

Uji Disolusi Terbanding Tablet Lisinopril 10 mg Comparative Dissolution Test of 10 mg Lisinopril Tablet

YUTI MUTIAWATI^{1,2,*}, TAOFIK RUSDIANA¹, MUTAKIN¹, FITRILENI²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor 45363

²Unit Riset dan pengembangan PT. Kimia Farma
Jl. Cihampelas No. 5 Bandung 40171

* Korespondensi: ymutiawati@yahoo.com

(Diterima 24 April 2014, disetujui 15 September 2014)

ABSTRAK

Lisinopril merupakan obat oral penghambat angiotensin converting enzyme (ACE) yang bekerja panjang. Berdasarkan karakteristik biofarmasetika, lisinopril memiliki kelarutan tinggi, namun permeabilitas rendah, hal ini menyebabkan keterbatasan dalam bioavailabilitasnya. Komposisi tablet lisinopril yang dikembangkan adalah : kalsium hidrogen fosfat anhidrat dan manitol sebagai pengisi, poli vinil pirolidon K30 sebagai pengikat, *natrium cros carmellose* sebagai penghancur, *edicol rasbery red* sebagai pewarna, Vitamin E TPGS 1000 NF sebagai peningkat absorpsi / permeabilitas dengan berbagai variasi konsentrasi, silikon koloidal dioksida, *talc* dan magnesium stearat sebagai glidan dan antiadheren, aquadest dan alkohol 95% sebagai pembasah. Proses pembuatan tablet dilakukan secara granulasi basah. Pengujian dilakukan terhadap granul massa cetak dan sediaan tablet, termasuk uji disolusi terbanding yang dibandingkan terhadap produk inovator. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa granul massa cetak dan sediaan tablet keempat formula memenuhi persyaratan sesuai persyaratan yang ditetapkan. Penggunaan vitamin E TPGS 1000 NF tidak memberikan pengaruh terhadap hasil uji disolusi terbanding antara produk uji dan inovator.

Kata kunci : Lisinopril, disolusi terbanding.

ABSTRACT

Lisinopril is an oral angiotensin converting enzyme (ACE) long acting, based on the characteristics of biopharmaceutics, lisinopril has a high solubility, but low permeability, this causes limitations in bioavailability. The composition of lisinopril tablets were calcium hydrogen phosphat anhydrous and mannitol as a filler, poly vinyl pyrrolidone K 30 as binder, cros carmellose sodium as a disintegrator, edicol rasbery red as a color, Vitamin E TPGS NF (d-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate) as enhancers of absorption / permeability with various concentrations, silicon dioxide colloidal, talc and magnesium stearate as glidant and antiadherent, aquadest and alcohol 95% as wetting agent. The study used wet granulation method. Test was done for the granule and tablet tested, including the comparative dissolution test with the innovator product. The result showed that the granule and the tablet were met the requirements. Vitamin E TPGS 1000 NF wasn't affect to the comparative dissolution test result between the tablet product and the innovator product.

Keywords : Lisinopril, comparative dissolution test.

PENDAHULUAN

Tablet merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Hal ini disebabkan tablet memiliki beberapa keuntungan, di antaranya kemudahan dalam penggunaannya, tidak memerlukan bantuan orang lain dalam penggunaannya, meskipun beberapa pasien terutama anak-anak dan orang tua mengalami kesulitan dalam menelannya, bentuknya kompak dan mudah dalam proses produksinya (Thakur *et al* 2013; Anonim 1997).

Lisinopril merupakan obat oral penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang bekerja panjang. Lisinopril merupakan turunan peptida sintetik, dengan rumus kimia (S)-1-(N2-(1-carboxy - 3 - phenylpropyl) -L - lysyl) - L - proline dihydrate dan rumus empiris C₂₁H₃₁N₃O₅.2H₂O. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik, zat ini dikategorikan sebagai *biopharmaceutic classification system* III, yakni memiliki kelarutan tinggi dalam air tetapi permeabilitas, absorpsi secara nonpasif yang relatif rendah, dengan bioavailabilitas per oral (25% - 29 %), (Friedman & Amidon 1989; Dominic 1992).

Faktor yang perlu diperhatikan dalam pengembangan sediaan farmasi adalah sifat fisika dan kimia yang dapat mempengaruhi efektivitas obat, menyangkut kelarutan, laju disolusi, bioavalabilitas, dan stabilitas sediaan. Keterkaitannya dengan formula tablet lisinopril, maka Vitamin E TPGS digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas lisinopril dalam sediaan tablet dengan menggunakan metoda

granulasi basah (Jae *et al.* 2011; Malpani *et al.* 2009). Kerja dari TPGS adalah kemampuan meningkatkan kelarutan dengan cara membentuk misel dan atau melalui peningkatan permeabilitas melalui membran sel secara penghambatan *multi-drug efflux pump P-gp* (Eastman 2005).

Pada penelitian ini dikembangkan formula tablet lisinopril 10 mg dengan komposisi kalsium hidrogen fosfat anhidrat dan manitol sebagai pengisi, poli vinil pirolidon K30 sebagai pengikat, natrium *cross carmellose* sebagai penghancur, *edicol rasbery red* sebagai pewarna, Vitamin E TPGS 1000 NF sebagai peningkat absorpsi / permeabilitas dengan berbagai variasi konsentrasi, silikon koloidal dioksida, talc dan magnesium stearat sebagai glidan dan antiadheren, aquadest dan alkohol 95% sebagai pembasah (Lieberman *et al.* 1980; Wade & Paul 1994; Johnson *et al.* 2002). Proses pembuatan tablet dilakukan secara granulasi basah dan terhadap granul massa cetak dan sediaan tablet dilakukan pengujian, termasuk uji disolusi terbanding yang dibandingkan terhadap produk inovator.

METODE PENELITIAN

Bahan

Lisinopril dihidrat, vitamin E TPGS, kalsium fosfat anhidrat., manitol, *cross carmellose*, kolidon K 30, koloidal silikon dioksida, *talc*, mg stearat, *edicol rasbery red*, aquadest, alkohol 95%, tablet inovator, peralatan dan pereaksi kimia untuk keperluan analisa kimia dan fisika.

Alat

Alat pencampur Diosna, *Fluid Bed Dryer*, ayakan Mesh, *Double Cone Mixer*.

Tahapan Penelitian

Penelitian dilakukan dalam beberapa tahapan yaitu :

1. Penelitian formulasi skala laboratorium, termasuk validasi dan stabilitas pada kondisi *on going*.

2. Penelitian formulasi skala pilot, termasuk validasi dan stabilitas.
3. Uji disolusi terbanding

Rancangan Formula Tablet Lisinopril

Formula tablet lisinopril dengan variasi konsentrasi vitamin E TPGS terdapat pada Tabel 1.

Tabel 1. Formula tablet lisinopril

Bahan	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Lisinopril Dihidrat	10,80	10,80	10,80	10,80
Ca Hydrogen Fosfat Anh	v	V	v	v
Manitol	v	V	v	v
Vitamin E TPGS	1,00	2,00	3,00	4,00
Edicol Rasbery Red	v	V	v	v
Primelose	v	V	v	v
Kollidon K 30	v	V	v	v
Aerosil	v	V	v	v
Talkum	v	V	v	v
Mg Stearat	v	V	v	v
Bobot Tablet	200,00	200,00	200,00	200,00

Pembuatan Tablet

Pembuatan tablet dilakukan dengan metode granulasi basah. Tablet yang dibuat sebanyak 5000 tablet/formula.

Masing-masing bahan ditimbang. Dibuat larutan pengikat Polivinyl Prolidon K 30 dan pewarna dilarutkan dalam alkohol 95% (massa 1). Lisinopril diinkorporasikan dalam lelehan Vitamin E TPGS 1000 NF (massa 2). Campurkan massa 1 dan massa 2 dan dihasilkan massa 3. Pencampuran *calcium hydrogen phosphat*, manitol dan primelose dilakukan dalam alat pencampur Diosna yang dioperasikan pada kecepatan 1:l selama 3 menit. Ke dalam campuran

ditambahkan campuran massa 3 dengan mengoperasikan mesin pada kecepatan II:II selama 3 menit. Granul basah dikeluarkan dari alat pencampur Diosna. Granul basah diayak dengan ukuran mesh no. 12. Granul basah dikeringkan menggunakan *Fluid Bed Dryer*, pada suhu : 60°C selama 15 menit. Kadar air granul diperiksa.

Bila kadar air granul sudah memenuhi persyaratan, yaitu sebesar 2-4%, dilakukan pencampuran dalam alat pencampur *Double Cone Mixer* yaitu granul kering, primelose, silikon dioksida koloidal, *talc* dengan mengoperasikan mesin dengan

kecepatan 25 rpm selama 25 menit. Lalu ditambahkan Mg stearat dan mesin dari alat pencampur kering *Double Cone Mixer*. Tablet dicetak.

Pemeriksaan massa cetak meliputi kadar air, distribusi ukuran partikel, sudut istirahat, parameter kompresibilitas meliputi bobot jenis nyata, bobot jenis mampat, kadar pemampatan, kompresibilitas, perbandingan Hausner.

$$\text{Bobot jenis nyata} = W/V_0 \text{ g/ml} \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{Bobot jenis mampat} = W/(V_{\text{mampat}}) \text{ g/ml} \dots\dots\dots (2)$$

$$\text{Kadar pemampatan} = \frac{(V_0 - V_{\text{mampat}})}{V_0} \times 100 \% \dots\dots\dots (3)$$

$$\text{Kompresibilitas} = \frac{(BJ_{\text{mampat}} - BJ_{\text{nyata}})}{(BJ_{\text{nyata}})} \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

$$\text{Perbandingan Hausner} = \frac{(BJ_{\text{mampat}})}{(BJ_{\text{nyata}})} \times 100\% \dots\dots\dots (5)$$

Pemeriksaan tablet meliputi diameter, tebal (mm), keseragaman bobot, waktu hancur, kekerasan, kadar zat aktif, keseragaman kandungan.

Validasi Metoda Analisa Lisinopril

Validasi metoda analisa lisinopril dihidrat dalam tablet dilakukan dengan menentukan akurasi, presisi instrumen, presisi metoda, linieritas dan rentang.

Akurasi ditentukan dengan menggunakan 7 sampel masing-masing konsentrasi 80%, 100% dan 120% yang diukur secara langsung dan setelah 24 jam. Syarat % akurasi minimum 90% dan stabilitas 24 jam larutan simulasi + 2%.

Presisi instrumen ditentukan dengan prosedur yang sama dengan penentuan akurasi. Data yang dianalisis adalah RSD dari nilai AUC 7 kali pengukuran.

dioperasikan pada 25 rpm selama 5 menit. Granul massa cetak dikeluarkan

Presisi metoda ditentukan dengan prosedur yang sama dengan penentuan akurasi dan pengujian dilakukan 7 kali pada hari yang berbeda oleh 3 orang analis secara terpisah.

Linieritas ditentukan dari persamaan regresi $Y = a + bX$, antara konsentrasi (X) dengan absorban (Y), dengan nilai koefisien korelasi persamaan regresi mendekati satu (r).

Rentang ditentukan dari konsentrasi terendah dan tertinggi pada konsentrasi linier dari persamaan regresi yang memenuhi persyaratan koefisien korelasi.

Uji Disolusi Terbanding

Dilakukan perbandingan antara inovator dengan tablet lisinopril 10 mg, Uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metoda basket pada 100 rpm atau metoda *padle* pada 50 rpm dalam media pH 1,2 (larutan HCl), larutan pH 4,5 (bufer sitrat) dan pH 6,8 (bufer fosfat), dengan waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat : 10, 15, 30, 45 dan 60 menit. Digunakan produk obat minimal 12 unit dosis, profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan f2, yang dihitung dengan persamaan berikut :

$$f2 = 50 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (R_t - T_t)^2}{n}}} \right) \dots\dots\dots (6)$$

Rt = presentasi kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding (R = *reference*)

Tt = presentasi kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji (T = *test*)

Nilai f_2 (50 – 100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi ke dua kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk. Jika produk “copy” dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat (>85% melarut dalam waktu < 15 menit dalam ketiga medium dengan metoda uji disolusi yang dianjurkan), perbandingan profil disolusi tidak diperlukan (BPOM 2004).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kadar Air Granul

Kompresibilitas yang baik ditunjang oleh nilai kadar air yang memenuhi persyaratan dari setiap formula. Kadar air granul dan massa cetak akan mempengaruhi aktivitas pengikat dalam

formula tersebut. Dimana nilai kadar air optimum akan memberikan kompresibilitas yang baik. Bila terlalu kering akan memberikan kerapuhan, *caping*, atau *laminating* dari tablet, sedangkan bila agak basah, menjadikan aliran tidak baik, bahkan lengketnya granul pada *punch* dan *dies*. Tabel 3 merupakan rata-rata kadar air granul dan massa cetak yang diperiksa dari beberapa titik (atas, tengah dan bawah).

Distribusi Ukuran Partikel

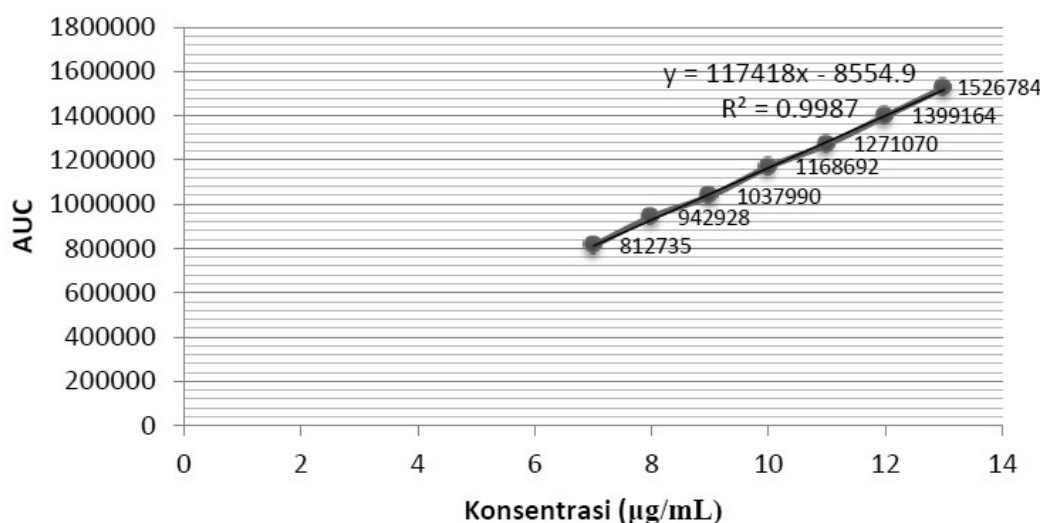
Hasil pengukuran distribusi ukuran partikel terdapat pada Tabel 3.

Tabel 2. Kadar air granul kering dan massa cetak

Formula	Kadar air (%)	
	Granul kering	Massa cetak
Formula 1	1,10	1,12
Formula 2	1,20	1,26
Formula 3	1,00	0,95
Formula 4	1,50	1,85

Tabel 3. Distribusi ukuran partikel

Tertahan pada ayakan (Mesh)	Persen kumulatif			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
18	1,08	1,27	1,10	1,12
30	17,14	16,77	16,00	17,00
45	13,22	13,00	13,11	13,04
60	8,13	8,50	8,17	8,00
80	6,46	6,50	6,41	6,32
100	7,54	7,28	7,61	7,33
120	4,41	5,17	4,89	4,61
170	7,84	8,00	7,80	7,90
Alas	34,18	33,59	34,91	34,68
Total	100,00	100,00	100,00	100,00



Gambar 1. Kurva linieritas validasi analisis lisinopril.

Tabel 7. Hasil pemeriksaan sediaan tablet lisinopril 10 mg

Spesifikasi	Hasil			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Pemerian	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi	Memenuhi
Diameter (mm)	8,03 ± 0,008	8,03 ± 0,007	8,03 ± 0,0078	8,03 ± 0,008
Tebal (mm)	3,67 ± 0,03	3,60 ± 0,097	3,60 ± 0,07	3,60 ± 0,09
Keseragaman bobot	200,21 ± 1,97	200,73 ± 1,90	200,21 ± 1,82	200,29 ± 1,32
Waktu hancur	4 mnt 4 dt	4 mnt 19 dt	4 mnt	4 mnt 2dt
Kekerasan (N)	50,6 ± 2,74	53,38 ± 4,76	55,7 ± 2,44	54,9 ± 2,04
Kadar zat aktif (%)	100,94	101,70	100,90	100,88
Keseragaman Kandungan (%)	100,94 ± 2,34	101,70 ± 2,46	100,32 ± 1,99	100,54 ± 2,24
Disolusi (%)	106,04	107,61	101,04	100,08

Validasi Metoda Analisis Lisinopril

Validasi metoda analisa dilakukan untuk membuktikan performan karakteristik metoda penetapan kadar lisinopril dihidrat dalam tablet agar dapat membuktikan bahwa metode pengujian dapat memberikan hasil yang konsisten dan akurat. Validasi ditentukan dengan parameter akurasi, presisi instrumen, presisi metoda, linieritas dan rentang. Hasil pada Tabel 6 dan Gambar 1 dapat

disimpulkan bahwa validasi metode analisis lisinopril memenuhi persyaratan.

Pemeriksaan Sediaan Tablet

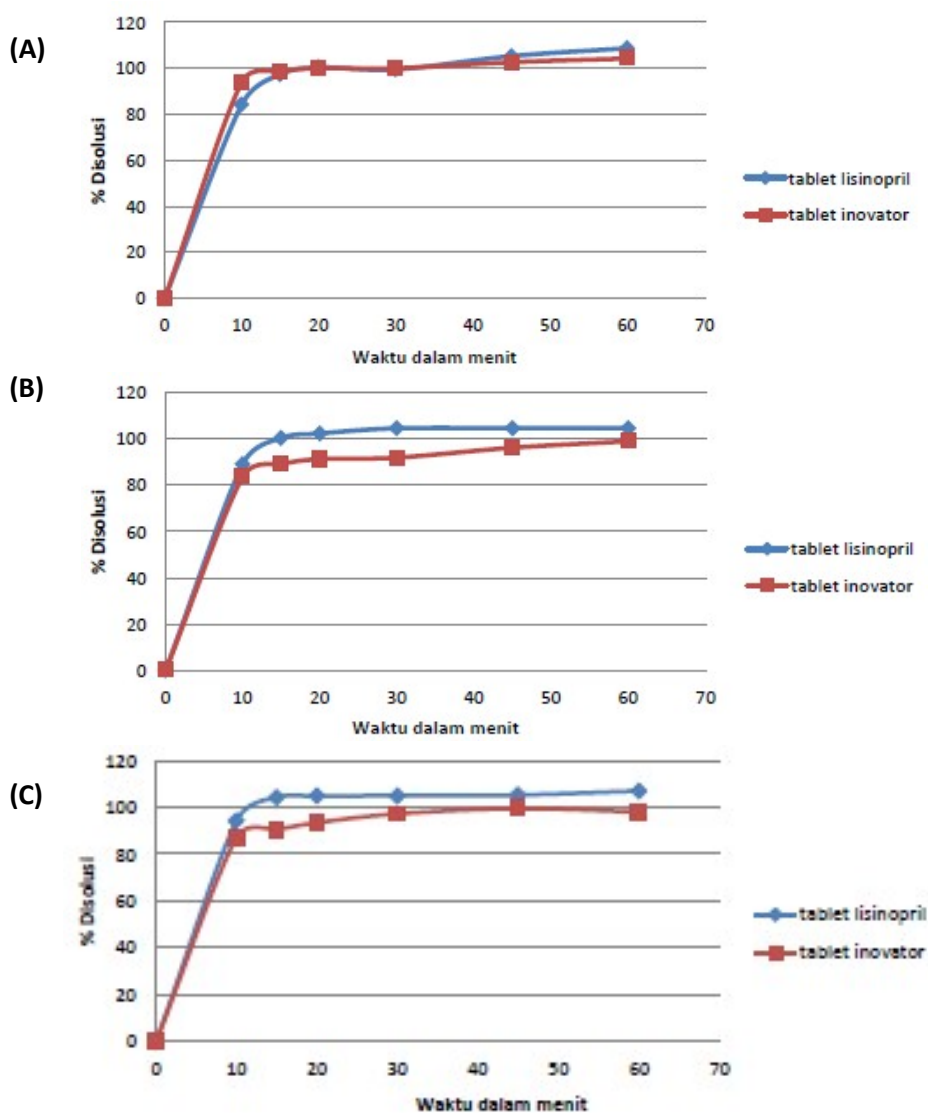
Bentuk sediaan lisinopril 10 mg adalah tablet *flat beveled edge* berwarna merah muda. Keempat formula tablet lisinopril memenuhi persyaratan dengan spesifikasi yang terlihat pada Tabel 7.

Uji Disolusi Terbanding

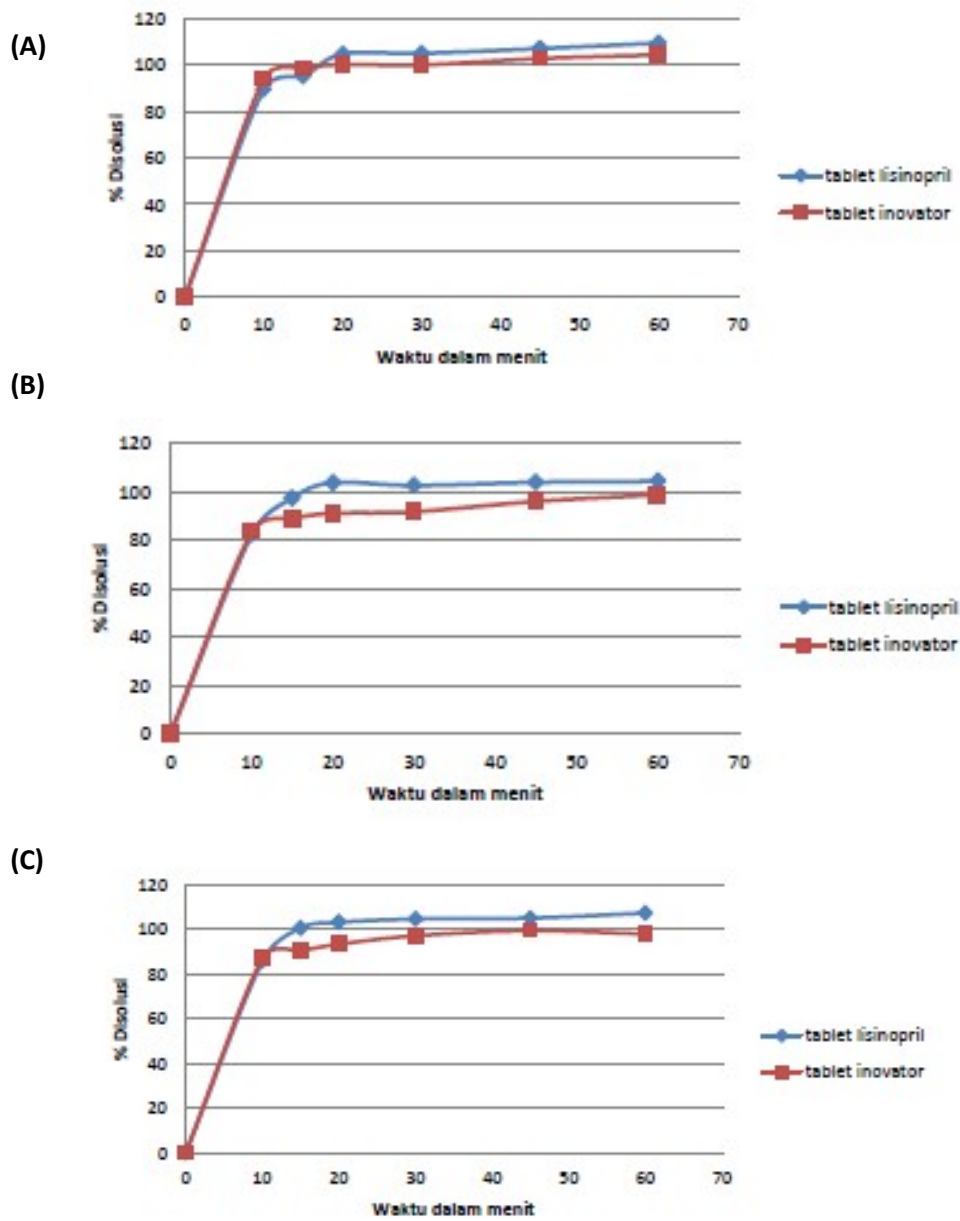
Hasil uji disolusi terbanding pada Tabel 8 serta Gambar 2, 3, dan 4 menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi similaritas F2 (50 – 100) pada pengujian pH 1,2, pH 4,5, dan pH 6,8. Penggunaan vitamin E TPGS 1000 NF sebagai peningkat absorpsi tidak memberikan pengaruh terhadap hasil uji disolusi terbanding antara produk uji dan inovator.

Tabel 8. Nilai similaritas F2 pada uji disolusi terbanding tablet lisinopril empat formula dan tablet inovator

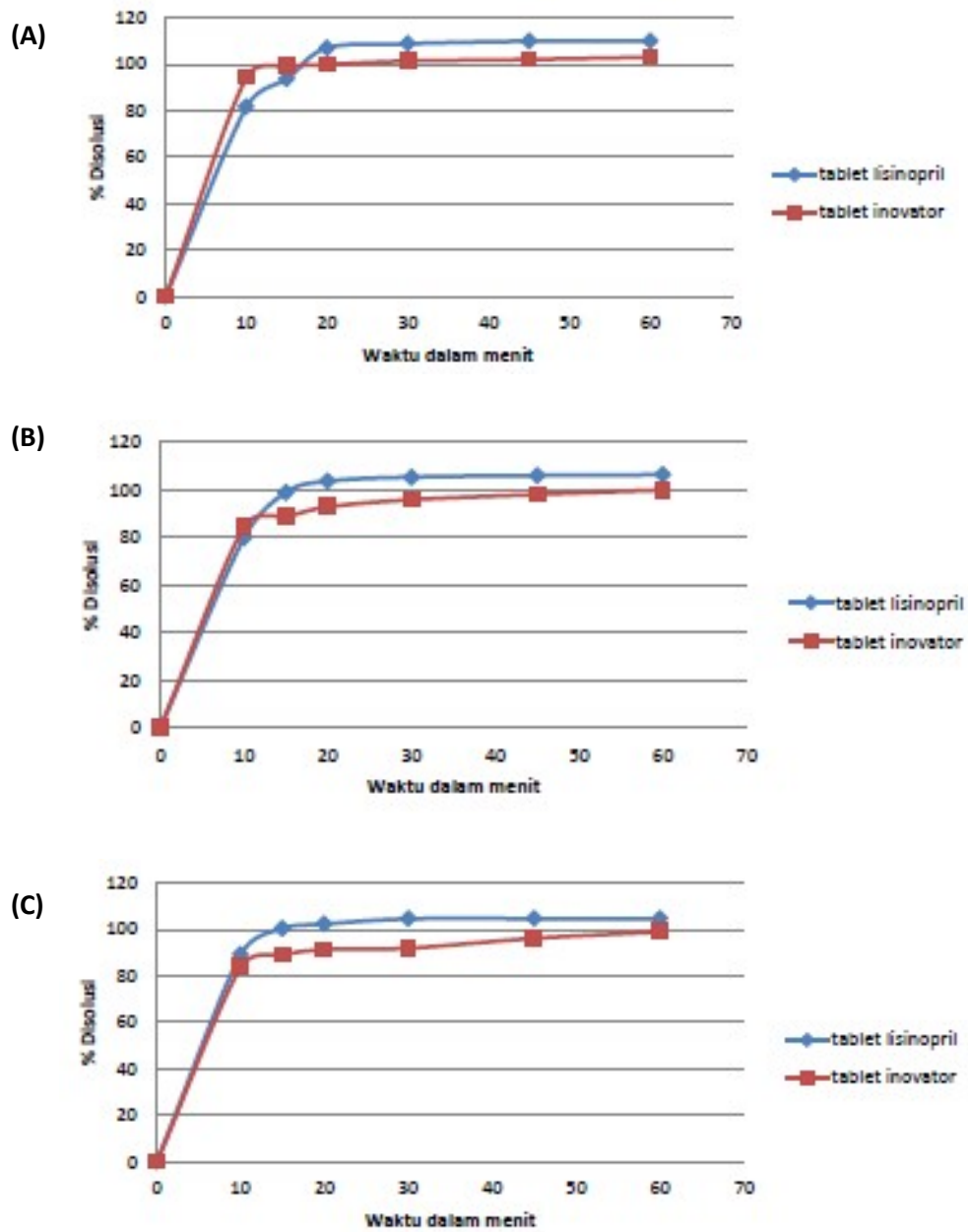
Kondisi	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Larutan dapar pH 1,2	61,35	62,63	52,96	54,86
Larutan dapar pH 4,5	51,82	55,18	52,94	64,83
Larutan dapar pH 6,8	51,98	55,29	51,82	50,65



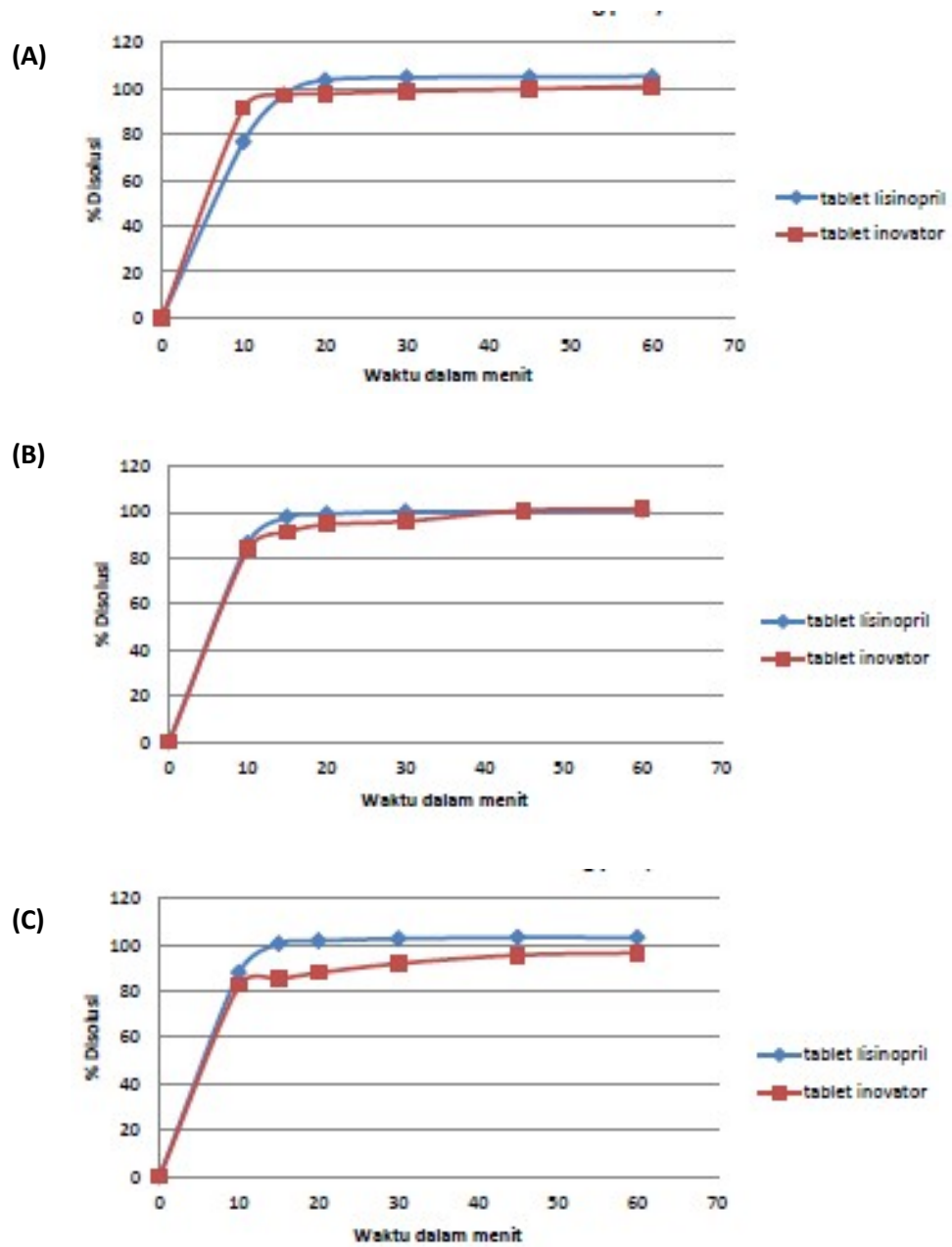
Gambar 2. Profil disolusi terbanding antara tablet lisinopril 10 mg formula 1 dan tablet inovator pada pH 1,2 (A); pH 4,5 (B), dan pH 6,8 (C).



Gambar 3. Profil disolusi terbanding antara tablet lisinopril 10 mg formula 2 dan tablet inovator pada pH 1,2 (A); pH 4,5 (B), dan pH 6,8 (C).



Gambar 4. Profil disolusi terbanding antara tablet lisinopril 10 mg formula 3 dan tablet inovator pada pH 1,2 (A); pH 4,5 (B), dan pH 6,8 (C).



Gambar 5. Profil disolusi terbanding antara tablet lisinopril 10 mg formula 4 dan tablet inovator pada pH 1,2 (A); pH 4,5 (B), dan pH 6,8 (C).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pemeriksaan granul massa cetak dan sediaan tablet lisinopril 10 mg keempat formula memenuhi persyaratan dan untuk mengetahui pengaruh penggunaan peningkat absorpsi vitamin E TPGS 1000 NF, perlu ditetapkan formula yang akan dilakukan uji bioekivalensi.

Penggunaan Vitamin E TPGS 1000 NF tidak memberikan pengaruh terhadap hasil uji disolusi terbanding antara produk uji dan inovator.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1997. *Advice for Patient Drug Information in Lay Language: USPDI*, 17th Ed. rand McNally, tauton Massachutes: The United States Pharmacopeial Convention Inc.
- [BPOM] Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2004. *Pedoman Uji Bioekivalensi*. Jakarta: BPOM RI. hal: 3-15.
- Dominic. 1992. *Lisinopril, in Analytical Profiles Drug Substances and Excipients*. San Diego: Academic Press, p 233-276.
- Eastman Chemical Company. 2005. *Eastman Vitamin E TPGS NF: Applications and Properties*. Kingsport: Eastman Chemical Company 1-4, 9,14.
- Friedman DI and Amidon GL. 1989. Intestinal absorption mechanism of dipeptide angiotensin converting enzyme of the lysyl-proline type : lisinopril and SQ 29,852. *J. Pharm. Sci.* 78(12) : 995-996.
- Jae AS, Kang KM, Chan KY, Jae KS. 2011. Absorption enhancer and polymer (Vitamin E TPGS and PVP K 29) by solid dispersion improve dissolution and bioavailability of eprosartan mesylate. *Bull Korean Chem Soc.* 32(5): 1587.
- Johnson BM, Charman WN, Porter CJ. 2002. An in vitro examination of the impact of polyethylene glycol 40, pluronic P 85, and vitamin E d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate on P-glycoprotein efflux and enterocyte-based metabolism in excised rat intestine. *AAPS Pharm Sci.* 4(4):E40.
- Lieberman A, Herbert L, Lachman. 1980. *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets*. Vol 1. Marcel Dekker, New york and Basel, p : 61-62, 88-92, 114-116.
- Malpani A, Panda PB, Rao MEB. 2009. Formulation of lisinopril dihidrat tablet and study effect of extent of granulation on response variables. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(1): 132-134.
- Thakur A, Rana AC, Singh G, Saini S. 2013. An overview: excipient used in tablet dosage form. *Pharma Science Monitor.* 4(3-1): 343-350.
- Wade A, Paul WJ. 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2nd Ed. London: The Pharmaceutical Press. p 56, 141, 280, 294, 392, 424, 519.