu waktu tertentu. Waktu yang dibutuhkan sesuai persyaratan masing-masing monografi.

Dalam Farmakope Indonesia (FI), persyaratan parameter yang harus dipenuhi oleh suatu zat aktif atau sediaan obat adalah uji waktu hancur atau uji disolusi atau keduanya. Untuk menjamin efektivitas suatu sediaan obat, khususnya sediaan obat oral bentuk padat seperti tablet dan kapsul dilakukan uji waktu hancur (disintegrasi) dengan kondisi pengujian yang mensimulasikan (meskipun tidak sempurna) apa yang terjadi *in vivo*. Suatu tablet atau kapsul dengan waktu hancur yang sudah memenuhi persyaratan ternyata belum tentu menjamin efektivitas sediaan oral padat karena berbagai hasil penelitian telah membuktikan bahwa dua sediaan obat oral padat yang setara secara farmasetik (*pharmaceutically equivalent*) dapat menghasilkan efek terapeutik yang berbeda.

Dilihat dari sisi biofarmasi dan farmakokinetik, kenyataan tersebut diatas berkaitan dengan adanya perbedaan kecepatan melarut zat aktif (disolusi) dari kedua sediaan tersebut yang selanjutnya menghasilkan perbedaan kadar obat didalam tubuh (dalam darah) yang dicapai oleh kedua sediaan yang setara secara farmasetik tadi. Untuk dapat memahami hal ini perlu diingat kembali bagaimana perjalanan obat bentuk tablet atau kapsul di dalam tubuh yang diberikan secara oral akan mengalami proses penghancuran sediaan sehingga terjadi pelepasan, kemudian terjadi proses pelarutan, difusi dan absorpsi.

Uji disolusi dilakukan dengan mengukur jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada suatu waktu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didisain untuk menguji parameter disolusi. Jumlah zat aktif yang terlarut dapat ditentukan atau diukur pada satu waktu tertentu saja, atau diukur secara seri pada beberapa waktu tertentu, tergantung pada jenis informasi yang diperlukan.

## **BAB 2**

# **FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI HASIL UJI DISOLUSI**

Hasil uji disolusi yang dilakukan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor dan hal ini perlu diperhatikan karena dapat menyebabkan hasil uji yang berbeda. Faktor-faktor ini berhubungan dengan lingkungan uji disolusi, yakni :

a. Kekuatan Pengadukan

Kecepatan pengadukan dan tipe alat pengaduk mempengaruhi ketebalan lapisan difusi. Makin besar intensitas pengadukan, makin tipis lapisan difusi, sehingga makin cepat waktu disolusi zat aktif dari sediaan yang diuji.

b. Kondisi media disolusi

Kondisi media disolusi yang sangat penting diperhatikan antara lain pH, suhu, viskositas, tegangan permukaan dan komposisi media disolusi, sebab sangat mempengaruhi kecepatan disolusi zat aktif dari sediaan yang diuji.

c. Ada tidaknya gelembung udara

d. Alat yang digunakan

e. Suhu larutan

f. Posisi sampel

## **BAB 3**

### **KETENTUAN UJI DISOLUSI**

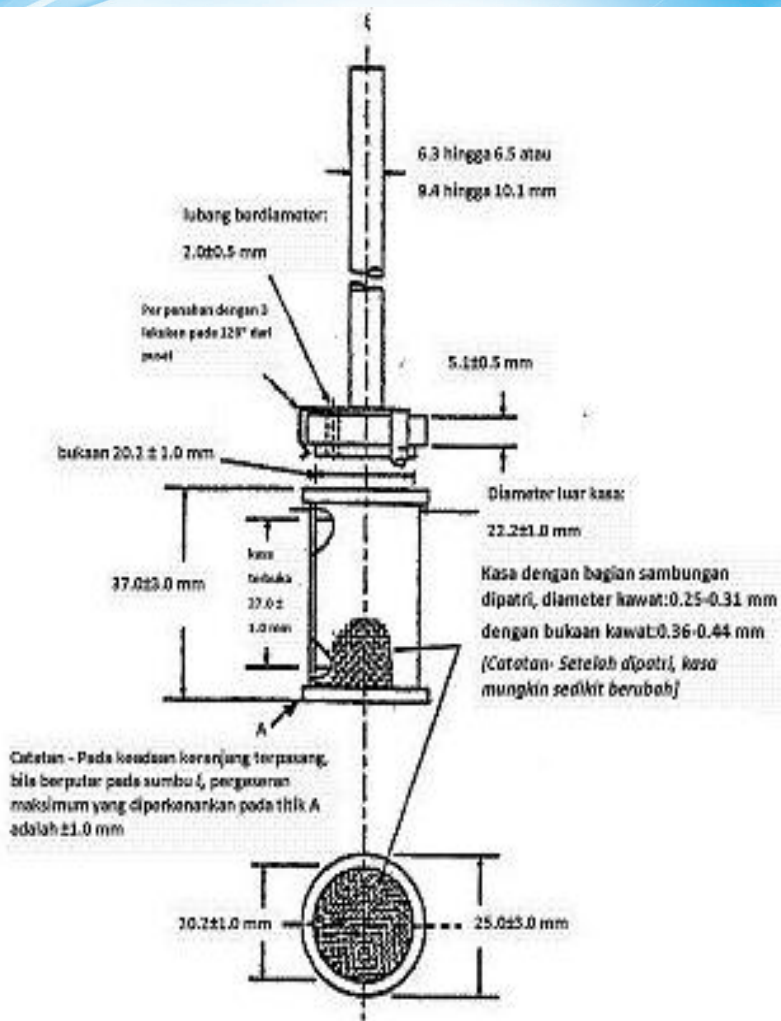
Uji disolusi dilakukan sesuai dengan monografi yang tercantum dalam farmakope edisi terakhir.

#### **3.1 JENIS ALAT**

Alat yang digunakan dalam penetapan disolusi menurut Suplemen II FI Edisi IV adalah:

- Alat 1. Keranjang
- Alat 2. Dayung
- Alat 3. Silinder kaca bolak-balik
- Alat 4. Sel yang dapat dialiri

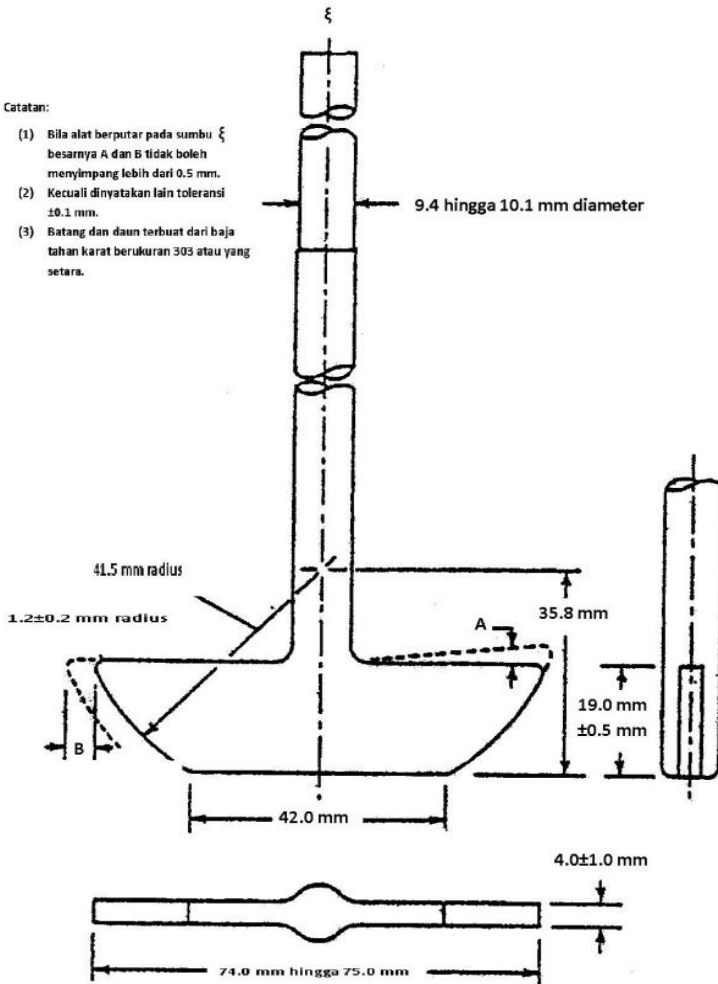
Alat 3 dan 4 digunakan untuk tablet atau kapsul lepas tunda atau obat dengan bahan aktif yang sukar larut.



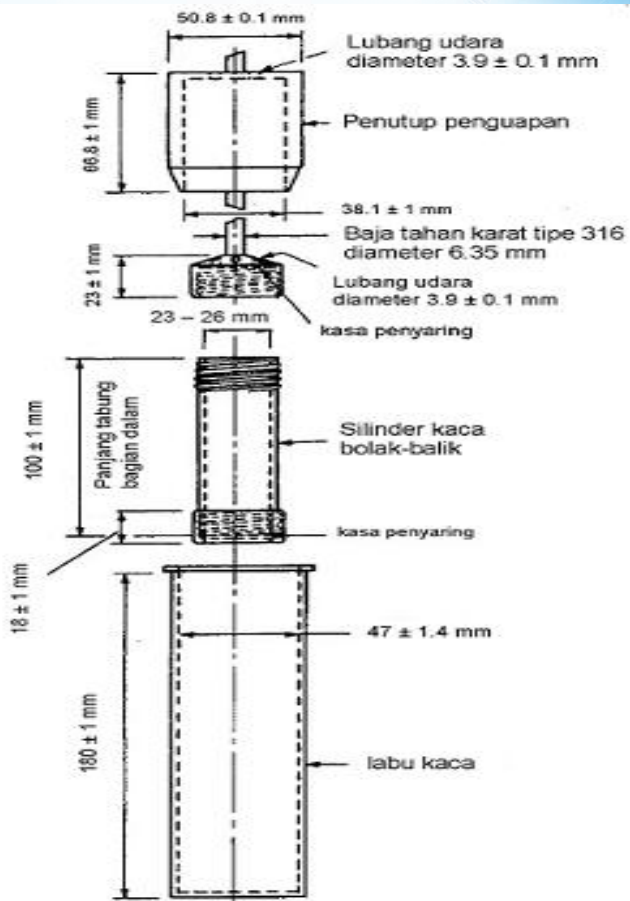
Gambar 1. Alat Keranjang

Catatan:

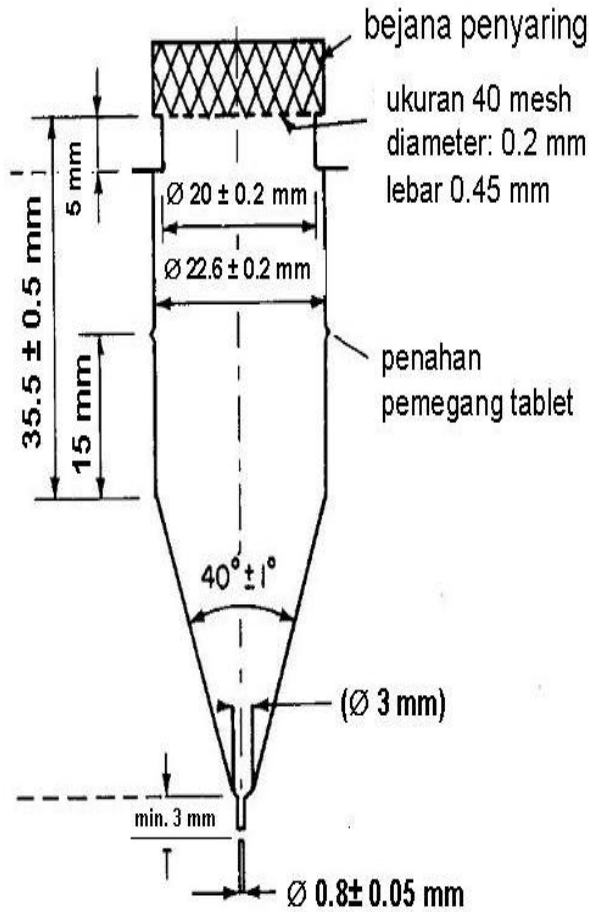
- (1) Bila alat berputar pada sumbu  $\xi$  besarnya A dan B tidak boleh menyimpang lebih dari 0.5 mm.
- (2) Kecuali dinyatakan lain toleransi  $\pm 0.1$  mm.
- (3) Batang dan daun terbuat dari baja tahan karat berukuran 303 atau yang setara.



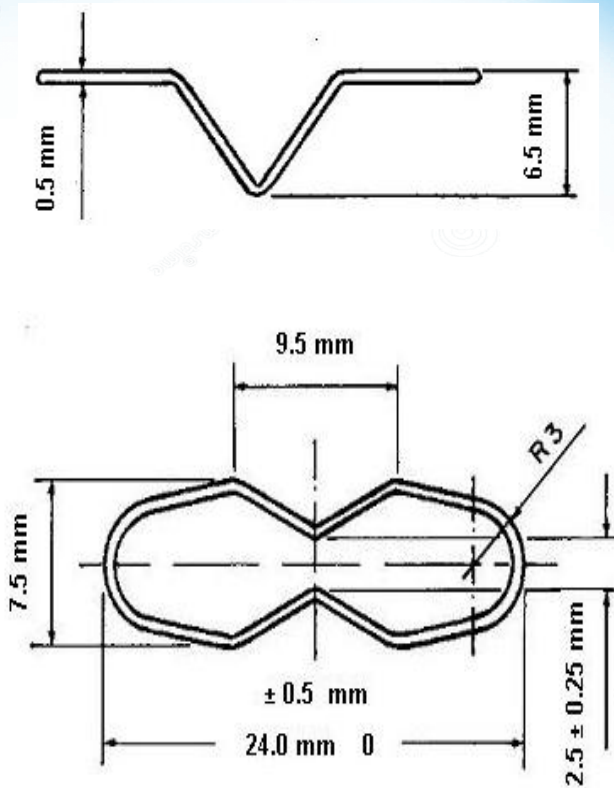
Gambar 2. Alat Dayung



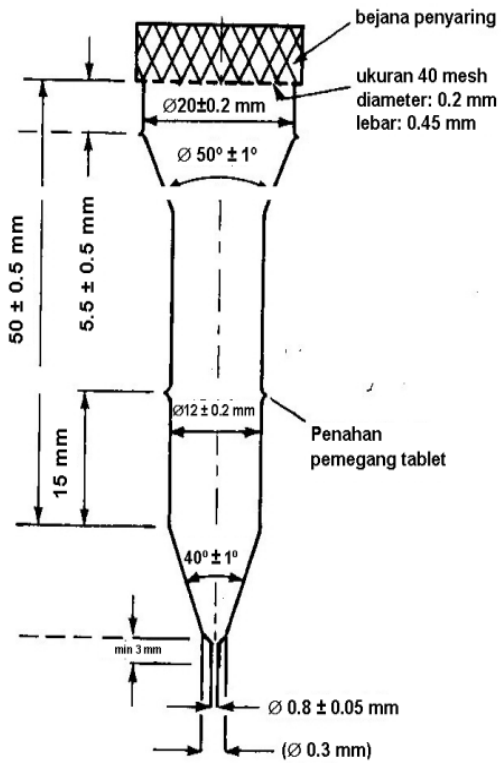
Gambar 3. Alat Silinder kaca bolak balik



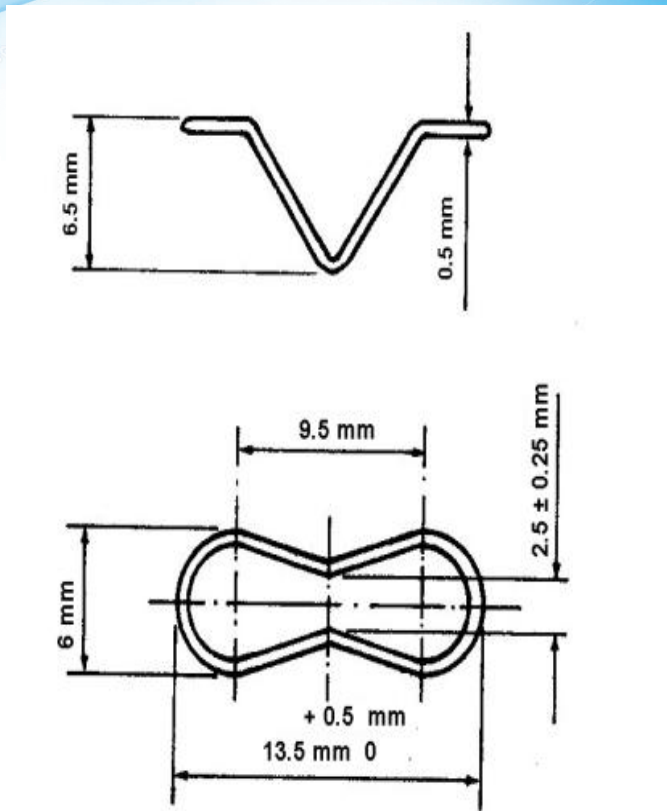
Gambar 4a. Alat Sel besar untuk tablet dan kapsul



Gambar 4b. Alat pemegang tablet untuk sel besar



Gambar 4c. Alat Sel kecil untuk tablet dan kapsul



Gambar 4d. Alat pemegang tablet untuk sel kecil

### 3.1.1 Uji Kesesuaian Alat

Sebelum melakukan uji disolusi, alat yang digunakan harus diuji kesesuaiannya, yaitu menggunakan tablet kalibrator disolusi yang terdiri dari jenis disintegrasi (*disintegrating type*) dan jenis non disintegrasi (*non disintegrating type*), dengan kondisi pengujian seperti yang dinyatakan dalam sertifikat kalibrator.

Tablet Kalibrator Disolusi USP jenis disintegrasi : Tablet Prednison 10 mg, menggunakan 500 ml air sebagai media disolusi, waktu disolusi selama 30 menit dan kadar zat terlarut ditetapkan secara spektrofotometri UV, pada panjang gelombang 242 nm. Syarat kadar zat terlarut antara 53% - 71% untuk alat tipe 1 pada kecepatan rotasi 50 rpm dan 27% – 48% untuk alat tipe 2 pada kecepatan rotasi 50 rpm.

Alat dinyatakan sesuai jika hasil yang diperoleh berada dalam rentang yang dapat diterima seperti yang tertera pada sertifikat kalibrator. Pengujian kesesuaian alat ini berlaku untuk alat tipe 1 dan 2 (keranjang dan dayung).

## 3.2 MEDIA DISOLUSI

### 3.2.1. Jenis Media Disolusi

Pada dasarnya media disolusi yang digunakan sesuai dengan sifat zat aktif yang akan diuji. Media disolusi sudah tercantum dalam monografi masing-masing sediaan. Ada beberapa jenis media disolusi, yaitu:

- Air
- Larutan asam klorida pH  $\pm$  1
- Larutan dapar pH 3 – 5 misalnya dapar asetat
- Larutan dapar fosfat pH 5,8 ; 6,8 ; 7,2 ; 7,4.
- Larutan netral pH 6 – 7,5 misalnya cairan usus buatan
- Larutan surfaktan dalam air, misalnya natrium lauril sulfat 0,00054 % dalam air
- Cairan lambung buatan (tanpa atau dengan enzim)
- Cairan usus buatan (tanpa atau dengan enzim)
- DII (Lihat monografi)

### 3.2.2. Menghilangkan gas/udara terlarut dari media disolusi

Adanya gas yang terlarut dalam media disolusi akan membentuk gelembung yang dapat mempengaruhi hasil pengujian. Gelembung yang menempel pada permukaan sediaan akan memperkecil luas permukaan sediaan yang kontak dengan media disolusi, sehingga menghambat proses disolusi. Bila digunakan alat tipe keranjang (tipe 1) gelembung udara juga dapat menutup lubang keranjang sehingga mengganggu aliran media disolusi yang masuk dan keluar dari keranjang. Gas atau udara terlarut juga dapat menyebabkan perubahan pH dalam media disolusi. Oleh sebab itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum melakukan uji disolusi. Ada beberapa cara untuk menghilangkan gas/udara terlarut dari media disolusi antara lain:

- Air dipanaskan dan dibiarkan mendidih selama 10 menit, lalu ditutup dan didinginkan. Air tersebut siap digunakan untuk membuat media disolusi
- Menggunakan *ultrasonik* selama 15 menit
- Media dipanaskan sambil diaduk perlahan hingga 41°C, segera saring menggunakan penyaring dengan porositas  $\leq 0,45 \mu\text{m}$ , lalu aduk kuat dalam hampa udara selama 5 menit.

### 3.3. PENGAMBILAN SAMPEL

Pengambilan sampel dilakukan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari keranjang yang tetap berputar atau alat dayung yang tetap bergerak dan tidak kurang dari 1 cm terhadap dinding labu disolusi.

Pengambilan sampel dilakukan pada waktu yang sudah ditentukan, sesuai dengan waktu yang tercantum pada masing-masing monografi, dengan toleransi  $\pm 2\%$ .

Untuk prosedur *pooled sample*, sampel diambil dalam volume yang sama dari masing-masing labu disolusi kemudian dimasukkan ke dalam suatu labu dan dihomogenkan, kemudian digunakan sebagai larutan uji.

### **3.4. PROSEDUR UJI DISOLUSI**

Alat dan media disolusi disiapkan sesuai dengan yang tercantum dalam masing-masing monografi. Pasang alat dan masukkan media disolusi ke dalam labu, biarkan media disolusi hingga mencapai suhu  $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Masukkan satu tablet atau kapsul ke masing-masing labu disolusi, hilangkan gelembung udara dari permukaan sediaan yang diuji dan segera jalankan alat pada kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi. Dalam interval waktu yang ditetapkan atau pada tiap waktu yang dinyatakan, ambil sampel pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari keranjang yang tetap berputar atau alat dayung yang tetap bergerak, dengan jarak tidak kurang 1 cm dari dinding labu. Lakukan penetapan kadar seperti yang tertera pada masing-masing monografi.

### **3.5. INTERPRETASI DATA**

Uji disolusi dapat dilakukan satu tahap, dua tahap, atau tiga tahap (S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, dan S<sub>3</sub>). Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan. Lanjutkan pengujian sampai 3 tahap, kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S<sub>1</sub> atau S<sub>2</sub>. Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5% dan 15% dalam tabel adalah persentase kadar pada etiket, yaitu sama dengan Q.

**Tabel 1. Penerimaan 1**

Tahap	Jumlah yang diuji	Batas penerimaan
S <sub>1</sub>	6	Tiap unit tidak kurang dari $Q + 5\%$ .
S <sub>2</sub>	6	Rata-rata dari 12 unit ( $S_1 + S_2$ ) adalah sama dengan atau lebih besar dari $Q$ dan tidak satu unit sediaan yang lebih kecil dari $Q - 15\%$ .
S <sub>3</sub>	12	Rata-rata dari 24 unit ( $S_1+S_2+S_3$ ) adalah sama dengan atau lebih besar dari $Q$ , tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari $Q-15\%$ , dan tidak satu unit pun yang lebih kecil dari $Q-25\%$ .

**Tabel 2. Penerimaan 2 untuk *pooled sample***

Tahap	Jumlah yang diuji	Batas penerimaan
S <sub>1</sub>	6	Rata-rata jumlah zat aktif terlarut tidak kurang dari $Q+10\%$ .
S <sub>2</sub>	6	Rata-rata jumlah zat aktif terlarut ( $S_1 + S_2$ ) adalah sama dengan atau lebih besar dari $Q + 5\%$ .
S <sub>3</sub>	12	Rata-rata jumlah zat aktif terlarut ( $S_1+S_2+S_3$ ) adalah sama dengan atau lebih besar dari $Q$

### 3.6. KETENTUAN UMUM

Di samping ketentuan-ketentuan di atas, ada beberapa ketentuan lain yang perlu diperhatikan dalam melakukan uji disolusi, yaitu :

- a. Kecepatan rotasi per menit pengaduk harus dikalibrasi secara berkala dengan menggunakan alat *tachometer*. Nilai penyimpangan rotasi per menit adalah  $\pm 4 \%$  dari yang tercantum pada monografi.
- b. Sumbu batang pengaduk berada pada posisi vertikal terhadap labu media disolusi dan secara berkala diverifikasi menggunakan alat *centering check*. Batang pengaduk harus berada tepat ditengah-tengah labu disolusi dan jarak sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal labu.
- c. Jarak antara bagian bawah pengaduk (dayung /keranjang) dan dasar labu media disolusi harus diverifikasi agar berada dalam batas toleransi  $25 \pm 2$  mm (kecuali dinyatakan lain dalam monografi).
- d. Suhu tangas air harus dikalibrasi sehingga dapat mempertahankan suhu di dalam labu pada  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$ .
- e. Bila media disolusi menggunakan larutan dapar, pH larutan diatur sedemikian sehingga berada dalam batas pH lebih kurang 0,05 satuan dari pH yang tertera pada masing-masing monografi.
- f. Untuk kapsul gelatin keras atau lunak dan tablet salut gelatin yang tidak memenuhi syarat uji disolusi, ulangi uji sebagai berikut : Jika media pada monografi adalah air atau media dengan  $\text{pH} < 6,8$ , maka gunakan media yang sama ditambah pepsin yang dimurnikan hingga didapat aktivitas tidak lebih dari 750.000 unit per 1000 ml. Untuk media dengan  $\text{pH} \geq 6,8$  dapat ditambah pankreatin hingga didapat tidak lebih dari 1750 unit aktivitas protease per 1000 ml. Penggunaan enzim pepsin atau pankreatin dalam uji disolusi, hanya bila dinyatakan dalam monografi.

# BAB 4

## TANYA JAWAB

### PELAKSANAAN UJI DISOLUSI

#### 4.1 KRITERIA PENERIMAAN DAN INTERPRETASI HASIL UJI

##### 4.1.1 Kriteria Penerimaan

- Tanya** : Apa yang dimaksud dengan disolusi?  
**Jawab** : Disolusi dalam bidang farmasi adalah proses pelarutan zat aktif dari sediaan obat dalam media disolusi yang dilakukan secara *in vitro*.
- Tanya** : Bagaimana prinsip melakukan uji disolusi?  
**Jawab** : Untuk uji disolusi kompendial, uji disolusi dilakukan dengan mengukur jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada suatu waktu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didisain untuk menguji parameter disolusi, sesuai persyaratan pada masing-masing monografi.
- Tanya** : Apakah arti nilai Q dalam kriteria penerimaan uji disolusi?  
**Jawab** : Nilai Q adalah batas jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket. Bentuk pernyataan dalam monografi adalah “dalam waktu x menit harus larut tidak kurang dari y% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket”.
- Tanya** : Jika dilakukan uji disolusi suatu sediaan tablet dengan jumlah zat aktif yang tertera pada etiket

250 mg, dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket. Berapa kriteria penerimaan uji disolusi untuk produk ini?

**Jawab :** Pada kasus ini, nilai toleransi adalah 80% (Q) dari jumlah yang tertera pada etiket. Akan tetapi kriteria penerimaan mengacu pada tabel penerimaan yaitu untuk tahap S1, “masing-masing unit sediaan tidak kurang dari  $Q + 5\%$ ”, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi. Untuk produk ini, kriteria penerimaan uji disolusi pada tahap S1 adalah masing-masing unit tidak kurang dari 85% dari jumlah yang tertera pada etiket (setara dengan 85 % dari 250 mg atau 212,5 mg) sudah terlarut pada waktu yang ditentukan.

5. **Tanya :** Pada Tabel Penerimaan 1 Uji Disolusi <1231> tidak ada nilai batas atas untuk disolusi. Jika dilakukan pengujian untuk sediaan lepas segera, bagaimana jika nilai batas atas ditentukan? Sesuai dengan Keseragaman kandungan (FI), nilai batas atas dapat lebih besar dari 100% tapi tidak lebih besar dari 115% dari jumlah yang tertera pada etiket.

**Jawab :** Uji Disolusi <1231> tidak menyebutkan nilai batas atas pada tabel penerimaan 1. Konfirmasi nilai batas atas terdapat pada Penetapan kadar dan Keseragaman sediaan <911>. Tabel Penerimaan 1 berlaku untuk sediaan lepas segera, dan untuk sediaan lepas segera tidak ada batas atas.

#### 4.1.2. Interpretasi Hasil Uji

1. **Tanya** : Apakah suatu produk dapat dinyatakan tidak memenuhi syarat (TMS) apabila tidak memenuhi kriteria penerimaan dalam tahap S1?

**Jawab** : Dapat, jika hasil uji dalam tahap S1 tersebut menunjukkan jumlah zat terlarut dari satu unit sediaan kurang dari  $Q - 25\%$  atau terdapat lebih dari dua unit sediaan zat terlarut kurang dari  $Q-15\%$ . Secara faktual produk tidak akan memenuhi syarat disolusi meskipun dilanjutkan dengan tahap S2 dan S3, namun ketentuan yang ada di FI saat ini, pengujian harus dilanjutkan ke tahap S2 dan S3.

2. **Tanya** : Apakah produk dapat dinyatakan tidak memenuhi syarat (TMS) apabila tidak memenuhi kriteria penerimaan dalam tahap S2?

**Jawab** : Dapat, jika hasil uji dalam tahap S2 menunjukkan jumlah zat terlarut dari satu unit sediaan kurang dari  $Q - 25\%$  atau terdapat lebih dari dua unit sediaan kurang dari  $Q-15\%$ . Produk dinyatakan TMS jika telah melalui tahap S3 dan dinyatakan tidak memenuhi kriteria penerimaan pada tahap tersebut.

Catatan : Pengujian dilakukan terhadap 24 unit sediaan. Secara faktual produk tidak akan memenuhi syarat disolusi meskipun dilanjutkan dengan tahap S3, namun ketentuan yang ada di saat ini, pengujian harus dilanjutkan ke tahap S3.

3. **Tanya** : Dari hasil uji disolusi tahap satu (S1) yang dilakukan terhadap tablet A diperoleh data sebagai berikut:

86%	87%	85%	88%	86%	88%
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah 80%, apakah hasil pengujian tersebut sudah dapat disimpulkan?

**Jawab** : Ya. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan tablet A memenuhi syarat uji disolusi karena setiap unit menghasilkan kadar zat terlarut di atas  $80+5\% = 85\%$  .

4. **Tanya** : Dari hasil uji disolusi tahap satu (S1) yang dilakukan terhadap tablet B diperoleh data sebagai berikut:

86%	82%	84%	85%	86%	87%
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah 80%, apakah hasil pengujian tersebut sudah dapat disimpulkan?

**Jawab** : Hasil uji diatas belum dapat disimpulkan, karena terdapat dua hasil uji yang lebih kecil dari  $Q+5\%$  yaitu 82% dan 84%. Pengujian harus dilanjutkan ke tahap  $S_2$  menggunakan 6 unit sediaan.

5. **Tanya** : Dari hasil uji disolusi yang dilakukan terhadap tablet D diperoleh data sebagai berikut:

86%	49%	75%	70%	80%	90%
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah 75%, apakah pengujian tersebut sudah dapat disimpulkan?

**Jawab** : Belum. Hasil tersebut belum dapat disimpulkan karena menurut ketentuan uji disolusi dalam FI, untuk lolos tahap S1 semua unit sediaan harus

menghasilkan kadar zat terlarut di atas  $Q+5\%$  atau dalam hal ini  $80\%$

6. **Tanya** : Dari hasil uji disolusi tahap ke dua (S<sub>2</sub>) yang dilakukan terhadap tablet B diperoleh data sebagai berikut:

Tahap S1					
86%	82%	84%	85%	86%	87%
Tahap S2					
80%	82%	86%	78%	68%	70%

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah  $80\%$ , apakah pengujian tersebut sudah dapat disimpulkan?

- Jawab** : Ya. Hasil tersebut sudah dapat disimpulkan memenuhi syarat karena nilai rata-rata dari 12 unit sediaan adalah lebih besar dari  $(Q) = 80\%$  yaitu  $81,16\%$  dan tidak satupun unit sediaan yang menghasilkan zat terlarut lebih kecil dari  $Q-15\%$  ( $65\%$ )

7. **Tanya** : Dari hasil uji disolusi tahap S<sub>1</sub> dan S<sub>2</sub> yang dilakukan terhadap tablet X diperoleh data sebagai berikut:

Tahap S1					
76%	74%	73%	75%	76%	77%
Tahap S2					
75%	70%	55%	54%	64%	54%

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah  $70\%$ , apakah pengujian tersebut sudah dapat disimpulkan?

- Jawab** : Pengujian belum dapat disimpulkan, karena nilai rata-rata dari 12 unit sediaan adalah  $68\%$

dan terdapat 2 unit sediaan yang lebih kecil dari  $Q-15\%$  sehingga pengujian harus dilanjutkan pada tahap  $S_3$ .

8. **Tanya** : Dari hasil pengujian yang dilakukan sampai pada tahap  $S_3$  menggunakan 12 unit sediaan diperoleh data-data sebagai berikut:

Tahap S1					
76%	74%	73%	75%	76%	77%
Tahap S2					
75%	70%	55%	54%	64%	54%
Tahap S3					
44%	70%	55%	57%	64%	58%
75%	43%	55%	61%	64%	60%

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah 70%, apakah pengujian tersebut sudah dapat disimpulkan?

- Jawab** : Setelah dilakukan pengujian sampai tahap  $S_3$ , pengujian harus disimpulkan. Untuk kasus ini, produk yang diuji tidak memenuhi syarat karena nilai rata-rata dari 24 unit sediaan adalah 63,7% dan terdapat nilai Q yang lebih kecil dari  $Q-25\%$  yaitu 44% dan 43%.

9. **Tanya** : Dari hasil pengujian yang dilakukan terhadap tablet X sampai pada tahap  $S_3$  menggunakan 12 unit sediaan diperoleh data-data sebagai berikut:

Tahap S1					
85%	86%	85%	82%	90%	88%
Tahap S2					
77%	63%	75%	82%	83%	88%

dan terdapat 2 unit sediaan yang lebih kecil dari  $Q-15\%$  sehingga pengujian harus dilanjutkan pada tahap  $S_3$ .

8. **Tanya** : Dari hasil pengujian yang dilakukan sampai pada tahap  $S_3$  menggunakan 12 unit sediaan diperoleh data-data sebagai berikut:

Tahap S1					
76%	74%	73%	75%	76%	77%
Tahap S2					
75%	70%	55%	54%	64%	54%
Tahap S3					
44%	70%	55%	57%	64%	58%
75%	43%	55%	61%	64%	60%

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah 70%, apakah pengujian tersebut sudah dapat disimpulkan?

- Jawab** : Setelah dilakukan pengujian sampai tahap  $S_3$ , pengujian harus disimpulkan. Untuk kasus ini, produk yang diuji tidak memenuhi syarat karena nilai rata-rata dari 24 unit sediaan adalah 63,7% dan terdapat nilai Q yang lebih kecil dari  $Q-25\%$  yaitu 44% dan 43%.

9. **Tanya** : Dari hasil pengujian yang dilakukan terhadap tablet X sampai pada tahap  $S_3$  menggunakan 12 unit sediaan diperoleh data-data sebagai berikut:

Tahap S1					
85%	86%	85%	82%	90%	88%
Tahap S2					
77%	63%	75%	82%	83%	88%

Tahap S3					
78%	80%	84%	84%	80%	65%
81%	82%	65%	85%	80%	75%

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah 80%, bagaimana kesimpulan hasil pengujian tersebut?

**Jawab :** Kesimpulan hasil pengujian memenuhi syarat, karena sampai tahap S3 tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari  $Q-15$  dan tidak satu unit sediaan pun yang lebih kecil dari  $Q-25\%$  dan rata-rata dari 24 unit sediaan  $S1+S2+S3$  adalah tidak kurang dari 80 % (tidak lebih kecil dari Q).

10. **Tanya :** Dari hasil pengujian yang dilakukan terhadap tablet Z sampai pada tahap  $S_3$  diperoleh data sebagai berikut:

Tahap S1					
83%	80%	88%	81%	85%	87%
Tahap S2					
79%	63%	74%	85%	88%	80%
Tahap S3					
77%	61%	82%	89%	79%	83%
81%	89%	63%	59%	87%	80%

Bila pada monografi syarat kadar zat terlarut (Q) adalah 80%, bagaimana kesimpulan hasil pengujian tersebut?

**Jawab :** Kesimpulan hasil pengujian tidak memenuhi syarat, karena sampai tahap S3 rata-rata kadar zat terlarut dari 24 unit ( $S1+S2+S3$ ) adalah 79% (lebih kecil dari Q), dan terdapat lebih dari 2 unit

sediaan yang lebih kecil dari Q-15% (61%, 63%, dan 59%).

11. **Tanya** : Dapatkah hasil uji disolusi lebih dari 100,0% dari klaim pada etiket?

**Jawab** : Dapat, hasil uji disolusi dapat lebih dari 100,0% karena beberapa alasan. Pertama, semua produk kriteria penerimaan untuk penetapan kadar obat adalah rentang yang mempunyai batas atas di atas 100,0%. Sebagai contoh, rentang untuk pengujian penetapan kadar pada monografi Tablet Amodiakuin Hidroklorida “Tablet Amodiakuin Hidroklorida mengandung Amodiakuin Hidroklorida  $C_{20}H_{22}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$  setara dengan Amodiakuin,  $C_{20}H_{22}ClN_3O$ , tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0%, dari jumlah yang tertera pada etiket.”

Kedua, ada variasi kadar antar unit sediaan yang batasannya ditentukan dalam uji keseragaman sediaan.

Ketiga, jika hasil disolusi lebih besar dari batas atas persyaratan kadar zat aktif dalam sediaan tersebut, hal ini dapat terjadi karena adanya interferensi dalam penetapan kadar. Untuk itu perlu dilakukan investigasi terhadap metoda penetapan kadar zat terlarut, dan verifikasi adanya kebocoran pada penyaringan pada sistem sampling otomatis atau prosedur pembersihan yang tidak sempurna.

12. **Tanya** : Apakah perlu melakukan koreksi pada hasil disolusi berdasarkan hasil yang diperoleh pada penetapan kadar?

jam pertama memiliki rentang antara 20% dan 30%. Dengan menggunakan pernyataan pada kriteria penerimaan tersebut, nilai rentang penerimaan adalah 10% (20% kurang 10%) dan 40% (30% tambah 10%).

15. **Tanya** : Interpretasi kriteria penerimaan pada Tabel Penerimaan 1 dalam Lampiran FI Pelepasan Obat <961> untuk pernyataan pada tahap L2 menggunakan 12 tablet “tidak satupun yang lebih 10% dari jumlah yang tertera pada etiket diluar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan. Contoh, jika rentang tersebut adalah 42-52%, apakah kriteria penerimaan adalah 37,8%-57,2% atau 32-62%?

**Jawab** : Rentang yang benar untuk contoh ini adalah 32-62%. Kata kunci dari pernyataan ini adalah “10% dari jumlah yang tertera pada etiket”. Hal ini juga lebih jelas disebutkan pada Tabel Penerimaan 1 dimana dinyatakan bahwa “Nilai rata-rata dari 12 unit sediaan (L1 + L2) terletak dalam tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak kurang dari jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir, tidak satu unit pun yang lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket di luar tiap rentang penerimaan yang dinyatakan dan tidak satupun yang lebih 10% dari jumlah yang tertera pada etiket dibawah jumlah yang dinyatakan pada waktu pengujian akhir”.

**Jawab** : Tidak. Hasil disolusi selalu mengacu pada jumlah yang tertera pada etiket bukan pada hasil penetapan kadar.

13. **Tanya** : Dapatkah hanya melaksanakan uji disolusi dan tidak melakukan penetapan kadar, perkiraan hasil penetapan kadar menggunakan hasil uji disolusi?

**Jawab** : Tidak dapat. Uji disolusi dan penetapan kadar mengukur hal yang berbeda. Pada penetapan kadar, diukur jumlah zat aktif dalam sediaan. Pada penetapan kadar, zat aktif dilarutkan dari bentuk sediaan sesempurna mungkin dan dalam waktu relatif singkat. Uji disolusi adalah uji kinerja yang mengukur kecepatan zat aktif terlarut dari masing-masing unit sediaan yang tidak harus terlarut sempurna pada waktu disolusi yang ditentukan.

14. **Tanya** : Bagaimana menginterpretasikan kriteria penerimaan dalam Tabel Penerimaan 3 Uji Disolusi <1231> FI, terutama pernyataan “ tidak satupun unit sediaan lebih dari 10% dari jumlah yang tertera pada etiket berada di luar rentang penerimaan”?

**Jawab** : Tabel Penerimaan 3 Uji disolusi <1231> FI digunakan untuk mengevaluasi hasil disolusi sediaan lepas lambat. Nilai Q dan semua nilai persentase dari toleransi uji disolusi yang ada pada tabel penerimaan dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket. Pernyataan “diluar rentang” berarti nilai batas atas (tambah 10%) dan batas bawah (kurang 10%). Contoh, untuk pelepasan obat selama 1

## 4.2 KUALIFIKASI ALAT

1. **Tanya** : Bagaimana cara melakukan uji kesesuaian alat uji disolusi?

**Jawab** : Uji kesesuaian alat dilakukan dengan melakukan uji disolusi menggunakan tablet kalibrator.

2. **Tanya** : Ada berapa jenis tablet kalibrator?

**Jawab** : Sesuai USP 36 tahun 2013, yang sekarang digunakan hanya tablet Prednison saja. Sebelumnya tablet kalibrator ada dua jenis yaitu tipe disintegrasi (*disintegrating type*) menggunakan tablet prednison dan tipe non disintegrasi (*nondisintegrating type*) menggunakan tablet asam salisilat. Tablet kalibrator diproduksi oleh United States Pharmacopeia (USP).

3. **Tanya** : Bagaimana prosedur pengujian menggunakan tablet kalibrator prednison?

**Jawab** : Dilakukan sesuai dengan yang tertera pada sertifikat tablet kalibrator. Tiap kali produksi tablet kalibrator, USP memberi penomoran lot yang berbeda dilengkapi dengan sertifikat yang mencantumkan prosedur pengujian menggunakan tablet kalibrator untuk lot tersebut dan juga kriteria penerimaan hasil pengujian.

4. **Tanya** : Bagaimana mengukur tingkat getaran di sekitar alat disolusi? Bagaimana kriteria penerimaannya?

**Jawab** : Getaran pada sekitar alat disolusi dapat dimonitor menggunakan alat vibrasimeter, tersedia di katalog dan dari vendors alat

disolusi. Tidak ada batas dalam angka untuk getaran. Pada Disolusi <1231> menyatakan “Bagian dari alat, termasuk lingkungan tempat alat diletakkan tidak boleh menimbulkan gerakan, guncangan atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Getaran di sekitar alat disolusi dapat dimonitor dan dapat ditentukan tingkat getaran yang berpengaruh terhadap pengujian. Jika alat dikalibrasi menggunakan tablet kalibrator memberikan hasil yang dapat diterima, menunjukkan lingkungan alat disolusi dapat diterima termasuk tingkat getaran.

5. **Tanya** : Jika jenis alat disolusi tertentu menggunakan sampling manual dan otomatis, bagaimana melakukan kalibrasi?

**Jawab** : Direkomendasikan kalibrasi dilakukan dengan cara sampling manual. Pada sampling otomatis terdapat variabel-variabel yang tidak dapat dikendalikan dengan kalibrasi. Kalibrasi dimaksudkan untuk mengendalikan variabel pada alat yang berhubungan dengan hasil uji disolusi.

6. **Tanya** : Jika dalam salah satu labu disolusi memberikan hasil di luar rentang penerimaan, dapatkah pengujian dilanjutkan dengan S2 dan S3?

**Jawab** : Tabel Penerimaan pada Disolusi <1231> tidak dapat diterapkan pada kalibrasi alat disolusi. Prosedur dan kriteria penerimaan untuk kalibrasi dapat dilihat pada alamat website USP yaitu [www.usp.org/standards/calibrators.html](http://www.usp.org/standards/calibrators.html). Jika terdapat satu labu yang memberikan hasil

yang di luar rentang pada tablet kalibrator, perlu dicari penyebab penyimpangan ini. Penyebab ini perlu dikoreksi, dan dilakukan kalibrasi baru termasuk semua labu disolusi.

7. **Tanya** : Metode apa yang direkomendasikan untuk penetapan zat terlarut dalam kalibrasi alat disolusi menggunakan tablet kalibrator?

**Jawab** : Menurut informasi teknis yang diberikan oleh tablet kalibrator (tersedia pada [www.usp.org/standards/calibrators.html](http://www.usp.org/standards/calibrators.html)), analisis ini dimaksudkan menggunakan spektrofotometri. Pada saat pengujian kolaborasi untuk menentukan rentang penerimaan tablet kalibrator dilaksanakan dengan analisis spektrofotometri. Metode KCKT yang sudah divalidasi dapat digunakan sebagai metode alternatif.

8. **Tanya** : Apakah perbedaan bobot antara masing-masing tablet kalibrator prednison mempengaruhi hasil disolusi?

**Jawab** : Perbedaan bobot tablet kalibrator dapat memberikan hasil disolusi yang berbeda antar unit dan secara alami variasi bobot tablet kalibrator akan selalu ada, tetapi besarnya variasi yang ada sudah diperhitungkan untuk kepentingan kalibrasi.

9. **Tanya** : Pada saat melakukan verifikasi alat dengan tablet kalibrator prednison dialami kegagalan. Pengujian dilaksanakan dengan singker dan tanpa singker dan dialami kegagalan hanya jika menggunakan singker. Mengapa hal ini bisa terjadi ?

**Jawab** : Singker digunakan hanya jika sediaan terapung. Karena tablet kalibrator prednison tidak terapung, maka menggunakan singker tidak perlu. Pada kasus ini, penggunaan singker mempengaruhi hasil uji disolusi, hal ini dapat terjadi karena singker mempengaruhi gerakan media disekitar produk. Prosedur untuk verifikasi kinerja alat disolusi tersedia pada website [www.usp.org/referenceStandards/useAndStorage/calibrators.html](http://www.usp.org/referenceStandards/useAndStorage/calibrators.html)

10. **Tanya** : Dalam dokumen tablet kalibrator Prednison, dinyatakan bahwa jumlah etanol tidak lebih dari 5% dari jumlah larutan baku. Bagaimanakah prosedur pembuatan Larutan baku Prednison?

**Jawab** : Prednison larut pada kadar kalibrasi alat disolusi, namun tidak melarut dengan cepat. FI merekomendasikan penggunaan etanol sebagai pelarut (*co-solvent*) untuk mempercepat proses pelarutan prednison pada pembuatan larutan baku karena prednison lebih mudah larut dalam etanol. Ada dua prosedur. Pada prosedur pertama, sejumlah prednison baku pembanding yang telah ditimbang saksama dimasukkan dalam labu tentukur yang sesuai. Tambahkan secara hati-hati sejumlah etanol tidak lebih dari 5% volume labu hingga semua hablur prednison basah. Sonikasi, larutan diencerkan dengan media disolusi (air) sampai tanda. Prosedur kedua menggunakan sejumlah prednison baku pembanding yang telah ditimbang saksama, masukkan ke dalam labu tentukur, larutkan dengan etanol sambil disonikasi, tambahkan etanol sampai tanda.

Alikot dari larutan tersebut dipindahkan ke labu kedua dan diencerkan dengan air hingga diperoleh kadar yang diinginkan. Dalam prosedur ini, jumlah etanol dalam larutan akhir tidak lebih dari 5%. Contoh. Timbang saksama lebih kurang 8 mg prednison baku, masukkan dalam labu tentukur 10-ml, larutkan dan encerkan dengan etanol sampai tanda. Pipet 1 ml ke dalam labu tentukur 10-ml, encerkan dengan etanol sampai tanda. Pipet 1 ml ke dalam labu tentukur 20-ml, encerkan dengan media disolusi sampai tanda (larutan akhir mengandung etanol 5%).

#### 4.3 ASPEK REGULASI DAN FARMAKOPE INDONESIA

1. **Tanya** : Pada uji disolusi bentuk sediaan lepas lambat (*extended-released*), dapatkah diklaim bahwa suatu sediaan memenuhi persyaratan FI jika mempunyai uji toleransi sendiri yang berbeda dari persyaratan dalam monografi FI?

**Jawab** : Tidak. Untuk dapat diklaim memenuhi syarat FI, sediaan harus memenuhi kriteria penerimaan dalam semua parameter pengujian yang tercantum dalam monografi pada FI. Untuk pengujian seperti disolusi, beberapa prosedur yang berhubungan dengan kriteria penerimaan harus dimasukkan. Seharusnya, pada etiket sediaan yang dipasarkan mencantumkan metode disolusi yang digunakan seperti yang tertera pada monografi FI, contoh: Tablet lepas lambat isosorbid dinitrat.

#### 4.4 MEDIA DISOLUSI

1. **Tanya** : Bagaimana cara menghilangkan gas terlarut dalam media disolusi?

**Jawab** : Ada beberapa cara untuk menghilangkan gas terlarut dalam media disolusi antara lain:

- Air dididihkan dan dibiarkan mendidih selama 10 menit, ditutup dan didinginkan. Air tersebut siap digunakan untuk membuat media disolusi
- *Ultrasonik* selama 15 menit
- Dipanaskan sambil diaduk perlahan hingga 41°C, segera saring menggunakan penyaring dengan porositas  $\leq 0,45 \mu\text{m}$ , lalu aduk kuat dalam hampa udara selama 5 menit.

2. **Tanya** : Bila media disolusi menggunakan larutan dapar, berapakah batas pH yang masih diperbolehkan?

**Jawab** : Media disolusi yang menggunakan larutan dapar mempunyai batas pH lebih kurang 0,05 satuan dari pH yang tertera pada masing-masing monografi.

3. **Tanya** : Berapa kadar asam klorida yang sesuai untuk digunakan sebagai media disolusi?

**Jawab** : Media disolusi harus *biorelevant*; media tersebut harus mempunyai komposisi dan pH yang mewakili yang ada pada *in vivo*. Oleh karena itu, asam klorida dari 0,01 N sampai sekitar 0,1 N direkomendasikan untuk digunakan sebagai media disolusi.

4. **Tanya** : Apakah media disolusi jika diawaudarakan, mempunyai rentang waktu tertentu sebelum perlu diawaudarakan lagi?

**Jawab** : Tidak ada rentang waktu, karena setelah media diawaudarakan, harus segera digunakan. Kadar udara yang terlarut sebagai hasil awaudara tidak akan tetap konstan dan segera akan mencapai kesetimbangan yang dipengaruhi oleh kelarutan pada suhu dan tekanan atmosfer. Perlu atau tidaknya awaudara tergantung pada zat uji yang dicantumkan pada masing-masing monografi.

5. **Tanya** : Berapa kadar surfaktan yang direkomendasikan dalam media disolusi?

**Jawab** : Jika diperlukan, surfaktan sudah dicantumkan dalam masing-masing monografi. Kadar surfaktan yang ditambahkan tergantung pada zat aktif, pada umumnya adalah 0,5-1%.

6. **Tanya** : Apakah media air dapat digunakan sebagai media disolusi?

**Jawab** : Ada pro dan kontra penggunaan air sebagai media disolusi. Air kurang memiliki kapasitas dapar. Pada beberapa kasus, pH media dapat berubah akibat obat dan bahan tambahan yang terlarut, mempengaruhi kondisi tenggelam. Air tidak dianggap sebagai media biorelevant karena tidak menyerupai lingkungan saluran pencernaan. Akan tetapi untuk zat aktif yang kelarutannya tidak dipengaruhi oleh pH, air dapat digunakan sebagai media disolusi karena air merupakan media disolusi yang paling sederhana.

7. **Tanya** : Air jenis apa yang digunakan untuk mempersiapkan media disolusi?

**Jawab** : Direkomendasikan menggunakan *Air murni* (monografi FI) dalam persiapan media disolusi.

8. **Tanya** : Apa saja komponen yang dapat ditambahkan ke dalam media disolusi?

**Jawab** : Komponen yang dapat ditambahkan adalah dapar, enzim, surfaktan dan komponen lain sesuai komponen cairan saluran cerna. Media disolusi yang digunakan sesuai dengan yang tercantum pada masing-masing monografi.

9. **Tanya** : Apakah dapat digunakan dapar dengan pH tinggi (contoh diatas 8,0) saat mengevaluasi sediaan farmasi yang mengandung obat sukar larut, jika penambahan surfaktan tidak mencukupi?

**Jawab** : Media disolusi dengan pH tinggi sebenarnya tidak biorelevan, tetapi untuk meningkatkan persen zat terlarut yang cukup tinggi untuk zat-zat yang relatif sukar larut dalam air dapat digunakan dapar pH tinggi (sampai 9). Umumnya media disolusi mempunyai pH antara 1,2 – 7,5.–Untuk media disolusi dengan pH diluar rentang tersebut, perlu ada justifikasi.

10. **Tanya** : Jika pH air dan dapar fosfat hampir sama (yaitu pH 6,8) , mengapa terjadi perbedaan kecepatan disolusi antara kedua media tersebut?

**Jawab** : Ada 2 hal yang dapat terjadi :

1. Komponen dapar dapat mempengaruhi kekuatan ion yang selanjutnya dapat mempengaruhi kelarutan obat
2. Air tidak memiliki kapasitas dapar sehingga untuk zat aktif yang bersifat asam atau basa dapat mempengaruhi pH media disolusi.

11. **Tanya** : Apa perbedaan antara *degassing* dan *deaerasi* (awaudara)?

**Jawab** : *Degassing* adalah suatu teknik dimana gas-gas yang terlarut dengan kelarutan tinggi dapat digantikan oleh gas dengan kelarutan rendah. Pada umumnya, helium dapat digunakan untuk menggantikan nitrogen dan oksigen dalam media cairan. Sementara itu *deaerasi* adalah metode dimana menghilangkan secara fisik gas-gas terlarut dari media.

#### 4.5 ALAT DISOLUSI

1. **Tanya** : Haruskah keranjang dan dayung tetap terpasang pada alat disolusi?

**Jawab** : Sejauh yang diketahui, tidak ada petunjuk atau pedoman yang menyatakan bahwa dayung atau keranjang harus tetap terpasang pada alat disolusi. Jika melakukan penggantian keranjang atau dayung, maka harus dilakukan kalibrasi mekanis.

2. **Tanya** : Untuk produk yang belum ada dalam monografi Farmakope Indonesia, berapakah kecepatan pengadukan yang sesuai untuk alat 1 dan 2?

**Jawab** : Pada prinsipnya kekuatan pengadukan yang ideal untuk uji disolusi *in vitro* mendekati kekuatan pengadukan (gerakan) yang terjadi

dalam saluran cerna. Dengan alat pengaduk tipe 1 dan 2 kekuatan pengadukan yang diberikan dapat bervariasi dari 25 – 150 rpm.

3. **Tanya** : Bagaimana prosedur yang sesuai untuk membersihkan labu disolusi?

**Jawab** : Pada prinsipnya membersihkan labu tergantung dari bahan atau material yang digunakan untuk membuat labu disolusi. Salah satu prosedur yang sesuai yaitu dengan mencuci menggunakan kain yang lembut dan sedikit detergen, bilas dengan air, kemudian dibilas dengan air suling dan etanol. Tergantung residu yang menempel pada dinding labu, jika perlu labu dibilas dengan etanol, larutan bersifat asam atau basa sebelum menggunakan detergen (kadang detergen tidak digunakan) dan menggunakan ultrasonik. Proses pencucian harus dilakukan dengan hati-hati agar bagian dalam labu tidak tergores, dengan demikian pemakaian zat atau alat yang abrasif harus dihindarkan. Perlu diperhatikan agar residu detergen tidak tertinggal dalam labu.

4. **Tanya** : Ditemukan perbedaan hasil disolusi saat digunakan labu disolusi yang terbuat dari kaca dan plastik. Prosedur apakah yang direkomendasikan untuk kasus ini?

**Jawab** : Pada prinsipnya labu disolusi yang digunakan harus *inert* (tidak menyerap, tidak bereaksi, tidak mengganggu zat yang diuji) dan transparan. Bila terjadi hal seperti itu, maka labu tersebut harus dikalibrasi (terhadap tablet kalibrator) dan diinvestigasi.

5. **Tanya** : Ada berapa macamkah alat uji disolusi yang digunakan menurut Suplemen II FI IV?  
**Jawab** : Pada Suplemen II FI IV ada 4 tipe alat uji disolusi yaitu alat 1(keranjang), alat 2 (dayung), alat 3 (Silinder kaca bolak-balik) dan alat 4 (Sel yang Dapat Dialiri)
6. **Tanya** : Kapan digunakan alat tipe 1 atau tipe 2?  
**Jawab** : Untuk keperluan pengujian mutu obat, tipe alat yang digunakan harus sesuai dengan yang tertera pada monografi. Alat tipe 1 pada umumnya digunakan untuk sediaan yang terapung atau dapat melekat pada tempat yang berbeda dalam labu disolusi. Perlu dilakukan verifikasi bahwa formulasi sediaan tidak menutup *mesh*/celah keranjang. Pada lampiran Uji Disolusi <1231>, ukuran mesh 0,36 – 0,44 mm. Ukuran lain dapat digunakan jika sudah dilakukan justifikasi dan validasi. Jika formulasi menutup celah keranjang, dapat digunakan dayung, tapi singker tetap diperlukan untuk menjaga agar sediaan tetap pada posisinya dibawah alat pengadukan. Alat tipe 2 dapat digunakan untuk kapsul, tablet, dan suspensi.
7. **Tanya** : Bagaimana menghitung jumlah pelepasan obat pada alat tipe 4?  
**Jawab** : Pada prinsipnya perhitungan jumlah pelepasan obat sama dengan perhitungan disolusi yaitu volume media dikalikan kadar obat yang sudah melarut dibagi kandungan obat yang tertera pada etiket dikalikan 100%.

Jika digunakan spektrofotometer UV *off line*, jumlah kumulatif zat terlarut dapat ditetapkan dengan menghitung kadar obat pada tiap waktu sampling dari keseluruhan interval waktu.

Jika digunakan spektrofotometer UV *on line*, serapan sampel diukur pada interval waktu regular, kadar dihitung, dan kecepatan disolusi ditentukan sebagai perkalian kadar dan laju alir. Kecepatan pelepasan pada tiap waktu sampling dapat dilaporkan, atau jumlah kumulatif obat yang larut dapat diukur untuk setiap interval waktu sampling. Jumlah kumulasi zat yang terlarut dapat dihitung dari kecepatan rata-rata disolusi pada awal dan akhir interval waktu. Penghitungan dapat dilakukan secara manual dengan *spread sheet*.

#### 4.6 VALIDASI METODE DISOLUSI

1. **Tanya** : Adakah pedoman tentang validasi metode disolusi?

**Jawab** : Ada. Pada lampiran Fiter dapat Prosedur disolusi: Pengembangan dan Validasi <1353> yang memberikan penjelasan parameter disolusi yang harus divalidasi dan cara melakukan validasi.

2. **Tanya** : Dapatkah uji parameter linieritas dalam validasi metode disolusi menggunakan alat gelas volumetrik selain labu disolusi?

**Jawab** : Pada prinsipnya untuk pembuatan larutan baku dalam uji parameter linieritas harus menggunakan alat gelas volumetrik yang sesuai. Perlu mempersiapkan paling sedikit lima larutan baku zat aktif dengan kadar bervariasi

mulai dari 20% lebih rendah sampai 20% lebih tinggi dari kadar yang dilepaskan pada profil disolusi. Jika zat aktif tidak larut sempurna dalam media disolusi, maka zat dapat dilarutkan terlebih dahulu dalam pelarut organik untuk meningkatkan kelarutan senyawa tersebut. Jumlah pelarut organik yang digunakan tidak lebih dari 5% volume akhir pengenceran pertama.

#### 4.7 PELAKSANAAN UJI DISOLUSI

1. **Tanya** : Berapakah nilai rentang kecepatan rotasi per menit pengaduk yang diperbolehkan?

**Jawab** : Nilai rentang rotasi per menit adalah  $\pm 4\%$  dari yang tercantum pada monografi. Contoh: Apabila pada monografi sediaan pada uji disolusi tercantum kecepatan rotasi per menit 100 rpm, maka rentang kecepatan rotasi yang diperbolehkan adalah antara 96 rpm sampai 104 rpm.

2. **Tanya** : Berapakah jarak yang diperbolehkan untuk batang pengaduk dari sumbunya?

**Jawab** : Batang pengaduk harus berada tepat ditengah-tengah labu disolusi sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal labu.

3. **Tanya** : Berapakah jarak antara bagian bawah batang pengaduk (dayung atau keranjang) dari dasar labu disolusi?

**Jawab** : Kecuali dinyatakan lain dalam monografi, jarak antara bagian bawah pengaduk (dayung /

keranjang) dan dasar labu media disolusi harus berada dalam batas toleransi  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ .

4. **Tanya** : Dimanakah posisi pengambilan sampel pada saat pengujian disolusi?

**Jawab** : Pengambilan sampel dilakukan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari keranjang berputar atau alat dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding labu disolusi.

5. **Tanya** : Apakah yang dilakukan bila diperkirakan cangkang kapsul mengganggu pada penetapan kadar zat aktif terlarut dalam media disolusi?

**Jawab** : Menggunakan metode analisis yang selektif yang tidak terganggu dengan cangkang kapsul.

6. **Tanya** : Faktor-faktor apa sajakah yang dapat mempengaruhi disolusi suatu sediaan tablet?

**Jawab** : Ada beberapa faktor yang mempengaruhi disolusi suatu sediaan, diantaranya: faktor teknologi pembuatan sediaan (gaya kompresi dan porositas, jenis mesin tablet yang digunakan, dan metode granulasi atau cetak langsung), faktor formulasi (jumlah dan jenis zat pengisi, zat pengikat, desintegran, lubrikan dan penyalut) dan sifat fisiko kimia zat aktif yang dipergunakan (ukuran partikel, kelarutan zat aktif, dan bentuk kristal).

7. **Tanya** : Faktor-faktor apa sajakah yang dapat menyebabkan hasil uji disolusi tidak memenuhi syarat?

**Jawab :** Kondisi uji disolusi yang dilakukan tidak sesuai dengan yang seharusnya antara lain pengadukan, pH, suhu dan gas yang terlarut dalam media disolusi. Dapat juga terjadi karena prosedur penetapan kadar yang tidak valid misalnya penggunaan penyaring yang dapat menyerap zat terlarut.

8. **Tanya :** Adakah ketentuan batasan waktu untuk pengambilan sampel pada uji disolusi?

**Jawab :** Waktu pengambilan sampel hanya dapat dilakukan pada waktu yang ditentukan sesuai monografi dengan toleransi  $\pm 2\%$ .

9. **Tanya :** Apakah selama melakukan pengujian disolusi labu media disolusi harus ditutup?

**Jawab :** Ya. Selama melakukan pengujian, labu media disolusi harus tertutup dengan baik, untuk menghindari penguapan yang dapat mempengaruhi hasil uji disolusi.

10. **Tanya :** Bagaimana cara mengurangi atau mencegah penguapan media disolusi dari labu selama uji disolusi dengan waktu yang lama?

**Jawab :** Dapat menggunakan penutup dari plastik yang biasanya satu paket dengan alat disolusi atau dapat menggunakan penutup dengan jenis yang sama seperti parafilm.

11. **Tanya :** Bagaimana seharusnya memasukkan tablet atau kapsul dalam alat disolusi?

**Jawab :** Jika digunakan alat tipe 1 (keranjang), tablet atau kapsul sebaiknya diletakkan di dalam keranjang kering. Sesudah itu keranjang yang

berisi tablet dimasukkan ke dalam labu. Setelah ketinggian keranjang tepat, pengadukan dimulai. Untuk alat tipe 2 (dayung), tablet atau kapsul dimasukkan ke dalam alat/labu disolusi yang berisi media disolusi dan dayung dalam keadaan diam. Pengadukan dimulai setelah tablet atau kapsul berada di dasar labu.

12. **Tanya** : Berapa ukuran porositas penyaring yang biasa digunakan dalam uji disolusi?

**Jawab** : Ukuran porositas penyaring antara 0,45  $\mu\text{m}$  dan 1  $\mu\text{m}$ . Tetapi jika filtrat berwarna keruh atau penyaring tersumbat, perlu dikaji lagi jenis penyaring dan ukuran porositas yang digunakan. Jika zat yang tersuspensi menyumbat penyaring utama, perlu dilakukan tahapan penyaringan menggunakan penyaring dengan porositas besar sampai kecil.

13. **Tanya** : Dapatkah menggunakan kertas penyaring atau kapas untuk menyaring larutan uji yang diambil dari labu disolusi?

**Jawab** : Tidak dapat. Kertas penyaring dan kapas bukan bahan penyaring yang sesuai untuk digunakan dalam uji disolusi. Penyaringan gravitasi biasanya jauh lebih lambat dibandingkan filtrasi dari siring melalui penyaring membran. Penyaringan gravitasi tidak disarankan karena penyaringan harus dilakukan sesegera mungkin untuk menghentikan proses disolusi zat aktif yang masih ada dalam bentuk partikulat. Penyaring seharusnya dapat menahan semua partikel yang tidak larut dalam media disolusi. Setiap penyaring harus dievaluasi terkait

gangguan serapan analit pada penyaring. Gangguan pada analisis zat terlarut dari penyaring harus diperhitungkan juga.

14. **Tanya** : Bagaimana prosedur untuk memvalidasi penyaring yang digunakan dalam uji disolusi?

**Jawab** : Dapat menggunakan larutan baku 100% atau larutan uji terlarut seperti menyiapkan larutan disolusi biasa dalam labu disolusi atau larutan uji yang dibuat dalam labu, aduk dengan pengaduk magnetik selama satu jam. Larutan disaring minimal tiga kali dengan penyaring yang sama. Jika menggunakan larutan baku, bandingkan respons larutan baku yang disaring dengan larutan baku yang tidak disaring. Jika menggunakan larutan uji, saring sebagian larutan uji yang terlarut dan bandingkan respons filtrat tersebut terhadap larutan uji yang telah disentrifus. Penyaring yang dapat diterima untuk digunakan, jika respons filtrat terletak pada rentang 98-102% dari respons larutan baku yang tidak disaring (kasus pertama) atau larutan uji yang disentrifus (kasus kedua). Jika filtrat tidak memenuhi syarat, evaluasi dapat diulangi dengan membuang sejumlah volume filtrat pertama. Berdasarkan kriteria penerimaan filtrat, volume filtrat yang dibuang dapat ditingkatkan. Jika volume pembuangan filtrat pertama tidak dapat ditentukan (penyerapan analit oleh kertas saring masih besar) direkomendasikan untuk mengubah jenis penyaring.

15. **Tanya** : Bagaimana melakukan sampling manual selama uji disolusi (terkait posisi sampling) ?

**Jawab** : Sampling manual harus dilakukan dengan dayung atau keranjang tetap bergerak. Sampel diambil dari daerah tengah antara permukaan media disolusi dan atas keranjang atau dayung tidak kurang dari 1 cm dari dinding labu. Disarankan untuk menggunakan siring volume besar dari kaca atau plastik dengan kanula bengkok dari baja berbentuk L. Alat ini memungkinkan pengambilan sampel pada titik sampling yang sesuai meski labu disolusi terletak di belakang. Harus dijamin bahwa penyaring dan siring yang digunakan tidak mempengaruhi analisis.

Waktu pengambilan sampel harus dilakukan dalam waktu yang ditetapkan dengan toleransi lebih kurang 2%. Untuk memenuhi waktu yang dipersyaratkan, sebaiknya memperhitungkan waktu saat mulai memasukkan kapsul atau tablet ke dalam labu disolusi sampai pengambilan dan penyaringan sampel, Sampel segera disaring, setelah diambil. Penyaring harus dievaluasi untuk mengetahui adsorpsi zat aktif dan kemungkinan peluruhan bahan penyaring yang dapat mempengaruhi analisis

16. **Tanya** : Untuk tablet lepas segera, berapakah waktu minimum yang diperlukan untuk melepaskan zat aktif sekitar 80% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam uji disolusi ?

**Jawab** : Secara umum waktu untuk mendapatkan nilai Q 80% (pada tablet lepas segera, obat yang mudah larut) adalah 30-45 menit. Waktu yang

diperlukan dapat bervariasi tergantung pada formulasi, karakteristik zat aktif (kelarutan, ukuran partikel dan bentuk kristal), sifat media disolusi, pembuatan, kondisi penyimpanan dan lama penyimpanan sediaan.

17. **Tanya** : Bolehkah menghentikan pengadukan saat pengambilan media disolusi pada waktu sampling, seperti yang tertera pada monografi?

**Jawab** : Tidak boleh menghentikan pengadukan ketika sampling khususnya pada uji disolusi dengan titik sampling lebih dari satu. Diharuskan untuk mengambil masing-masing sampel, tanpa menghentikan pengadukan, dari tempat yang sudah ditetapkan.

18. **Tanya** : Bagaimana seharusnya memasukkan tiap unit tablet atau kapsul ke dalam labu disolusi yang berisi media disolusi ?

**Jawab** : Untuk alat disolusi dengan satu motor penggerak. Untuk tipe 2 (dayung), masukkan unit pertama tablet atau kapsul ke dalam labu disolusi pertama, kemudian pengadukan dimulai. Dengan selang waktu tertentu (misal : 1 menit, sesuai dengan waktu yang dibutuhkan untuk sampling dan penyaringan saat sampling), masukkan unit tablet atau kapsul kedua sampai tablet atau kapsul masuk ke dalam media dalam posisi yang tepat dan disolusi dimulai. Tablet ketiga dan seterusnya dilakukan dengan cara yang sama. Untuk tipe 1 (keranjang) masukkan masing-masing unit tablet atau kapsul ke dalam keranjang, kemudian nyalakan motor dan turunkan

keranjang satu persatu secara bertahap dengan selang waktu tertentu (misal 1 menit).

Untuk alat disolusi yang dilengkapi dengan motor penggerak untuk tiap pengaduk, diperlakukan sama kecuali pengaturan waktu mulainya penggerakan motor bisa dilakukan secara individual.

19. **Tanya** : Pada pengujian kalibrasi, proses awaudara media disolusi dilakukan sesuai dengan prosedur yang dijelaskan pada dokumen yang menyertai tablet kalibrator. Bagaimana memindahkan media panas ke dalam labu disolusi? Dapatkah menggunakan gelas ukur atau labu tentukur?

**Jawab** : Menurut FI, volume media disolusi diukur pada suhu ruang. Untuk pemindahan media yang sudah dihangatkan, maka harus memperhitungkan berat jenis media pada suhu tersebut dan suhu ruang. Salah satu cara untuk menentukan perkiraan berat jenis adalah dengan menimbang media disolusi yang telah dimasukkan ke dalam labu tentukur 1 atau 2 L sampai tanda. Berat jenis adalah perbandingan dari berat media pada suhu ruang dengan jumlah volume dalam labu tentukur. Kalikan volume target (umumnya 900 ml) dengan perbandingan yang dinyatakan sebagai g per ml untuk mendapatkan berat media disolusi panas yang diperlukan. Pengukuran media disolusi yang sudah dihangatkan (suhu 37°C) dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu ditimbang atau diukur dengan labu tentukur yang sudah dikalibrasi untuk suhu media 37°C.

20. **Tanya** : Untuk pengambilan sampel berulang, apakah wajib mengganti media disolusi setelah sampling dilakukan? Bagaimana cara melakukan penggantinya? Apa akibatnya pada profil disolusi jika tidak mengganti media disolusi? Adakah koreksi perhitungan yang harus dilakukan?

**Jawab** : Untuk pengambilan sampel berulang, FI menyarankan bahwa volume sampel yang diambil harus diganti dengan media segar yang dipanaskan pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ . Jika hal ini dilakukan, perhitungan jumlah yang terlarut akan menggunakan volume nominal dan akan dihitung jumlah zat aktif yang terlarut dalam alikot sebelumnya. Penggantian volume media harus dilakukan hati-hati sehingga tidak mengganggu aliran dalam labu atau unit sediaan yang masih ada. Dalam keadaan tertentu, FI membolehkan pengujian dilanjutkan tanpa mengganti volume media jika dapat membuktikan bahwa penggantian media tidak diperlukan. Pada kasus ini perhitungan akan menunjukkan jumlah media yang ada sebenarnya pada saat sampling. Jumlah zat aktif terlarut yang diambil pada alikot sebelumnya harus tetap dimasukkan dalam perhitungan kumulatif jumlah zat aktif yang dilepaskan.

Kecepatan disolusi dari bentuk sediaan dapat dipengaruhi oleh energi yang terdapat pada media yang bergerak. Energi yang berasal dari alat sebaiknya tetap konstan, tetapi dengan berat media yang lebih ringan dan perbedaan

tinggi permukaan (permukaan media lebih rendah), ketersediaan energi akan berubah. Ketercampuran larutan juga akan berubah. Efek dari perubahan - perubahan ini harus dievaluasi.

21. **Tanya** : Bagaimana menentukan efek awaudara media disolusi terhadap hasil disolusi?

**Jawab** : Untuk mengetahui efek awaudara terhadap hasil disolusi, dilakukan profil disolusi pada sampel, yaitu membandingkan dengan menggunakan media yang tidak diawaudarakan dan media yang diawaudarakan dan tentukan efeknya terhadap profil disolusi. Sebagai tambahan dapat digunakan tablet kalibrator.

22. **Tanya** : Bagaimana memilih kondisi disolusi untuk sediaan yang mengandung lebih dari satu zat aktif?

**Jawab** : Pemilihan kondisi disolusi untuk sediaan yang mengandung lebih dari satu zat aktif, diterapkan pendekatan yang sama untuk sediaan yang mengandung hanya satu zat aktif (kondisi tenggelam, kecepatan pengadukan, toleransi, dll.). Pada beberapa kasus, semua kondisi disolusi sama untuk semua zat aktif, tetapi dengan toleransi yang berbeda untuk masing-masing zat aktif. Tergantung pada perbedaan dalam kelarutan zat aktif, mungkin perlu untuk mempunyai kondisi disolusi yang terpisah untuk masing-masing zat aktif.

23. **Tanya** : Apakah perlu untuk menimbang bobot tablet atau kapsul yang akan diuji disolusi? Bobot

tablet atau kapsul ini tidak perlu dalam perhitungan. Oleh karena itu dapatkah kita mengabaikan penimbangan bobot kapsul atau tablet untuk mempersingkat tahapan yang tidak berhubungan dengan uji disolusi?

**Jawab** : Tidak perlu ditimbang, karena bobot masing-masing tablet atau kapsul yang digunakan dalam uji disolusi tidak diperlukan dalam perhitungan. Tetapi penimbangan sampel sediaan memberikan tambahan informasi terkait dengan mutu produk. Harap dicatat, keseragaman sediaan adalah uji terpisah yang dipersyaratkan dalam FI berkaitan dengan variasi keseragaman sediaan.

24. **Tanya** : Dapatkah pengawet ditambahkan ke dalam tangas air alat disolusi?

**Jawab** : Dapat, beberapa pengawet anti algae dapat ditambahkan ke dalam tangas air, tetapi air harus selalu diganti secara berkala. Tangas air harus cukup jernih untuk melihat apa yang terjadi (gelembung, terdispersinya granul, hancur atau larutnya sediaan) dalam masing-masing labu disolusi.

25. **Tanya** : Dapatkah memodifikasi tahap penetapan kadar uji disolusi, dengan tetap menjaga kondisi disolusi tetap sama (alat, kecepatan, media, dll.)?

**Jawab** : Dapat, sesuai pada ketentuan umum FI tertera "Metode dan/atau prosedur lain dapat digunakan jika lebih unggul dalam ketepatan, kepekaan, presisi, selektifitas, atau penyesuaian terhadap otomatisasi atau

penyederhanaan data menggunakan komputer, atau dalam keadaan khusus. Prosedur dan metode lain harus divalidasi sesuai *Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>* dan harus dapat dibuktikan dengan memberikan validitas yang setara atau lebih baik”.

26. **Tanya** : Apakah penetapan kadar pada uji disolusi harus menunjukkan kestabilan produk?

**Jawab** : Sebagian besar Badan Pengawas hanya mempersyaratkan penetapan kadar untuk menunjukkan stabilitas produk. Stabilitas obat dalam uji disolusi harus dievaluasi sebagai bagian dari metode validasi. Hasil dari pemeriksaan stabilitas larutan dapat menunjukkan apakah pengujian harus terlindung dari cahaya atau harus dilakukan pada rentang waktu tertentu. Sebagian besar teknik analisis yang digunakan untuk pengawasan mutu uji disolusi lebih menekankan pada kecepatan pengerjaan daripada kemampuan untuk membedakan peruraian (contoh UV daripada KCKT). Pada beberapa kasus, sifat media disolusi menyebabkan stabilitas obat terganggu.

27. **Tanya** : Selama uji tablet lepas lambat, apa dasar yang digunakan dalam menghitung jumlah obat yang dilepaskan? Apakah berdasarkan hasil penetapan kadar yang diperoleh pada titik waktu evaluasi atau berdasarkan kandungan yang tertera pada etiket?

**Jawab** : Semua hasil uji disolusi dihitung berdasarkan pada jumlah yang tertera pada etiket produk dan bukan berdasarkan hasil penetapan kadar.

28. **Tanya** : Apa itu *sink condition*? Bagaimana hal ini dilakukan pada tablet atau gabungan sampel (*pooled samples*)? Apakah penting kondisi tenggelam dalam mengembangkan uji disolusi?

**Jawab** : *Sink condition* digambarkan sebagai sistem disolusi yang cukup encer sehingga proses disolusi tidak terhambat oleh larutan mendekati jenuh oleh senyawa yang dimaksud. *Sink condition* mempengaruhi pelepasan zat aktif tetapi tidak mempengaruhi kondisi larutan pada saat sampling. Oleh karena itu tidak perlu perhatian khusus untuk gabungan sampel. Hanya dibutuhkan pengukuran fisika, yaitu pengukuran kelarutan pada suhu pengujian. Jika kelarutan sudah diketahui, volume media atau kesesuaian metode dapat ditentukan. Biasanya *Sink condition* dapat terjadi, jika produk yang diuji memberikan kadar 100% pada kekuatan tertinggi produk tidak lebih dari 1/3 dari larutan jenuh.

29. **Tanya** : Jika uji penetapan kadar hasil disolusi dengan metode spektrofotometri UV, haruskah dihindari penggunaan pepsin dalam menyiapkan cairan gastrik tersimulasi, karena pepsin dapat menghasilkan latar belakang yang tinggi pada UV? Apakah masalah ini dapat dihindari dengan menggunakan KCKT dengan detektor UV?

**Jawab** : Jika pada monografi dinyatakan penambahan pepsin pada media disolusi untuk produk tersebut, maka pepsin tidak boleh dihilangkan karena akan mempengaruhi hasil uji disolusi. Pepsin mengandung residu asam amino aromatik yang memberikan serapan UV. Meskipun pepsin memberikan serapan, hal ini tidak akan mengganggu penetapan kadar karena serapan enzim dalam sampel dan dalam blangko sama, sehingga serapan analit dapat diukur. Akan lebih baik jika penetapan kadar dilakukan menggunakan KCKT dengan detektor UV.

30. **Tanya** : Jika monografi FI menyebutkan metode spektrofotometri untuk penetapan kadar hasil uji disolusi, dapatkah metode tersebut diganti menjadi KCKT?

**Jawab** : Dapat, sesuai pada Ketentuan Umum FI tertera “Metode dan/atau prosedur lain dapat digunakan jika lebih unggul dalam ketepatan, kepekaan, presisi, selektifitas, atau penyesuaian terhadap otomatisasi atau penyederhanaan data menggunakan komputer, atau dalam keadaan khusus. Prosedur dan metode lain harus divalidasi sesuai *Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>* dan harus dapat dibuktikan memberikan validitas yang setara atau lebih baik”.

31. **Tanya** : Apakah ada pedoman atau standar terkait dengan penggunaan blangko (media disolusi pada labu disolusi ke-7) pada masing-masing uji disolusi?

**Jawab** : Sejauh ini tidak ada pedoman atau prosedur standar. Labu ke tujuh digunakan sebagai kontrol media, labu dan prosedur pembersihan. Prinsip kimia analitik yang baik harus diterapkan dalam memutuskan pendekatan ini.

32. **Tanya** : Apakah prosedur lain dapat diterima untuk awaudara media disolusi, selain yang dijelaskan dalam Farmakope Indonesia?

**Jawab** : Dapat. Dalam Lampiran Uji Disolusi <1231>, bagian Media disolusi ada catatan yang menyebutkan “gas terlarut dapat membentuk gelembung yang dapat merubah hasil pengujian”. Oleh karena itu gas terlarut harus dihilangkan terlebih dahulu sebelum pengujian dimulai. Salah satu metode awaudara sebagai berikut: Panaskan media, sambil diaduk perlahan hingga  $41^{\circ}\text{C}$ , segera saring menggunakan vakum dengan penyaring berporositas  $0,45\ \mu\text{m}$  atau kurang, dengan pengadukan yang kuat, dan pengadukan yang terus menerus sambil divakum selama lebih kurang 5 menit. Cara awaudara lain, yang sudah divalidasi dalam menghilangkan gas terlarut, dapat digunakan seperti sonikasi, pendidihan, dan penghisapan.

33. **Tanya** : Ketika melakukan uji disolusi untuk sediaan lepas tunda, bagaimana mengganti media dari tahap asam dan tahap dapar?

**Jawab** : Hal ini dapat dilihat pada lampiran Uji Disolusi <1231>. Suhu media disolusi harus sesuai yaitu  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Ada dua cara yang bisa dilakukan untuk mengganti media dari satu tahap ke

tahap lain : (1) dapat menggunakan 750 ml media asam dan setelah pengambilan sampel tahap asam, tambahkan 250 ml dapar yang sesuai untuk menaikkan pH menjadi 6,8 dan (2) dapat dengan cara mengeluarkan media asam dan menggantinya dengan media dapar pH 6,8

34. **Tanya** : Apakah boleh pada saat sampling dalam uji disolusi meningkatkan kecepatan dayung menjadi 250 rpm selama beberapa detik untuk memperoleh homogenitas yang lebih baik?

**Jawab** : Tidak boleh. Kecepatan dayung atau keranjang harus tetap konstan selama proses disolusi. Lampiran Uji Disolusi <1231> menyatakan “Suatu alat pengatur kecepatan digunakan sehingga memungkinkan untuk memilih kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas  $\pm 4\%$ ”. Hal yang perlu diperhatikan, kecepatan yang sangat tinggi dapat mempengaruhi uji disolusi, disamping itu kekuatan pembeda uji dapat hilang pada kecepatan yang sangat tinggi. Tujuan uji disolusi untuk menentukan kecepatan pelepasan obat pada kondisi terkendali. Hal ini bukan seperti penetapan kadar kandungan zat aktif dimana perolehan kembali zat aktif dari sediaan seluruhnya merupakan tujuan utama.

35. **Tanya** : Ketika melakukan uji profil disolusi, apakah ada justifikasi saat memperoleh hasil lebih rendah pada waktu sampling berikutnya?

**Jawab** : Kemungkinan yang terjadi adalah: (1) rumus perhitungan sudah tidak sesuai untuk sampling

berikutnya, perlu dilakukan koreksi dengan memperhitungkan jumlah media yang diambil dan digantikan dan jumlah analit yang terbuang; (2) zat aktif mungkin tidak stabil dalam media disolusi dan terurai selama uji, (3) adanya variasi hasil penetapan kadar pada keadaan jenuh.

36. **Tanya** : Beberapa alat disolusi dipasang 8 labu disolusi. Apakah bisa melakukan uji disolusi pada jenis alat ini dengan menggabungkan beberapa bets sediaan? Sebagai contoh, 6 labu digunakan untuk bets pertama dan 2 labu lainnya untuk bets kedua?

**Jawab** : Bisa, tapi tidak disarankan karena tidak ada keuntungannya. Apapun prosedur yang dilakukan, harus divalidasi dan ada protap/SOP.

37. **Tanya** : Ketika menggunakan *autosampler* dalam uji disolusi, apakah perlu untuk mengkondisikan penyaring sebelum mengambil sampel? Apakah perlu membasahi penyaring sebelum sampling?

**Jawab** : Perlu. Bahan penyaring yang dibasahi dengan media disolusi bertujuan untuk mengkondisikan aliran media dalam sampling atau untuk menghilangkan interferensi akibat adsorpsi analit pada penyaring. Umumnya, *autosampler* diprogram untuk membuang bagian pertama, atau jika sampel dimasukkan ke dalam sel alir UV-Vis, harus ada jeda waktu sampai interferensi penyaring hilang sebelum dilakukan pengukuran serapan. Jika aliran media melalui penyaring bermasalah, penyaring dapat dikondisikan sebelum menempatkannya pada

kanula sampling. Jika hal ini sudah dilakukan dan penyaring dibasahi dengan media pada periode uji, seharusnya tidak terjadi masalah akibat interaksi fisik. Perlu diingat, untuk menggunakan penyaring dengan jenis yang sama dengan pengembangan metode dan validasi.

38. **Tanya** : Bagaimana prosedur yang benar untuk penggunaan pepsin dalam uji disolusi, pada formulasi yang mengandung gelatin (terutama disolusi untuk kapsul gelatin keras)?

**Jawab** : Gelatin dengan senyawa tertentu atau karena pengaruh lingkungan dapat membentuk *cross linking*, yang dalam waktu tertentu dapat menjadi tidak larut dalam pelarut, sehingga akan memperlambat kecepatan pelepasan *in vitro*. Untuk mengatasi masalah ini, khususnya untuk uji disolusi sediaan dengan cangkang kapsul gelatin keras, dapat ditambahkan enzim proteolitik ke dalam media disolusi. Jenis dan jumlah enzim proteolitik yang digunakan dapat ditemukan lebih lengkap pada lampiran Uji Disolusi <1231>. Jika media disolusi yang digunakan air atau media dengan pH kurang dari 6,8, maka dapat ditambahkan sejumlah pepsin hingga aktivitas akhir tidak lebih dari 750.000 unit FI per 1000 ml. Perlu diperhatikan, harus digunakan pepsin yang dimurnikan dengan aktivitas tinggi per mg. Spesifikasi untuk pepsin yang dimurnikan ini dapat dilihat pada Pereaksi, Indikator dan Larutan dalam FI. Aktivitas enzim perlu ditetapkan sebelum digunakan. Untuk media dengan pH 6,8 atau

lebih besar, dapat ditambahkan pankreatin hingga aktivitas protease tidak lebih dari 1750 unit FI per 1000 ml. Pankretin yang digunakan harus memenuhi syarat monografi pankreatin Farmakope Indonesia (FI).

39. **Tanya** : Pada saat menggunakan gabungan sampel (*pooled sampling*), apakah prosedur ini (*pooled sampling*) dapat digunakan untuk pelepasan obat? Apakah prosedur ini dapat digunakan pada uji stabilitas? Kapan menggunakan gabungan sampel?

**Jawab** : Tidak disarankan untuk menggunakan gabungan sampel pada uji pelepasan obat dan uji stabilitas. Konsep gabungan sampel dalam uji disolusi dikembangkan beberapa tahun yang lalu untuk mengurangi jumlah analisis kuantitatif yang dilaksanakan selama uji disolusi. Sediaan yang dapat menggunakan konsep gabungan sampel mempunyai beberapa persyaratan yang harus dipenuhi: (1) merupakan sediaan lepas segera; (2) zat aktif tidak boleh memiliki masalah bioavailabilitas; (3) obat tidak mempunyai indeks terapi sempit; (4) mempunyai sejarah disolusi yang lengkap. Berdasarkan ke empat persyaratan ini, terdapat beberapa monografi FI yang memperbolehkan menggunakan gabungan sampel. Gabungan sampel tidak boleh dilakukan kecuali tertera pada monografi. Variabilitas dalam kinerja disolusi dapat dipengaruhi usia sediaan. Gabungan sampel cenderung menutupi variabilitas tersebut.

40. **Tanya** : Apakah yang menyebabkan tablet/kapsul terapung selama uji disolusi menggunakan keranjang?

**Jawab** : Salah satu penyebab yang mungkin adalah keberadaan gelembung udara yang terperangkap di tengah cakram. Lubang ventilasi dalam cakram alat keranjang ditempatkan hanya pada satu sisi dan udara yang terperangkap tidak dapat keluar. Untuk mengatasi agar tablet/kapsul tidak terapung, dengan cara keranjang diturunkan secara pelan-pelan ke dalam media disolusi sampai ketinggian yang telah ditentukan. Penyebab lain adalah interaksi permukaan media pada permukaan datar tablet/kapsul. Ketika alat diturunkan tablet/kapsul akan naik ke bagian atas keranjang dan berada di atas selama beberapa menit sebelum bagian atas tablet/kapsul terbasahi yang membuat tablet/kapsul turun ke bagian bawah keranjang. Tablet/kapsul yang terapung seringkali dikaitkan dengan hasil disolusi yang menyimpang. Dokumentasi pengamatan sifat sampel selama uji sangat penting.

41. **Tanya** : Sesuai dengan ketentuan umum, hasil uji tidak dibulatkan sampai penghitungan akhir untuk pelaporan hasil. Tabel kriteria penerimaan dalam uji disolusi <1231> mempunyai kriteria untuk beberapa tahap seperti S1, S2 atau L1, L2 atau L3. Nilai disolusi diperoleh dari setiap unit sediaan yang diuji. Ketika menghitung rata-rata L2 atau L3, apakah nilai rata-rata dihitung dari semua hasil individual (NB: masing-masing

hasil individual sudah dibulatkan) atau dari hasil individual yang tidak dibulatkan?

**Jawab** : Lihat ketentuan umum sebagai pedoman untuk pembulatan. Untuk batas yang tertera pada lampiran Uji Disolusi <1231>, terdapat beberapa nilai batas yang merupakan kriteria penerimaan untuk setiap tahap. 4. Untuk setiap tahap pada tabel, tiap nilai individual perlu dibandingkan dengan nilai bulat yang diberikan pada tahapan tersebut, sehingga nilai individual yang dibandingkan adalah nilai yang dibulatkan untuk perbandingan tersebut. Ketika nilai rata-rata dibutuhkan, data awal yang tidak dibulatkan digunakan untuk menghitung rata-rata, kemudian hasil akhir rata-rata dibulatkan sesuai dengan batas yang tertera.

42. **Tanya** : Apakah ada pedoman tentang volume media disolusi yang diambil saat melakukan uji disolusi?

**Jawab** : Tidak ada pedoman yang menjelaskan berapa volume media disolusi yang diambil saat melakukan sampling pada waktu tertentu. Volume ini dipilih berdasarkan kasus per kasus tergantung pada jenis penyaring yang digunakan dan pada prosedur analisis penetapan kadar pada uji disolusi yang digunakan untuk menghitung jumlah zat aktif yang terlarut. Efek banyaknya sampel pada jumlah volume uji dan keputusan untuk menggantikan volume yang diambil tergantung kasus per kasus.

43. **Tanya** : Pada sediaan kapsul gelatin berisi pelet salut enterik, dapatkah melakukan uji disolusi hanya dengan pelet-pelet saja?

**Jawab** : Tidak dapat. Disolusi pelet salut enterik mungkin memberikan informasi yang berguna selama produksi. Akan tetapi, disolusi cangkang kapsul gelatin akan mempengaruhi kinerja *in vivo* sediaan, sehingga disolusi satu (1) unit sediaan yang utuh penting untuk penilaian produk yang akan diedarkan.

44. **Tanya** : Apakah perlu melakukan uji waktu hancur untuk sediaan lepas lambat jika sudah dilakukan uji disolusi? Jika perlu melakukan uji waktu hancur, bagaimanakah mengevaluasinya?

**Jawab** : Tidak perlu. Umumnya jika sudah dilakukan uji disolusi, uji waktu hancur tidak diperlukan (*redundant*), apalagi untuk sediaan lepas lambat yang waktu hancurnya lambat dan tidak perlu hancur. Waktu hancur merupakan bagian kinetik dari disolusi suatu sediaan. Hanya untuk tablet yang harus hancur dalam mulut umumnya membutuhkan uji waktu hancur dan disolusi. Hampir semua tablet yang hancur dalam mulut, zat aktif dilapisi untuk menutupi rasa yang tidak enak. Waktu hancur menunjukkan produk tersebut cepat hancur, sementara disolusi mengkonfirmasi pelepasan obat dari sediaan.

45. **Tanya** : Pada saat mengevaluasi satu betas tablet untuk uji disolusi (Q tidak kurang dari 60%) dan keseragaman sediaan, diperoleh hasil uji disolusi lebih kurang 85-96% dan hasil uji

keseragaman sediaan lebih kurang 98-102%. Mengapa hasil yang diperoleh pada uji disolusi lebih rendah?

**Jawab** : Uji untuk disolusi dan keseragaman sediaan mengevaluasi sifat yang berbeda dari sediaan. Disolusi mengukur jumlah zat aktif yang terlarut pada kondisi terkendali pada rentang waktu tertentu. Keseragaman sediaan menghitung jumlah zat aktif dalam setiap unit sediaan. Tiap uji ini dilakukan dengan cara berbeda. Pada uji disolusi, kondisi uji (komposisi media, alat, kecepatan pengadukan, waktu sampling, dll.) dipilih untuk memberikan hasil yang membedakan. Tujuannya adalah agar hasil uji menunjukkan perbedaan pada kecepatan disolusi jika terdapat penyimpangan (karakteristik zat aktif, proses produksi, dll). Proses disolusi membutuhkan waktu dan penetapan jumlah yang terlarut tidak harus 100%, tetapi uji keseragaman sediaan dikembangkan untuk menghitung kandungan zat aktif yang terdapat dalam setiap unit sediaan. Hal ini dapat diperoleh dengan prosedur ekstraksi yang efektif. Hasil yang diperoleh dari disolusi dan keseragaman sediaan tidak bisa dibandingkan, karena uji ini mengukur parameter yang berbeda dari sediaan.

Prosedur disolusi dapat dimodifikasi untuk menghasilkan sampel yang dapat digunakan untuk mengevaluasi keseragaman sediaan. Biasanya hal ini dilakukan setelah mengumpulkan sampel yang sesuai sampai pada titik terakhir profil disolusi ketika

kecepatan rotasi alat dinaikkan sampai 150 rpm selama 30-60 menit, yang menghasilkan ekstraksi obat yang tersisa pada unit sediaan.

46. **Tanya** : Berapakah batas atas untuk waktu dan jumlah obat yang terlarut pada tablet cepat larut (*fast dissolving tablets*)?

**Jawab** : Saat ini belum ada aturan khusus laju disolusi untuk tablet cepat larut.

47. **Tanya** : Jika diharuskan untuk melakukan uji disolusi tahap S3, apakah harus melakukan uji pada alat yang mempunyai 12 labu atau bisakah melakukan dua kali uji pada alat yang mempunyai 6 labu?

**Jawab** : Lampiran Uji Disolusi <1231> tidak menjelaskan secara spesifik bagaimana melakukan uji. Pada tahap S3 diperlukan tambahan 12 unit sediaan. Hasil ini dapat diperoleh dengan 12 labu jika tersedia di laboratorium, atau dapat diperoleh dengan 2 kali uji pada alat dengan 6-8 labu.

48. **Tanya** : Toleransi apakah yang masih bisa diterima antara hasil yang diperoleh antara sampling manual dan otomatis?

**Jawab** : Saat ini belum ada toleransi resmi untuk variabilitas akibat sampling manual dan otomatis.

49. **Tanya** : Apakah ada syarat spesifik yang menyatakan bahwa uji disolusi harus dilakukan dengan kapsul utuh jika sediaan tersebut kapsul?

**Jawab** : Instruksi dalam Uji Disolusi <1231>, alat 1 dan 2 sediaan lepas segera menyatakan untuk menempatkan 1 unit sediaan dalam alat. Jika sediaan dimaksudkan untuk dimakan oleh pasien adalah kapsul utuh, maka uji disolusi harus dilakukan dengan memasukkan kapsul utuh ke dalam alat. Jika etiket sediaan merekomendasikan agar pasien membuka kapsul dan melarutkan isinya dalam sejumlah cairan atau mencampurkan dalam makanan tertentu, maka uji disolusi harus dilakukan dengan cara yang sedekat mungkin seperti yang dilakukan pasien terhadap sediaan tersebut.

50. **Tanya** : Apakah alasan menghitung jumlah zat aktif yang dilepaskan pada titik *isosbestik* dan tidak pada panjang gelombang serapan maksimum?

**Jawab** : Titik *isosbestik* adalah panjang gelombang dimana dua atau lebih zat kimia dengan kadar tertentu mempunyai serapan yang sama. Ketika menggunakan spektra absorpsi dua zat pada kadar ekuivalen (molar), titik isosbestik berhubungan dengan panjang gelombang dimana spektra ini bersilangan. Isosbestik berguna dalam menghitung pelepasan zat aktif ketika obat mengalami penguraian seperti asetosal yang terhidrolisis menjadi asam salisilat.

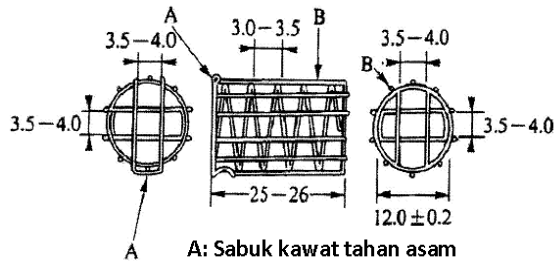
51. **Tanya** : Dalam menganalisis sediaan lepas lambat menggunakan kriteria yang terdapat pada lampiran Uji Disolusi <1231>, prosedur menyebutkan untuk sampling pada 3 titik, jam

ke-1, 4, dan 8. Untuk 6 tablet pertama yang diuji, hasil uji memenuhi kriteria yang terdapat pada tabel penerimaan 2 untuk titik sampling 1 dan 8. Tetapi tidak memenuhi syarat untuk titik sampling pada jam ke-4. Ketika mengulangi uji untuk 6 tablet, hasil uji memenuhi syarat untuk setiap titik sampling. Apakah produk tersebut dapat menggunakan kriteria pada L1 untuk beberapa titik dan pada L2 untuk titik lainnya?

**Jawab** : Tidak bisa melakukan interpretasi seperti itu. Kinerja sediaan diukur untuk semua titik sampling. Interpretasi pada lampiran, instruksinya adalah melanjutkan pengujian sampai tiga tahap, kecuali hasil uji memenuhi L1 atau L2. Pada kasus ini, hasil uji tidak memenuhi syarat L1 (6 unit sediaan) dan dilanjutkan ke tahap L2 (6 tambahan unit sediaan, total sediaan 12). Prosedur menyebutkan untuk melakukan sampling pada setiap titik. Setelah memperoleh hasil pada semua titik sampling, bandingkan dengan tabel penerimaan untuk tahap L2.

52. **Tanya** : Dapatkah singker digunakan untuk tablet, ataukah singker hanya untuk kapsul?

**Jawab** : Dapat. Lihat lampiran Uji Disolusi <1231> alat tipe 2, dayung. Singker dapat digunakan untuk sediaan yang terapung dalam media disolusi. Lampiran tersebut menyatakan bahwa sediaan dapat dimasukkan ke dalam kawat heliks kecil tidak reaktif (*inert*) untuk menjaga sediaan tetap pada dasar labu. Alat singker lain terdapat pada gambar dalam lampiran tersebut.



A: Sabuk kawat tahan asam

B: Kawat penyangga tahan asam

Gambar 5. Singker

Singker tervalidasi lainnya dapat digunakan. Pada lampiran Prosedur disolusi: Pengembangan dan Validasi <1353> memberikan gambaran yang lebih jelas tentang bagaimana membuat kawat singker heliks.

## 4.8 BENTUK SEDIAAN

### 4.8.1 Suspensi

1. **Tanya** : Parameter manakah yang paling kritis untuk uji disolusi suspensi?

**Jawab** : Proses uji disolusi untuk suspensi mirip dengan tablet dengan perbedaan terletak pada tidak adanya tahap disintegrasi/disagregasi. Untuk sediaan suspensi tahap yang paling kritis adalah cara memasukkan sampel. Pengembangan uji disolusi untuk suspensi harus meliputi evaluasi yang cermat pada tempat dimana sampel

dimasukkan. Jika sampel langsung dimasukkan ke dalam media mungkin tidak terjadi dispersi yang homogen di seluruh media. Pada beberapa kasus, sampel dapat didispersikan di dasar labu disolusi dengan jarum suntik atau pipet.

2. **Tanya :** Bagaimana pengembangan uji disolusi untuk suspensi oral?

**Jawab :** Alat yang digunakan adalah alat tipe 2, dayung, namun beberapa industri yang telah mengembangkan metoda disolusi untuk suspensi oral menggunakan alat tipe 4. Untuk alat tipe 2, sebagian besar menggunakan kecepatan rotasi antara 25 – 50 rpm. Kecepatan rotasi lain dapat digunakan tetapi harus diberikan justifikasi. Komponen media yang digunakan sama dengan media untuk tablet atau kapsul. Langkah yang paling penting dalam uji disolusi suspensi adalah memasukkan sampel ke dalam labu disolusi. Sampel harus dimasukkan ke dalam media hingga terdispersi dengan cepat dan homogen. Pada umumnya, jumlah sampel yang dimasukkan setara dengan satu unit sediaan. Untuk menghindari penggunaan surfaktan, dapat digunakan jumlah sampel yang lebih kecil. Penempatan sampel tergantung pada bobot jenis dan viskositas sampel. Pada alat tipe 2, dayung, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, sampel dapat ditempatkan dimana saja dalam labu, di bagian atas media disolusi, pada bagian tengah atau dasar labu, di bawah dayung atau di posisi manapun dalam labu. Alat 4 telah digunakan untuk suspensi oral baik

dengan variasi pada butiran kaca untuk dua jenis sel resmi yang digunakan atau sel alternatif.

3. **Tanya** : Berapa jumlah sampel yang digunakan pada uji disolusi sediaan suspensi oral untuk penggunaan berulang atau dosis tunggal?

**Jawab** : Pada lampiran FI tidak dijelaskan jumlah kemasan suspensi, serbuk atau granul yang diperlukan untuk uji disolusi. Rekomendasinya adalah sampel yang digunakan setara dengan satu dosis penggunaan atau jumlah seperti yang tertera pada masing-masing monografi. Produk harus direkonstitusi seperti yang tertera pada etiket. Jika produk mempunyai dosis yang berbeda (sesuai umur atau berat badan), pengembangan uji disolusi harus berdasarkan dosis tertinggi (dosis dewasa).

#### **4.8.2 Tablet Hancur Di Mulut (*Orally Disintegrating Tablets*)**

1. **Tanya** : Dapatkah 2 tablet hancur dimulut yang mempunyai kadar zat aktif yang sama tetapi dari dua industri yang berbeda, memiliki profil disolusi yang berbeda pada media yang sama?

**Jawab** : Dua tablet hancur di mulut yang mengandung zat aktif dengan kadar sama dari dua industri yang berbeda dapat memiliki profil disolusi yang berbeda pada media yang sama. Hal ini terutama karena prosedur penyalutan yang digunakan. Sebagian besar zat aktif dalam tablet hancur di mulut memiliki rasa yang tidak enak. Untuk mengatasi hal ini partikel obat atau zat tambahan mungkin disalut. Komponen penyalut, prosedur penyalutan, atau metode granulasi yang berbeda akan mempengaruhi profil disolusi tablet. Selain

itu kedua bahan baku zat aktif yang digunakan pada masing-masing produk tersebut bisa memiliki ukuran partikel dan bentuk kristal yang berbeda yang dapat mempengaruhi laju disolusinya.

2. **Tanya :** Saat dilakukan uji disolusi tablet hancur di mulut diperoleh hasil yang bervariasi karena tablet terapung. Dalam hal ini singker tidak dapat digunakan karena tablet sangat rapuh. Bagaimana cara untuk mengatasi atau meminimalisasi hal ini?

**Jawab :** Ada berbagai alternatif yang dapat dicoba.

1. Menggunakan alat tipe 1 (keranjang).
2. Menggunakan alternatif singker yang digunakan untuk uji disolusi tablet lepas lambat nifedipin seperti pada monografi Suplemen 3 FI IV
3. Menggunakan alat keranjang yang digunakan untuk uji disolusi tablet lepas lambat felodipin seperti pada monografi USP.

3. **Tanya :** Dapatkah tablet hancur di mulut diklasifikasikan sebagai tablet kunyah? Dapatkah prosedur disolusi yang sama diterapkan pada kedua sediaan tersebut?

**Jawab :** Tablet hancur di mulut dan tablet kunyah diformulasikan dalam cara yang berbeda dan memiliki kinerja yang berbeda. Tablet hancur di mulut dirancang untuk terdisintegrasi secara cepat dalam kondisi ada air. Disintegrasi yang cepat merupakan karakteristik khusus dari sediaan ini, untuk itu diperlukan uji waktu hancur. Biasanya zat aktif ini mempunyai rasa yang tidak enak, untuk mengatasi hal tersebut dilakukan

penyalutan. Pelepasan zat aktif yang disalut harus diuji, dengan demikian diperlukan uji disolusi untuk sediaan ini.

Tablet kunyah memerlukan partisipasi aktif dari pasien, yaitu dengan mengunyah dan menelan. Tidak ada jaminan pasien mengikuti instruksi seluruhnya. Dengan demikian, untuk sediaan ini juga diperlukan uji disolusi. Saat ini uji disolusi untuk kedua sediaan tersebut mengikuti uji disolusi untuk tablet biasa.

#### 4.8.3 Tablet Kunyah

1. **Tanya** : Apakah perbedaan kondisi disolusi untuk tablet kunyah?

**Jawab** : Pada dasarnya uji disolusi untuk tablet kunyah sama dengan tablet biasa. Karena adanya sifat non disintegrasi untuk sediaan ini, biasanya diperlukan beberapa perubahan kondisi pengujian seperti meningkatkan laju pengadukan atau lamanya pengujian.

#### 4.8.4 Tablet Efervesen

1. **Tanya** : Media disolusi manakah yang sesuai untuk tablet dapar atau tablet efervesen?

**Jawab** : Kriteria pemilihan media disolusi untuk tablet dapar atau tablet efervesen sama dengan tablet biasa. Kondisi sifat fisika kimia zat aktif (kelarutan, pKa atau pKb) harus dipertimbangkan: kemungkinan karena sifat produk ini, perlu menggunakan media dapar. Kapasitas dapar dan kekuatan ion dalam media untuk sediaan yang diuji harus diverifikasi.

#### 4.8.5 Obat Kombinasi Tetap

1. **Tanya** : Apakah uji disolusi penting untuk obat kombinasi tetap? Bagaimana pengembangan uji disolusinya?

**Jawab** : Uji disolusi diperlukan untuk obat kombinasi tetap dan dikembangkan dengan cara yang sama seperti produk yang mengandung hanya satu zat aktif. Lihat Lampiran Prosedur disolusi: Pengembangan dan Validasi <1352>. Beberapa kondisi disolusi (media, alat, rotasi dll) dan toleransi uji disolusi sesuai untuk masing-masing zat aktif dalam sediaan. Ada beberapa kasus dimana diperlukan kondisi atau toleransi uji yang berbeda, tergantung pada sifat fisika kimia obat. Uji disolusi untuk beberapa obat kombinasi tetap tertera pada monografi, contoh : Tablet Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamida dan Etambutol Hidroklorida

#### 4.9 UJI DISOLUSI DALAM PENGEMBANGAN PRODUK

1. **Tanya** : Selama mengembangkan formulasi obat, diperoleh persentase zat aktif yang dilepaskan sangat tinggi yaitu diatas 100%, apakah penyebab hal ini?

**Jawab** : Ada beberapa kemungkinan hasil uji disolusi di atas 100% dari jumlah yang tertera pada etiket.

1. Adanya interferensi dari eksipien. Pada penetapan kadar hasil uji disolusi, harus dievaluasi pengaruh eksipien atau komponen media disolusi. Evaluasi dengan melakukan uji disolusi menggunakan plasebo dan melakukan penetapan kadar pada hasil uji disolusi untuk memverifikasi bahwa komponen

dalam formulasi tidak mempengaruhi penetapan kadar zat aktif terlarut.

2. Adanya interferensi dari alat sampling dan penyaring.
3. Porositas penyaring yang tidak memadai sehingga perlu verifikasi kesesuaian tipe penyaring yang digunakan. Penyaring harus mempunyai porositas yang dapat menahan partikel tersuspensi dalam media untuk mencegah penambahan respons atau serapan yang menyebabkan kadar obat lebih besar. Hampir sebagian besar ukuran penyaring yang digunakan antara  $0,45\ \mu\text{m}$  dan  $1\ \mu\text{m}$ , tetapi karena karakteristik dari formulasi maka penting untuk menggunakan penyaring dengan porositas yang lebih kecil.

2. **Tanya** : Terdapat beberapa jenis singker yang tersedia. Bagaimana menentukan jenis disain singker yang digunakan?

**Jawab** : Jenis singker yang digunakan perlu dievaluasi dengan hati-hati, karena dapat memberi pengaruh besar terhadap pelepasan obat dari sediaan. Singker dapat mempengaruhi kecepatan disolusi dengan cara membatasi disolusi dengan membentuk penghalang atau memberikan pengadukan tambahan di lingkungan sediaan obat. Singker dapat menyelubungi cangkang kapsul, sehingga memperlama disolusinya. Hal ini dapat juga terjadi pada disolusi isi kapsul, karena singker dapat mencegah kontak antara sediaan obat dengan media. Ketika membandingkan kecepatan disolusi yang diperoleh dengan

beberapa singker, variabilitas hasil harus dievaluasi. Semakin kecil variabilitas semakin baik, akan tetapi variabilitas yang kecil tidak disebabkan oleh disolusi yang lambat. Hal lain yang harus dievaluasi adalah jenis disain singker yang memberikan aliran yang seragam dan pencampuran yang lebih baik. Pengamatan kondisi uji digunakan untuk mengevaluasi singker. Jika satu singker memberikan disolusi yang lebih cepat dari singker lain, maka perlu ditetapkan disain singker yang dapat diterima. Disolusi yang lebih cepat dapat disebabkan oleh pengaruh jenis singker terhadap hidrodinamika. Disolusi yang lebih lambat dapat disebabkan oleh efek penghambat singker. Karena tujuan uji disolusi untuk mengendalikan kinerja sediaan, singker ideal adalah jenis singker yang tidak memberikan interferensi. Jika singker sudah dipilih untuk penggunaan tertentu, maka dimensi dan bentuk singker perlu didokumentasikan untuk menjamin keseragaman dalam prosedur.

3. **Tanya** : Pada pengembangan uji disolusi, apakah ada jumlah minimal zat aktif yang harus dilepaskan untuk mencari nilai Q pada sediaan tertentu?

**Jawab** : Tidak ada jumlah minimum yang harus dilepaskan. Selama pengembangan sediaan lepas segera, target Q sekitar 70-80% dilepaskan selama 30-45 menit, kriteria penerimaan ini umum digunakan sampai lebih banyak informasi diperoleh tentang obat. Pengertian nilai Q dibuat setelah mengetahui profil disolusi semua bets (pilot, produksi, stabilitas) dan kemungkinan

untuk memenuhi kriteria S1, S2 dan S3 yang tertera pada lampiran Uji Disolusi <1231>.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dressman J., J Kramer, 2005. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. London : Taylor & Francis Group.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014. *Farmakope Indonesia* ed.V. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2010. *Suplemen II Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Marques, Margareth dan Brown, William, 2010. *Dissolution Technologies Questions and Answers*. USA : Dissolution Technologies Incorporated.
- The United State Pharmacopeial Convention, 2007. *The United States Pharmacopeia, 30<sup>th</sup> ed., and The National Formulary, 25<sup>th</sup> ed. Asian Edition*. USA : The United States Pharmacopeial Convention Inc.
- The United State Pharmacopeial Convention, 2012. *The United States Pharmacopeia 35<sup>th</sup> ed, and the National Formulary, 30<sup>th</sup> ed*. USA : The United States Pharmacopeial Convention Inc.
- Troy, B David (Ed), 2005. *Remington The Science and Practice of Pharmacy*, 21<sup>st</sup>ed.. Baltimore : Lipincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company.
- <http://www.usp.org>. *USP Dissolution Calibrator Non-Disintegrating Type, Salicylic Acid Tablets 300 mg Lot O*.
- <http://www.usp.org>. *USP Dissolution Calibrator Disintegrating Type, USP Prednison Tablets RS Lot O0C056*.
- <http://www.usp.org/reference-standards/use-andstorage/dissolution-pvt-ranges>