

PROFIL DISOLUSI TERBANDING TABLET SILDENAFIL SITRAT PADA PRODUK INOVATOR, GENERIK DAN GENERIK BERMEREK DI INDONESIA

¹Nanang Yunarto*, ²Ajeng Dwi Prasanti, ³Nur Hasanah, ⁴Rulina Novianti

^{1,3}Dosen D3 Farmasi STIKes Widya Dharma Husada Tangerang, Indonesia

²Mahasiswa D3 Farmasi STIKes Widya Dharma Husada Tangerang, Indonesia

⁴Balai Besar Laboratorium Biologi Kesehatan, Jl. Percetakan Negara 23, Jakarta Pusat, 10420, Indonesia

*Email: nanang.safactory@gmail.com

ABSTRACT

Sildenafil citrate is the first active ingredient used as a therapy for oral erectile dysfunction, having a selective inhibitory effect on phosphodiesterase enzyme type 5 which is specific to cGMP (Cyclic Guanosine Monophosphate) enzyme and PDE5 (Phosphodiesterase-5) enzyme. In Indonesia, innovator, generic and generic sildenafil citrate tablet preparations are circulating. This study was carried out to determine the quality of sildenafil citrate preparations circulating through physical quality tests in the form of organoleptic tests, weight uniformity tests, size uniformity tests, brittleness tests, hardness tests, and crush time tests, and dissolution tests and determination of levels using High Performance Liquid Chromatography (KCKT). The dissolution test method is sourced from the Indonesian Pharmacopoeia Edition VI of 2022 and filtrate is tested using KCKT. Testing was carried out on three samples, namely sildenafil innovator, generic and branded generic tablets. All tablet samples meet the physical quality criteria of the tablet. The dissolution profile of innovator tablets has a larger percentage than generic and branded generic tablets. The results of the dissolution profile were 91.86%, 80.94 and 81.12% respectively so that it can be stated that the three tablets meet the requirements of the dissolution profile, which is within 15 minutes must dissolve no less than 80% of the amount stated in the etiquette.

Keywords : Sildenafil citrate, Physical quality, Dissolution profile.

ABSTRAK

Sildenafil sitrat merupakan bahan aktif pertama yang digunakan sebagai terapi gangguan ereksi peroral, memiliki efek penghambat selektif terhadap enzim fosfodiesterase tipe 5 yang spesifik terhadap enzim cGMP (Cyclic Guanosine Monophosphate) dan enzim PDE5 (Phosphodiesterase-5). Di Indonesia beredar sediaan tablet sildenafil sitrat inovator, generik dan generik bermerek. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui mutu sediaan sildenafil sitrat yang beredar melalui uji kualitas fisik berupa uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji kerapuhan, uji kekerasan, dan uji waktu hancur, dan uji disolusi serta penentuan kadar menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Metode uji disolusi bersumber dari Farmakope Indonesia Edisi VI tahun 2022 dan filtrat diuji menggunakan KCKT. Pengujian dilakukan terhadap tiga sampel, yaitu tablet sildenafil inovator, generik dan generik bermerek. Semua sampel tablet memenuhi kriteria mutu fisik tablet. Profil disolusi tablet inovator memiliki persentase lebih besar daripada tablet generik dan generik bermerek. Hasil profil disolusi berturut-turut adalah 91,86%, 80,94 dan 81,12% sehingga dapat dinyatakan bahwa ketiga tablet memenuhi persyaratan profil disolusi yaitu dalam waktu 15 menit harus larut tidak kurang dari 80% jumlah yang tertera pada etiket.

Kata Kunci : Sildenafil sitrat, Kualitas fisik, Profil disolusi

PENDAHULUAN

Disfungsi ereksi atau disebut juga impotensi merupakan suatu kondisi ketidakmampuan untuk mencapai maupun mempertahankan fungsi ereksi pada saat melakukan aktivitas seksual atau senggama yang memuaskan (Isnarta, 2021). Menurut penelitian *Asian Journal of Andrology* prevalensi disfungsi ereksi pada usia 20-29 tahun sebesar 15,1%, usia 30-39 tahun sebesar 29,6%, dan usia 40-49 sebesar 40,6%. Sedangkan usia 50-59 tahun sebesar 54,3% dan usia 60-69 tahun sebesar 70% (Alkindi *et al.*, 2021).

Pemberian obat golongan *Phosphodiesterase 5 Inhibitors* (PDE5-Is) telah digunakan secara global sebagai obat lini pertama untuk disfungsi ereksi (Fahmi & Hadibrata, 2023). Mekanisme kerja dengan menghalangi aksi degeneratif fosfodiester tipe 5 (PDE5-i) spesifik cGMP pada GMP siklik di otot polos yang melapisi pembuluh darah yang mensuplai berbagai jaringan. Obat ini melebarkan *corpora canevosa* penis, memfasilitasi ereksi dengan rangsangan seksual (Putri, 2023).

Banyak pabrik farmasi yang memproduksi obat sildenafil sitrat sehingga di pasaran dapat ditemui berbagai merek dagang sildenafil sitrat dengan kemasan dan harga yang bervariasi (Ismail *et al.*, 2023). Perbedaan bahan tambahan (bahan pengisi, penghancur, pengikat) dan proses produksi dapat menyebabkan perbedaan kualitas tablet sildenafil sitrat yang dihasilkan, salah satunya adalah profil disolusi (Mutaharah *et al.*, 2023).

Uji disolusi terbanding dilakukan untuk memastikan persamaan mutu dan profil disolusi produk obat *copy* yang dibuat mempunyai kualitas yang hampir mirip dengan produk inovatornya (Noorjannah & Noval, 2020).

Berdasarkan latar belakang tersebut, untuk dapat memastikan kualitas obat *copy* perlu dilakukan uji pemeriksaan kualitas fisik dan uji disolusi terbanding antara obat *copy* dengan inovator yang beredar di pasaran.

METODE

Metode ini dilakukan mencakup uji parameter fisik tablet yang terdiri dari uji organopeltis, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji kerapuhan, uji kekerasan dan uji waktu hancur dan uji disolusi terdiri dari penentuan kurva baku standar, profil disolusi dan penetapan kadar. Tiga sampel tablet Sildenafil Sitrat terdiri dari sampel produk inovator, sampel produk generik bermerek dan sampel produk generik yang diteliti. Masing-masing sampel terdiri dari 20 tablet untuk mengakomodasi keperluan semua pengujian dan sampel. Sampel dibeli dari beberapa apotek di Kota Tangerang dan Tangerang Selatan dengan sampel tablet yang telah diluluskan oleh produsennya.

Uji disolusi dilakukan dengan cara memasukkan enam tablet ke dalam alat dissolution tester (Hanson). Media disolusi yang digunakan adalah HCl 0,01 N sebanyak 900mL, alat tipe 2 (dayung), dengan kecepatan putaran stirer 100 RPM selama 30 menit pada suhu media 37°C $\pm$ 0,5°C. Pengukuran kadar sildenafil sitrat menggunakan HPLC (Waters), pemisahan kromatografi dilakukan secara isokratik Sistem HPLC Waters (Waters Corporation, Milford, MA, U.S.A) terdiri dari model 2695 dengan UV detektor, dan analisis data HPLC menggunakan perangkat lunak Waters Empower 3.2. Fase gerak terdiri dari campuran buffer Kalium fosfat dan asetonitril (40:60v/v). Kolom yang digunakan Sunfire kolom C18

(4.6X150mm, 5,0 μ). Laju aliran diatur pada 1,0mL/menit dan volume injeksi adalah 20 μ L. Pengukuran UV dilakukan pada panjang gelombang 225nm (Brevedan *et al*, 2021).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode ini dilakukan mencakup uji parameter fisik tablet yang terdiri dari uji organoleptis, uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji kerapuhan, uji kekerasan dan uji waktu hancur

Uji Organoleptis

Tabel 1. Uji organoleptis

Karakteristik	Sampel		
	Inovator	Generik Bermerek	Generik
Bentuk	Oval dan Cembung	Oval dan cembung	Oval dan cembung
Warna	Biru	Biru	Biru

Uji mutu yang pertama dilakukan adalah uji organoleptis. Hasil uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 1, ketiga produk tidak menunjukkan adanya kerusakan tablet, hal ini dipengaruhi oleh jumlah *fines* dan kompatibilitas eksipien. *Fines* dalam jumlah yang tepat dibutuhkan untuk mengisi rongga antar partikel granul sehingga didapatkan tablet yang lebih kompak (Sudarsono *et al.*, 2021).

Uji Parameter Fisik

Tabel 2. Uji Parameter Fisik

Sifat Fisik Tablet	Sampel		
	Inovator	Generik Bermerek	Generik
Keseragaman Bobot (mg)	312.16 $\pm$ 2.05	260.87 $\pm$ 2.60	250.85 $\pm$ 2.55
Keseragaman Ukuran (mm)	4.42 $\pm$ 0.07	4.34 $\pm$ 0.02	4.29 $\pm$ 0.04
Kerapuhan (%)	0.03 %	0.06 %	0.09%
Kekerasan (kgf)	8.35 $\pm$ 0.93	8.80 $\pm$ 0.77	9.22 $\pm$ 0.68
Waktu Hancur (Detik)	38.17 $\pm$ 2.14	52.50 $\pm$ 4.14	55.83 $\pm$ 1.94

Variasi bobot tablet dipengaruhi oleh spesifikasi masing-masing produsen dalam membuat sediaan dan sifat alir granul. Semakin mudah mengalir suatu bahan maka akan semakin baik keseragaman bobotnya, faktor lainnya seperti tidak seragamnya distribusi obat pada saat pencampuran bahan selama proses pembuatan dan penyimpanan berat tablet (Rahayu & Anisah, 2021). Dari hasil yang diperoleh saat pengujian, sampel inovator 312.16 $\pm$ 2.05, generik bermerek 260.87 $\pm$ 2.60 dan generik 250.85 $\pm$ 2.55. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ketiga sampel tablet inovator, generik dan generik bermerek tidak terdapat penyimpangan bobot tablet (Hidayati *et al.*, 2020).

Persyaratan uji keseragaman ukuran yang baik yaitu tablet tidak boleh kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet dan tidak lebih dari 3x tebal tablet (Rijal *et al.*, 2022). Dari hasil yang diperoleh saat pengujian, sampel inovator 4.42 ± 0.07 , generik bermerek 4.43 ± 0.02 dan generik 4.29 ± 0.04 . Hasil tersebut menunjukkan ketiga sampel tidak melebihi syarat 3x tebal tablet, dan memenuhi syarat keseragaman ukuran tablet (Dewi *et al.*, 2019).

Dari hasil kerapuhan yang diperoleh saat pengujian, sampel inovator 0,03%, generik bermerek 0,06% dan generik 0,09%. Hasil tersebut menunjukkan sampel generik sebesar 0,9% menghasilkan tablet yang sedikit rapuh dari formula inovator dan generik bermerek, hal tersebut karena semakin rendah kadar air granul maka kerapuhan akan meningkat karena lemahnya daya ikat antar partikel tablet (Mayefis & Bidriah, 2022).

Pengujian kekerasan sampel tablet inovator 8.35 ± 0.93 , generik bermerek 8.80 ± 0.77 dan generik 9.22 ± 0.68 . Hasil tersebut menunjukkan semua sampel memenuhi persyaratan kekerasan tablet dan memiliki kekerasan yang stabil. Semakin tinggi konsentrasi pengikat yang digunakan maka ikatan antar partikel pada tablet semakin kuat, semakin tinggi kekerasan suatu tablet maka partikel-partikel yang menyusun suatu tablet, akan semakin sulit untuk dilepas dari sediaannya, sehingga waktu hancur meningkat dan kecepatan disolusinya menurun. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Semakin besar tekanan yang diberikan saat pencetakan akan meningkatkan kekerasan tablet (Turrohma, 2022).

Proses disintegrasi tablet terjadi ketika tablet pecah menjadi partikel-partikel kecil atau granul. Waktu disintegrasi merupakan waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk pecah secara lengkap dan melewati ayakan mesh dalam keranjang uji waktu hancur. Dari hasil yang diperoleh saat pengujian, sampel inovator 38.17 ± 2.14 , generik bermerek 52.50 dan generik 55.83. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ketiga sampel memenuhi persyaratan waktu hancur. Apabila suatu tablet memiliki waktu hancur yang cepat maka dapat meningkatkan bioavailabilitas dalam tubuh (Turrohma, 2022). Perbedaan tersebut juga dipengaruhi oleh adanya variasi konsentrasi PVP sebagai bahan pengikat, semakin tinggi PVP akan menurunkan waktu hancur tablet (Hidayati *et al.*, 2020).

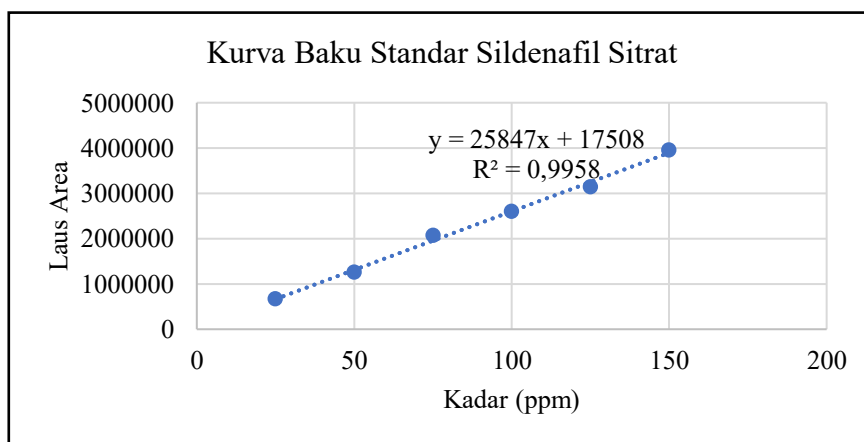
Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dalam beberapa tahap meliputi penentuan kurva baku standar, profil disolusi dan penetapan kadar. Disolusi merupakan proses melarutnya zat aktif dalam saluran pencernaan. Kecepatan absorpsi obat dalam saluran cerna berkaitan dengan kecepatan disolusi tablet. Disolusi obat yang cepat sangat penting untuk mendapatkan aksi obat yang cepat dalam tubuh.

Tabel 3. Kurva Baku Standar Sildenafil sitrat

NO	Konsentrasi (%)		Luas Area
	Standar	Sildenafil Sitrat (ppm)	
1.	25		666570
2.	50		1254636
3.	75		2063540
4.	100		2600556,5
5.	125		3135319,5
6.	150		3953922

Kurva Baku Standar, Hasil pengujian didapat persamaan regesi $y = 25847x + 17508$ dengan koefisien regesi atau *slope* = 25847x dan koefisien korelasi $R^2 = 0,9958$ pada gambar 4.1 (Gustiani, 2022). Data adsorbansi yang dihasilkan tergolong baik, karena semua seri kadar dari nilai yang terkecil hingga yang terbesar memiliki nilai adsorbasi sebesar 0,2-0,8, sedangkan didapat yaitu sebesar 0,9958, hal ini dikatakan sangat baik karena nilai korelasi yang baik adalah nilai yang hampir mendekati 1. Jadi dapat disimpulkan bahwa semakin mendekati 1 maka semakin tinggi pula sensitifitasnya, karena dengan sensitifitas yang tinggi akan memperkecil kemungkinan timbulnya kesalahan (Listiana *et al.*, 2022).



Gambar 1. Grafik Kurva Baku Standar Sildenafil sitrat

Persamaan garis yang dihasilkan $y = 25847x + 17508$ dengan koefisien regresi atau *slope* = 25847x dan koefisien korelasi $R^2 = 0,9958$. Dimana x adalah konsentrasi dalam mg/ml dan y adalah luas puncak dalam satuan absorbansi, yang berarti ada hubungan yang erat antara kadar dan absorbansi. Penetapan kadar sildenafil sitrat dalam tablet menggunakan KCKT diukur dengan 2 kali pengulangan (duplo) (Gustiani, 2022).

Tabel 4. Profil Disolusi

Sampel	Profil Disolusi (%)		
	15'	30'	45'
Inovator	91.86 ± 0.58	93.59 ± 0.33	97.57 ± 0.64
Generik Bermerek	81.12 ± 1.10	88.16 ± 1.16	91.30 ± 4.58
Generik	80.94 ± 2.70	89.54 ± 2.89	89.85 ± 3.01

Profil Disolusi, Dari hasil kadar sildenafil yang terlarut, tiap tablet masing-masing produk inovator, generik bermerek dan generik menghasilkan profil disolusi yang berbeda-beda. Persentase sildenafil yang terdisolusi pada menit ke-15 mengalami peningkatan jumlah untuk semua produk yaitu sildenafil inovator memiliki kadar 91.86%, generik bermerek 81.12% dan generik 80.94%. dari data tersebut diperoleh hasil bahwa sildenafil sitrat inovator memiliki kadar yang tertinggi yaitu 91.86%, sedangkan sildenafil generik memiliki persentase yang paling rendah yaitu 80.94%.

Penetapan Kadar

Tabel 5. Penetapan Kadar Tablet Sildenafil sitrat

Sampel	Hasil Kadar (%) X ± SD
Inovator	97.80 ± 0.33
Generik Bermerek	92.78 ± 0.83
Generik	90.61 ± 0.96

Pada hasil pengujian penetapan kadar zat aktif dapat dilihat bahwa kadar sildenafil sitrat berkisar 90-98%. Kadar terendah diperoleh oleh pada tablet generik dengan kadar 90,61%, sedangkan kadar tertinggi diperoleh pada tablet inovator dengan kadar 97,80%, hasil uji penetapan kadar menunjukkan bahwa semua produk sildenafil sitrat memenuhi persyaratan sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi VI tahun 2022 yaitu tablet sildenafil sitrat mengandung sildenafil sitrat $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ tidak kurang dari 90%, dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket. Nilai keragaman kadar yang memenuhi syarat ini menjamin konsistensi satuan sediaan, masing-masing satuan dalam betas harus mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang sempit yang mendekati kadar pada spesifikasi yang telah ditetapkan (Kemenkes, 2022).

KESIMPULAN

Tablet inovator, generik dan generik bermerek memenuhi persyaratan kualitas fisik tablet dari segi organoleptis, uji parameter fisik seperti uji keseragaman bobot, uji keseragaman ukuran, uji kerapuhan, uji kekerasan dan uji waktu hancur tablet. Tablet sildenafil sitrat inovator menunjukkan profil disolusi lebih tinggi, dibandingkan generik bermerek 91.30% dan sampel generik 89.85%. Semakin tinggi kadar disolusi memastikan bahwa bahan aktif cepat tersedia untuk diserap oleh tubuh dan memberikan efek terapeutik yang diinginkan dalam waktu singkat.

DAFTAR PUSTAKA

- Alkindi, F. F., Hendrajaya, K., Fadhil, T. H. (2021). Review Artikel Analisis Kandungan Sildenafil Sitrat. *Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 10(2), 13–28.
- Brevedan, M. I. V., Varillas, M. A., & González Vidal, N. L. (2021). Comparative assessment of critical quality attributes of sildenafil tablets. *Dissolution Technologies*, 28(1), 1-8. [dx.doi.org/10.14227/DT280121PGC1](https://doi.org/10.14227/DT280121PGC1).
- Dewi, A. T., Rahayu, K. D., Lestari, R., & Rum, I. A. (2019). Preparasi Dan Evaluasi Ko-Proses Pati Gembili (*Dioscorea esculenta* L) Pregelatinasi-Hpms Sebagai Eksipien Tablet Kempa Langsung. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 94–103. <https://doi.org/10.36465/jop.v2i2.487>.
- Fahmi, I., & Hadibrata, E. (2023). Phosphodiesterase Inhibitors : Alternatif Pengobatan Lower Urinary Tract Symptoms yang disebabkan Benign Prostate Hyperplasia. *Medula*, 13(5), 749–752.
- Gustiani, H. (2022). *Uji Disolusi Terbanding Antara Sediaan Tablet Clopidogrel Inovator Dan Generik*. Karya Tulis Ilmiah. STIKes Widya Dharma Husada Tangerang.
- Hidayati, N., Meilany, N., & Andasari, S. D. (2020). Formulasi Tablet Kunyah Asetosal Dengan Variasi Konsentrasi PVP Sebagai Bahan Pengikat. *CERATA: Jurnal Ilmu Farmasi*, 11(1), 7–14.
- Ismail, T., Putra, ari pernama, Puspaningrat, luh putu desy, & Buchari, M. (2023). Perbandingan Kadar Disolusi Tablet Allopurinol Generik Berlogo Dan Generik Bermerek Yang Beredar Dikota Kupang Provinsi NTT. P. *Jurnal Farmasi Kryonaut*, 2(2), 139–147.
- Isnarta, Z. (2021). Pemanfaatan Ekstrak Kemangi (*Ocimum Basilicum*) Untuk Mengatasi Kejadian Disfungsi Ereksi Pada Pasien Diabetes Melitus. *Jurnal Medika Hutama*, 02(02), 502–508.
- Kemenkes. (2022). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Direktorat Jenderal Farmasi dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI.
- Listiana, L., Wahlenanto, P., Ramadhani, S. S., & Ismail, R. (2022). Penetapan Kadar Tanin Dalam Daun Mangkoka (*Nothopanax scutellarium* Merr) Perasan Dan Rebusan Dengan Spektrofotometer UV-Vis. *Pharmacy Genius*, 1(1), 62–73. <https://doi.org/10.56359/pharmgen.v1i01.152>.
- Mayefis, D., & Bidriah, M. (2022). Formulasi Sediaan Tablet Effervescent Ekstrak Herbal Meniran (*Phyllanthus niruri* L) dengan Variasi Konsentrasi Sumber Asam dan Basa. *Ahmar Metastasis Health Journal*, 2(2), 75–86. <https://doi.org/10.53770/amhj.v2i2.122>.
- Mutaharah, S., Aryzki, S., Saputri, R., & Mukti, Y. A. (2023). Studi Bioekivalensi Obat Paracetamol Generik Dan Non Generik Secara In Vitro. *Sains Medisina*, 1(6), 384–387.

- Noorjannah, & Noval. (2020). Uji Disolusi Terbanding Antara Sediaan Tablet Ramipril Generik Dan Bermerek. *Journal of Pharmaceutical Care and Science*, 1(1), 45–54.
- Putri, N. E. (2023). *Pengaruh Konseling Apoteker Terhadap Peningkatan Kalitas Seksual Pasie DM Tipe 2 dengan Disfungsi Ereksi di Puskesmas Puuwatu Kota kendari*. Dissertasi. Universitas Sultan Agung Semarang.
- Rahayu, S., & Anisah, N. (2021). Pengaruh Variasi Konsentrasi Amprotab Sebagai Desintegrant Terhadap Sifat Fisik Tablet Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia L.*). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 6(1), 39–48.
- Rijal, M., Buang, A., & Prayitno, S. (2022). Pengaruh Konsentrasi Pvp K-30 Sebagai Bahan Pengikat Terhadap Mutu Fisik Tablet Ekstrak Daun Tekelan (*Chromolaena Odorata. (L.)*). *Journal Kesehatan Yamas Makasar*, 6(1), 98–111.
- Sudarsono, A. P. P., Nur, M., & Febrianto, Y. (2021). Pengaruh Perbedaan Suhu Pengeringan Granul (40°C,50°C,60°C) Terhadap Sifat Fisik Tablet Paracetamol. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 4(1), 44–51. <https://doi.org/10.52216/jfsi.v4i1.72>.
- Turrohma, U. S. (2022). Studi Bioekivalensi Tablet Paracetamol Merek A Dan B Dengan Paracetamol Produk Generik Secara In Vitro. In *Buku Kedokteran ECG*.
- United States Pharmacopeial Convention, 2018. The United States Pharmacopeia 28th, United States Pharmacopeia Convention Inc., Rockville, pp. 3161-3163.