

**STUDI BIOEKIVALENSI TABLET PARACETAMOL MEREK
A DAN B DENGAN PARACETAMOL PRODUK GENERIK
SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

Umi Sofina Turrohma
18020200025

PROGRAM STUDI S1 FARMASI
UNIVERSITAS ANWAR MEDIKA
SIDOARJO
2022

**STUDI BIOEKIVALENSI TABLET PARACETAMOL MEREK
A DAN B DENGAN PARACETAMOL PRODUK GENERIK
SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Persyaratan
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi



Oleh:

Umi Sofina Turrohma
18020200025

PROGRAM STUDI S1 FARMASI
UNIVERSITAS ANWAR MEDIKA
SIDOARJO
2022

**STUDI BIOEKIVALENSI TABLET PARACETAMOL
MEREK A DAN B DENGAN PARACETAMOL
PRODUK GENERIK SECARA *IN VITRO***

SKRIPSI

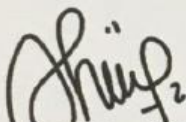
diajukan oleh :

**Umi Sofina Turrohma
18020200025**

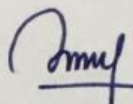
Sidoarjo, 21 Juni 2022
telah dipertahankan di depan tim penguji
dan dinyatakan memenuhi syarat,

Menyetujui,

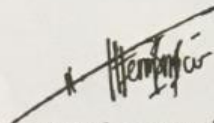
Dosen Pembimbing I


apt. Marthy Meliana A.J., S.Farm., M.Farm
NIDN. 0720019201

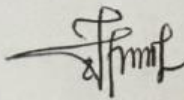
Dosen Pembimbing II


apt. Yani Ambari, S.Farm., M.Farm
NIDN. 0703018705

Dosen Penguji I


apt. Dewi Rahmawati, S.Farm., M.Farm
NIDN. 0513108101

Dosen Penguji II


apt. Iif Hanifa N., S.Farm., M.Farm
NIDN. 0731128604

Ditetapkan di : Sidoarjo
Tanggal : 21 Juni 2022

Ketua Program Studi S1 Farmasi
Universitas Anwar Medika

apt. Yani Ambari., S.Farm., M.Farm
NIDN. 07030187



PERNYATAAN ORISINAL SKRIPSI

Saya, yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Umi Sofina Turrohma
Tempat & Tanggal Lahir : Sidoarjo, 18 April 1999
Alamat : Dsn. Tangunan RT 04/RW 04 Ds. Bulang,
Kec. Prambon, Kab. Sidoarjo
Nomor Induk Mahasiswa : 18020200025
Program Studi : S1 Farmasi
Angkatan : 2018
Nomor HP : 081515353802

Dengan ini saya menyatakan yang sebenarnya :

- Bahwa naskah skripsi ini benar-benar orisinal, dan baru, dibuat oleh saya sendiri;
- Bahwa saya tidak menjiplak karya ilmiah milik orang lain;
- Bahwa naskah ini sepengetahuan saya belum ada yang membuat atau telah dipublikasikan atau pernah ditulis dan/atau diterbitkan oleh orang lain;
- Bahwa setiap pendapat orang lain yang saya kutip, selalu saya cantumkan sumber kutipan dan daftar pustaka;

Apabila pernyataan saya tidak benar dan dikemudian hari ternyata ada pihak lain yang mengklaim sebagai tulisannya yang saya jiplak, maka saya akan mempertanggungjawabkan sendiri tanpa melibatkan dosen pembimbing dan ataupun Program Studi S1 Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Anwar Medika.

Sidoarjo, 17 Juni 2022

Yang Menyatakan,



Umi Sofina Turrohma

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan limpahan rahmat, karunia, serta hidayah-Nya sehingga penyusun Proposal Skripsi yang berjudul “**Studi Bioekivalensi Tablet Paracetamol Merek A Dan B Dengan Paracetamol Produk Generik Secara *In Vitro***” dapat diselesaikan. Proposal Skripsi dibuat untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Farmasi di Universitas Anwar Medika.

Proposal skripsi ini dapat diselesaikan atas bimbingan, pengarahan, dan bantuan banyak pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Allah SWT, yang telah memberikan petunjuk, kekuatan, kesabaran serta keteguhan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan proposal skripsi ini dengan baik.
2. Kedua orang tua, Ayahanda tercinta Bapak Sodig dan Ibunda tersayang Ibu Mar’ah serta adik saya Mifta yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materil serta doa yang tiada henti-hentinya diberikan kepada penulis.
3. Martina Kurnia Rohma, S.Si., M.Biomed selaku Rektor Universitas Anwar Medika
4. apt., Yani Ambari, S.Farm., M.Farm selaku Ketua Program Studi S1 Farmasi Universitas Anwar Medika serta selaku Dosen Pembimbing Pendamping yang telah banyak memberikan pengarahan dan bimbingan dalam penyelesaian proposal skripsi ini.
5. apt. Marthy Meliana Ariyanti Jalnav, S.Farm., M.Farm selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah banyak memberikan pengarahan dan bimbingan dalam penyelesaian proposal skripsi ini.
6. Seluruh jajaran Dosen dan Tenaga Kependidikan Universitas Anwar Medika yang telah banyak memberikan ilmu dan pelajaran berharga.
7. Teman-teman S1 Farmasi angkatan 2018 yang telah senantiasa memberikan dukungan dan semangat kepada penulis.

8. Rendy Novalino Widiananta, yang tidak henti-hentinya dibuat repot oleh penulis, dan tak henti-hentinya memberikan dukungan dan semangat setiap harinya.
9. Dhea Pramesti Regita H partner solida yang telah memberikan dukungan kepada penulis
10. Rima Via Angraini selaku kakak laboran yang sangat baik hati membantu melancarkan proses penelitian
11. Ana Rizkiyatul Karimah, sebagai sahabat sekaligus adik perempuan, yang telah menemani dalam suka maupun duka, dan selalu mendukung penulis dalam kondisi apapun
12. Luluk Maknunah, teman sedari kecil yang tak henti-hentinya memberikan dukungan kepada penulis.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan.

Akhir kata, penulis mengharapkan proposal skripsi ini dapat memberikan manfaat dan semoga Allah SWT memberi perlindungan bagi kita semua.

Sidoarjo, 17 Juni 2022

Umi Sofina Turrohma

STUDI BIOEKIVALENSI TABLET PARACETAMOL MEREK A DAN B DENGAN PARACETAMOL PRODUK GENERIK SECARA *IN VITRO*

Umi Sofina Turrohma
Email : umisofina5@gmail.com

ABSTRAK

Obat merupakan salah satu komponen yang penting dan tidak tergantikan dalam pelayanan kesehatan untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat. Penggunaan obat generik di Indonesia secara umum hanya memiliki pasar sekitar 7% dibandingkan dengan pasar dari obat bermerek. Hal ini disebabkan anggapan dari masyarakat bahwa obat generik memiliki mutu yang lebih rendah dibandingkan dengan merek dagang. Perlu dilakukan penelitian untuk memberikan informasi tentang keefektifan suatu obat . salah satunya adalah uji bioekivalensi. Pada penelitian ini digunakan sampel Paracetamol yang merupakan obat analgesik dan antipiretik yang masuk kedalam sistem klasifikasi biofarmaseutik kelas 1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah tablet paracetamol generik dan paracetamol bermerek memiliki mutu yang sebanding serta mengetahui apakah antara tablet tersebut terdapat bioekivalensi. Penelitian ini menggunakan 3 tablet Paracetamol yang terdiri dari satu tablet paracetamol generik dan dua tablet paracetamol bermerek (A dan B). Hasil dari uji mutu fisik tablet menunjukkan bahwa semua tablet paracetamol telah memenuhi uji mutu fisik sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan, untuk uji penetapan kadar ketiga tablet telah memenuhi syarat yaitu paracetamol generik (98,83%), merek A (103,66%), merek B (98,54%). Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa antara produk generik dan bermerek telah memenuhi persyaratan uji disolusi dengan nilai faktor kemiripan sebesar 100 yang artinya ketiga produk dikatakan identik dan memiliki kemiripan atau ekivalensi profil disolusi antar produk karena produk-produk tersebut memiliki nilai ≥ 50 .

Kata kunci : Obat generik, Obat bermerek, Paracetamol, BCS I, Bioekivalensi, Mutu fisik, Disolusi, Faktor kemiripan (f_2)

BIOEQUIVALENCE STUDIES OF PARACETAMOL TABLETS BRAND A AND B WITH GENERIC PARACETAMOL PRODUCTS IN VITRO

Umi Sofina Turrohma
Email : umisofina5@gmail.com

ABSTRACT

Drug are one of the important and irreplaceable components in health service. The use of generic drugs in Indonesia in generally only has a market of around 7% compared of branded drugs. Research is needed to provide information about the effectiveness of a drug. One of them is bioequivalence test. In this study, samples of Paracetamol were used which is an analgesic antipyretic drugs that is included in the class 1 of Biopharmaceutic classification system. This study aims to determine whether is a bioequivalence between the tablets. This study use 3 of paracetamol tablets consisting of one generic tablet and two branded tablets (A and B). The results of the tablet physical quality test showed that all paracetamol tablets had met the physical quality test in accordance with the specified requirements, for the assay test the three tablets had met the requirements, namely generic paracetamol (98,83%), brand A (103,66%), brand B (98,54%). The results of the dissolution test indicate that the generic and branded products have met the dissolution test requirements with a similarity factor value of 100, which means that the three products are said to be identical and have similarity because these products have a value of 50.

Keywords : *Generic drugs, Branded drugs, Paracetamol, Bioequivalence, Dissolution*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN ORISINAL SKRIPSI	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan	6
1.4 Manfaat	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Obat Bermerek	7
2.2 Obat Generik	7
2.2.1 Obat Generik Berlogo	8
2.2.2 Obat Generik Bermerek	8
2.3 Paracetamol	9
2.3.1 Monografi	9
2.3.2 Sifat Farmakologis	10
2.3.2.1 Analgesik	10
2.3.2.2 Antipiretik	11
2.3.3 Farmakokinetik Obat	11
2.3.4 Farmakodinamik Obat	11
2.3.5 Mekanisme Kerja Obat	11
2.3.6 Efek Samping Obat	12
2.3.7 Dosis	12
2.3.8 Tablet Paracetamol Di Pasaran	13
2.4 Sistem Klasifikasi Biofarmasetika	13
2.4.1 Definisi BCS (Biopharmaceutical Classification System)	13
2.4.2 Tujuan Sistem Klasifikasi Biofarmasetika	14
2.4.3 Klasifikasi Sistem Biofarmasetika	14
2.4.4 Batas Kelas yang Digunakan dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasetika	15
2.4.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi Sistem Klasifikasi Biofarmasetika	16
2.5 Uji Bioekivalensi	17
2.5.1 Bioavailabilitas (Ketersediaan Hayati)	17
2.5.2 Ekivalensi Farmaseutik	18
2.5.3 Alternatif Farmaseutik	18
2.5.4 Bioekivalensi	18
2.5.5 Produk Obat Pembanding	19
2.5.6 Produk Obat “Copy”	19

2.5.7 Uji Disolusi	19
2.5.7.1 Definisi	19
2.5.7.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Disolusi	20
2.5.7.3 Manfaat Uji Disolusi	22
2.5.7.4 Alat Uji Disolusi.....	23
2.5.7.5 Prosedur Uji Disolusi	29
2.5.8 Uji Disolusi Terbanding	29
2.5.8.1 Produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi <i>in vitro</i> (uji disolusi terbanding).....	30
2.5.8.2 Parameter Profil Disolusi	32
2.5.9 Spektrofotometer	34
2.5.9.1 Instrumen Spektrofotometer	34
2.5.9.2 Prinsip Kerja	35
2.5.9.3 Skematik Alur Kerja Spektrofotometer	36
2.6 Persyaratan Mutu Tablet	36
2.6.1 Uji Organoleptis	37
2.6.2 Uji Keseragaman Ukuran	37
2.6.3 Uji Keseragaman Bobot	37
2.6.4 Uji Kekerasan Tablet.....	37
2.6.5 Uji Friabilitas atau Kerapuhan	38
2.6.6 Uji Waktu Hancur	38
2.7 Analisis Statistik Hasil Uji Disolusi	38
BAB III METODE PENELITIAN	39
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	39
3.2 Jenis dan Rancangan Penelitian	40
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	40
3.3.1 Waktu Penelitian	40
3.3.2 Tempat Penelitian.....	40
3.4 Bahan dan Alat Penelitian	40
3.4.1 Bahan Penelitian.....	40
3.4.2 Alat Penelitian	40
3.5 Populasi dan Sampel Penelitian	40
3.6 Variabel Penelitian	41
3.6.1 Variabel Bebas (<i>Independent Variabel</i>).....	41
3.6.2 Variabel Terikat (<i>Dependent Variabel</i>).....	41
3.6.3 Variabel Kontrol.....	41
3.7 Metode Kerja.....	41
3.7.1 Persiapan Sampel	41
3.7.2 Uji Mutu Fisik Tablet.....	41
3.7.2.1 Uji Organoleptis	41
3.7.2.2 Uji Keseragaman Ukuran	42
3.7.2.3 Uji Keseragaman Bobot	42
3.7.2.4 Uji Kekerasan Tablet.....	42
3.7.2.5 Uji Friabilitas atau Kerapuhan.....	42
3.7.2.6 Uji Waktu Hancur.....	43
3.7.3 Penetapan Kadar Paracetamol/Keseragaman Kadar dalam Tablet	43
3.7.3.1 Pembuatan NaOH 0,1 N	43
3.7.3.2 Pembuatan Larutan Induk Paracetamol.....	43

3.7.3.3	Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Pembuatan Kurva Baku	43
3.7.3.4	Penentuan Kadar Paracetamol Dalam Tablet Generik Dan Bermerek	44
3.7.4	Uji Disolusi Tablet Paracetamol	144
3.7.4.1	Pembuatan Media Disolusi.....	44
1.	Pembuatan Larutan Kalium Dihidrogen Fosfat 0,2 M.....	44
2.	Pembuatan Larutan NaOH 0,2 N	45
3.	Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,8.....	45
4.	Uji Disolusi Terbanding.....	45
3.7.4.3	Penetapan Kadar Paracetamol Terlarut	46
1.	Pembuatan Larutan Induk Paracetamol	46
2.	Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Pembuatan Kurva Baku.....	46
3.	Penetapan Kadar Paracetamol terlarut	46
3.8	Analisis Data	47
3.8.1	Analisis Teoritis	47
3.8.2	Analisis Statistik.....	47
3.8.3	Analisis Deskriptif	47
3.9	Rancangan Kerja Penelitian	48
BAB IV	HASIL PENELITIAN.....	49
4.1	Uji Mutu Fisik Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek.....	49
4.1.1	Uji Organoleptis Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek.....	49
4.1.2	Uji Keseragaman Ukuran Tablet Paracetamol Generik dan Bemerek	49
4.1.3	Uji Keseragaman Bobot Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek	50
4.1.4	Uji Kekerasan Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek	51
4.1.5	Uji Kerapuhan Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek.....	51
4.1.6	Uji Waktu Hancur Tablet Paracetamol Generik, Merek A, dan Merek B	52
4.2	Penetapan Kadar Paracetamol Dalam Tablet Generik dan Bermerek.....	52
4.2.1	Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Paracetamol	52
4.2.2	Pembuatan Kurva Baku Paracetamol.....	52
4.2.3	Penetapan Kadar Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek	53
4.3	Uji Disolusi Tablet Paracetamol	54
4.3.2	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	54
4.3.2	Pembuatan Kurva Baku.....	54
4.3.2	Uji Disolusi Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek	55
4.3.2.1	Profil Disolusi.....	55
4.3.2.2	<i>Dissolution Efficiency</i> (DE).....	56
4.3.2.3	Faktor Kemiripan (<i>f</i> ²).....	56
BAB V	PEMBAHASAN	58
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN	68
6.1	Kesimpulan.....	68
6.2	Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA		69
LAMPIRAN.....		77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Logo Generik.....	8
Gambar 2.2 Struktur Paracetamol	9
Gambar 2.3 Proses disolusi sediaan padat.....	19
Gambar 2.4 Alat Disolusi (Apparatus 1).....	24
Gambar 2.5 Alat Disolusi (Apparatus 2).....	25
Gambar 2.6 Alat Disolusi (Apparatus 3).....	26
Gambar 2.7 Alat Disolusi (Apparatus 4).....	27
Gambar 2.8 Alat Disolusi (Apparatus 5).....	28
Gambar 2.9 Alat Disolusi (Apparatus 6).....	28
Gambar 2.10 Alat Disolusi (Apparatus 7).....	29
Gambar 2.11 Spektrofotometer	34
Gambar 2.12 Skematik Kerja Spektrofotometer	36
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	39
Gambar 3.2 Rancangan Kerja Penelitian.....	48
Gambar 4.1 Kurva Baku Paracetamol.....	53
Gambar 4.2 Kurva Baku Paracetamol.....	54
Gambar 4.3 Profil Disolusi Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek.....	55
Gambar 4.4 Histogram $DE_{5\%}$, $DE_{15\%}$, $DE_{30\%}$	56

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tablet Paracetamol yang beredar di pasaran.....	13
Tabel 2.2 Tipe Alat Disolusi	24
Tabel 2.3 Tabel Interpretasi Hasil	32
Tabel 3.1 Syarat Penyimpangan Bobot Rata-Rata Tablet.....	42
Tabel 4.1 Hasil Perbandingan Uji Organoleptis Tablet Paracetamol.....	49
Tabel 4.2 Hasil Perbandingan Uji Keseragaman Ukuran Tablet Paracetamol.....	49
Tabel 4.3 Hasil Perbandingan Uji Keseragaman Bobot Tablet Paracetamol.....	50
Tabel 4.4 Hasil Perbandingan Uji Kekerasan Tablet Paracetamol.....	51
Tabel 4.5 Hasil Perbandingan Uji Kerapuhan Tablet Paracetamol.....	51
Tabel 4.6 Hasil Perbandingan Waktu Hancur Tablet Paracetamol.....	52
Tabel 4.7 Hasil Penetapan Kadar Paracetamol.....	53
Tabel 4.8 Perbandingan Kadar Paracetamol yang terlarut (%)......	55
Tabel 4.9 Hasil nilai f_2	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Selesai Revisi Proposal.....	75
Lampiran 2. Surat Keterangan Penggunaan Lab.....	76
Lampiran 3. Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet Paracetamol.....	77
Lampiran 4. Perhitungan Uji Keseragaman Bobot Tablet Paracetamol.....	78
Lampiran 5. Hasil Uji Kekerasan Tablet Paracetamol.....	81
Lampiran 6. Tabel Uji Kerapuhan Tablet Paracetamol.....	82
Lampiran 7. Contoh Perhitungan Uji Kerapuhan Paracetamol.....	83
Lampiran 8. Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Paracetamol.....	85
Lampiran 9. Hasil Persamaan Kurva Baku (Penetapan Kadar Tablet).....	86
Lampiran 10. Kurva Baku Paracetamol (Penetapan Kadar)	87
Lampiran 11. Hasil Uji Penetapan Kadar Dalam Tablet.....	88
Lampiran 12. Perhitungan Penetapan Kadar Paracetamol Dalam Tablet.....	89
Lampiran 13. Absorbansi Kurva Baku (Penetapan Kadar Disolusi).....	95
Lampiran 14. Kurva Baku Paracetamol (Penetapan Kadar Disolusi).....	96
Lampiran 15. Hasil Penetapan Kadar Paracetamol Terdisolusi.....	97
Lampiran 16. Contoh Perhitungan Hasil Penetapan Kadar Terdisolusi.....	98
Lampiran 17. Contoh Perhitungan Area Under Curve (AUC).....	101
Lampiran 18. Contoh Perhitungan <i>Dissolution Efficiency</i> (DE).....	102
Lampiran 19. Contoh Perhitungan f_2	103
Lampiran 20. Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek.....	104
Lampiran 21. Uji Mutu Fisik Tablet.....	105
Lampiran 22. Penetapan Kadar.....	106

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan (PERMENKES) RI Nomor 87 Tahun 2013, Obat merupakan salah satu komponen yang penting dan tidak tergantikan dalam pelayanan kesehatan untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat. Upaya dalam pelayanan kesehatan, ketersediaan suatu obat dalam jenis yang lengkap, jumlah yang cukup, terjamin dalam hal keamanan, mutu dan manfaatnya, memiliki harga yang terjangkau serta mudah diakses atau didapatkan adalah sasaran yang harus dicapai.

Pada umumnya obat yang beredar dipasaran terbagi menjadi dua macam yaitu obat generik dan obat paten. Obat paten (obat inovator atau originator) sendiri merupakan obat dengan zat aktif yang pertama kali ditemukan, dan membutuhkan penilaian mengenai efikasi, keamanan, dan mutu secara lengkap sebelum digunakan oleh pasien (BPOM RI, 2004) sedangkan obat generik adalah apabila obat paten telah habis masa patennya, maka obat dengan bahan aktif yang sama dengan obat paten dapat diproduksi oleh semua perusahaan farmasi tanpa harus membayar royalti.

Obat generik diluncurkan pada tahun 1991 dengan tujuan memberikan alternatif obat bagi masyarakat dengan kualitas terjamin, harga terjangkau serta ketersediaan yang cukup. Namun, selama ini masyarakat memiliki persepsi bahwa obat generik merupakan obat murahan, tidak berkualitas yang kurang khasiatnya. Hal tersebut juga didukung dengan kurangnya kepercayaan tenaga kesehatan (dokter dan apoteker) terhadap obat generik karena dinilai kurang efektif dalam pengobatan dibandingkan dengan obat paten maupun obat merek dagang lainnya (Harahap, 2010).

Persepsi pasien atau masyarakat terhadap obat generik masih buruk, yang salah satunya adalah menganggap bahwa obat generik merupakan obat murah sehingga mutunya diragukan pada dasarnya sangat tidak benar sebab industri farmasi merupakan salah satu industri yang regulasinya paling ketat. Pemerintah menerapkan standar manufatkur nasional ketat yang kenal sebagai CPOB (Cara

Pembuatan Obat yang Baik). Setiap obat baik obat generik, generik bermerek dan obat paten harus memenuhi standart kualitas sebelum diluncurkan atau disitribusikan ke pasar.

Persepsi pasien terhadap obat generik maupun generik bermerek pada studi terdahulu menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik terhadap karakteristik pasien dari sisi pendapatan per bulan dan tingkat pendidikan (Losifescu *et al*, 2008). Pandangan negatif terhadap obat generik berhubungan dengan status pasien sebagai peserta jaminan kesehatan nasional (JKN). Berlakunya jaminan kesehatan secara nasional merupakan akses untuk mengamankan masyarakat agar mendapatkan pelayanan kesehatan preventif, kuratif dan rehabilitatif dengan biaya murah. Namun seperti yang kita ketahui bahwa obat yang digunakan dalam program JKN ini merupakan obat generik. Diana (2017) menyebutkan bahwa selama ini persepsi di masyarakat bahwa obat generik merupakan obat murahan yang kurang khasiatnya dan biasa diberikan pada pasien kurang mampu. Sehingga timbul kesimpulan di masyarakat bahwa obat yang diberikan kepada pasien dengan jaminan kesehatan nasional lambat reaksinya dan kurang ampuh.

Meskipun harga obat generik lebih murah namun sebenarnya obat generik memiliki kualitas yang sama dengan obat paten. Obat generik memiliki harga lebih murah dikarenakan pada saat pembuatan obat tidak memerlukan riset yang mendalam karena obat tersebut merupakan obat copy dari obat paten yang telah habis masa patennya, sedangkan harga obat yang mahal salah satunya disebabkan karena riset obat yang membutuhkan waktu yang lama dan memerlukan biaya yang sangat besar, dari mulai biaya operasional, biaya kemasan hingga biaya promosi (Aprillinda, 2017). Penetapan harga obat generik sepenuhnya ditentukan oleh PERMENKES dengan perhitungan harga serasional mungkin (Dirjen YanFar, 2006). Sementara harga obat paten diserahkan pada mekanisme pasar. Jadi bukan berarti bahwa semakin mahal harga obat semakin baik mutunya, anggapan seperti itu keliru karena kandungan atau komposisi obat generik dan paten sama.

Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018 menunjukkan bahwa secara nasional terdapat 31,9% rumah tangga yang mengetahui atau

mendengar mengenai obat generik. Penggunaan obat generik di Indonesia secara umum hanya memiliki pasar sekitar 7% apabila dibandingkan dengan pasar dari obat bermerek. Hal ini disebabkan anggapan dari masyarakat bahwa obat generik memiliki mutu yang lebih rendah dibandingkan produk dengan merek dagang (Morison dkk, 2015). Persepsi masyarakat terhadap mutu obat generik yang negatif dapat mempengaruhi kesembuhan dan akan mengakibatkan menurunnya konsumsi obat generik oleh masyarakat (Debora dkk, 2018).

Dalam hal untuk meyakinkan bahwa mutu obat generik tidak lebih rendah dengan merek dagang, diperlukan adanya informasi tentang mutu obat yang bersangkutan. Mutu obat generik yang masih sering dipertanyakan oleh masyarakat perlu dimantapkan dengan berbagai data penelitian laboratorium. Salah satu penelitian yang dapat memberikan informasi tentang keefektifan suatu obat adalah uji bioekivalensi. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) mempunyai kewajiban untuk menilai semua produk obat sebelum dipasarkan, memberikan izin pemasaran, serta selanjutnya melakukan pengawasan terhadap produk obat setelah dipasarkan dengan tujuan untuk memberikan jaminan kepada masyarakat bahwa produk obat tersebut memenuhi standar efikasi, keamanan dan mutu produk yang dibutuhkan (BPOM RI, 2004).

Maka untuk memenuhi tujuan tersebut selain memenuhi persyaratan cara pembuatan obat yang baik (CPOB), beberapa produk memerlukan uji ekivalensi secara *in vivo* atau uji bioekivalensi. Dimana studi bioekivalensi (BE) merupakan studi bioavailabilitas (BA) komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antara produk uji untuk suatu produk obat copy dengan produk obat innovator atau pembandingnya. Dua produk obat dikatakan bioekivalen apabila keduanya mempunyai efikasi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik serta pada pemberian dengan dosis yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga memiliki efek yang sama, dalam hal efikasi maupun keamanan.

Bioavailabilitas merupakan persentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif setelah pemberian obat. Apabila bioavailabilitas kedua produk obat tidak memenuhi kriteria bioekivalen, maka produk tersebut dikatakan bioinekivalen (BPOM RI,

2004). Uji bioavailabilitas berguna dalam menetapkan pengaruh perubahan sifat fisikokimia bahan obat dan pengaruh produk obat atau bentuk sediaan pada farmakokinetik obat. Sedangkan studi bioekivalensi berguna dalam membandingkan bioavailabilitas obat yang sama (garam maupun ester yang sama) dari berbagai produk obat. Apabila produk-produk obat dinyatakan memiliki bioekuivalen dan ekuivalen terapeutik, maka profil kemanjuran klinis dan keamanan dari produk obat dianggap sama dan dapat digantikan satu sama lain (Shargel, 2012).

Uji bioekivalensi dapat diketahui melalui percobaan *in vitro* maupun *in vivo*. Pengujian *in vitro* dilakukan dengan metode disolusi terbanding dan faktor kemiripan (*Similarity factor/f2*) (BPOM RI, 2004). Melalui uji disolusi obat dapat menguji kelarutan obat karena terdapat korelasi yang signifikan antara kelarutan dan ketersediaan obat dalam tubuh. Dengan dilakukan uji bioekivalensi ini dapat diketahui keefektifan suatu obat, dan dengan membandingkan bioavailabilitas sediaan generik dan generik bermerek akan diperoleh perbandingan mutu keduanya, yang berarti akan didapatkan apakah antara sediaan generik dan sediaan bermerek terdapat suatu bioekivalensi.

Apabila obat generik sudah memenuhi uji bioekivalensi maka dapat disimpulkan bahwa obat generik memiliki khasiat, mutu, keamanan yang sama dengan obat inovatornya. Dengan adanya hasil uji tersebut diharapkan tidak ada keraguan bagi pasien, masyarakat, maupun tenaga kesehatan untuk menggunakan obat generik dan dapat menghilangkan asumsi yang buruk tentang obat generik (Aprillinda, 2017).

Produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* salah satunya adalah berlaku produk system klasifikasi biofarmaseutik (*Biopharmaceutic Classification System = BCS*) kelas 1. Salah satu contoh obat kelas 1 ini adalah Paracetamol. Paracetamol merupakan salah satu obat analgesik dan antipiretik yang banyak digunakan di dunia sebagai obat lini pertama sejak tahun 1950 (Sari, 2007) dan merupakan obat yang banyak digunakan oleh masyarakat untuk obat demam, karena relatif mudah didapatkan di apotek (Wilmana, 2007). Penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Putro (2017) menemukan bahwa obat-obat analgesik yang sering diresepkan yaitu parasetamol sebesar 37%, yang diikuti

oleh ibuprofen, asam mefenamat dan piroksikam (Putro *et al*, 2017). Parasetamol juga banyak digunakan sebagai obat swamedikasi untuk meredakan nyeri ringan atau sedang, pada penelitian Aqeel dkk., (2014) dilaporkan bahwa golongan obat analgesik yang banyak digunakan dalam swamedikasi yaitu parasetamol sebesar 42,8%, asam mefenamat sebesar 26,2%, aspirin sebesar 16,0%, ibuprofen sebesar 9,6%, diklofenak sebesar 3,2%, naproxen sebesar 1,1%, dan flurbiprofen sebesar 1,1%. Tarazi dkk. (2016) juga melaporkan bahwa obat yang banyak digunakan dalam swamedikasi adalah parasetamol 38,2%, NSAID 29,1%, Antibiotik 16,9%, obat-obatan herbal 6,7%, obat-obat lain 9,1%.

Paracetamol masuk kedalam system klasifikasi biofarmaseutik kelas 1 yang diformulasikan sebagai produk dengan kelarutan dalam air yang tinggi serta memiliki permeabilitas dalam usus yang tinggi, hampir 100% penyerapan dapat diharapkan setidaknya 85% dari produk larut dalam 30 menit pengujian disolusi *in vitro* dalam berbagai nilai pH, oleh karena itu data bioekivalensi *in vivo* tidak diperlukan untuk menjamin perbandingan produk (Wagh dkk, 2010).

Berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian tentang “**Studi Bioekivalensi Tablet Paracetamol Merek A Dan B Dengan Paracetamol Produk Generik Secara *In Vitro***” untuk melihat apakah ada perbedaan mutu obat, serta melakukan perbandingan produk tersebut dengan tujuan dapat diketahui bioekivalensinya. Apabila terbukti bahwa mutu sediaan tablet Paracetamol merek A dan B setara dengan mutu produk generik, serta ketiga produk tersebut terdapat bioekivalensi, maka diharapkan dapat mendorong keberhasilan penggunaan tablet Paracetamol dalam pelayanan kesehatan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut :

1. Bagaimana perbandingan mutu fisik antara tablet Paracetamol produk generik dengan Paracetamol merek A dan B?
2. Apakah terdapat suatu bioekivalensi antara tablet Paracetamol merek A dan B dengan Paracetamol produk generik?

1.3 Tujuan

Tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui :

1. Perbandingan mutu antara tablet Paracetamol produk generik dengan Paracetamol merek A dan B
2. Adanya bioekivalensi antara tablet Paracetamol merek A dan B dengan Paracetamol produk generik

1.4 Manfaat

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini, diantaranya adalah :

1. Manfaat bagi peneliti yaitu menambah wawasan tentang studi bioekivalensi antara tablet Paracetamol merek A dan B dengan Paracetamol produk generik
2. Manfaat bagi instansi yaitu sebagai bahan informasi bagi penelitian mengenai studi bioekivalensi
3. Manfaat bagi masyarakat yaitu dapat menambah wawasan dan mengetahui studi bioekivalensi dan masyarakat tidak ragu lagi menggunakan obat generik karena mutu dan efektivitasnya terjamin

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obat Bermerek

Obat paten merupakan obat baru yang diproduksi dan diedarkan oleh sebuah industri farmasi, serta dilindungi oleh hak paten. Berdasarkan Undang-undang No. 14 Tahun 2001 tentang paten, masa hak paten suatu obat adalah 20 tahun. Dalam masa ini, perusahaan farmasi memiliki hak eksklusif untuk memproduksi obat paten, dimana obat ini tidak boleh diproduksi oleh perusahaan farmasi lain tanpa izin. Penemuan sebuah obat paten melalui serangkaian uji klinis sesuai dengan aturan internasional, sebelum dapat diproduksi secara masal. Selain itu, hak eksklusif suatu perusahaan untuk melakukan proses produksi dan pemasaran obat paten membutuhkan biaya yang cukup besar, sehingga obat paten cenderung memiliki harga yang lebih mahal. Obat yang telah habis masa patennya yang kemudian diproduksi dan diedarkan oleh sebuah industri farmasi lain dengan nama dagang disebut sebagai obat *me-too* atau saat ini dikenal sebagai obat generic bermerek. Namun ada juga obat *me-too* yang diedarkan dengan nama dagang.

2.2 Obat Generik

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan No. HK. 02. 02/ MENKES/068/I/2010 obat generik adalah obat dengan nama resmi INN (*International Non Proprietary Names*) yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia untuk zat berkhasiat yang terkandung didalamnya. Obat generik merupakan salah satu dari kebijakan pengendalian harga obat, di mana obat dijual dengan nama bahan aktifnya. Agar para dokter dan masyarakat dapat menerima dan menggunakan obat generik, di Indonesia kewajiban penggunaan obat generik berlaku di unit-unit pelayanan kesehatan pemerintah (Badan POM, 2017).

Obat generik biasanya dibuat setelah obat paten telah habis masa patennya (obat innovator), obat tersebut kemudian disebut sebagai obat generik (generik= nama zat berkhasiatnya). Ada dua jenis obat generik di pasaran: obat generik berlogo dan obat generik bermerek.

2.2.1 Obat Generik Berlogo



Gambar 2.1 Logo Generik (Priyanto, 2008)

Obat generik berlogo merupakan obat yang menggunakan nama zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo dari perusahaan farmasi yang memproduksi pada kemasan obat. Pada awalnya pemberian logo tersebut sebagai lambang yang menyatakan bahwa obat diproduksi oleh industri farmasi yang telah mendapatkan sertifikat cara pembuatan obat yang baik (CPOB). CPOB merupakan cara pembuatan obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan yang telah ditentukan. (Priyanto, 2008). Namun seiring berjalannya waktu, semua obat harus memiliki sertifikat CPOB untuk memperoleh izin edar obat di Indonesia. Hal ini bertujuan untuk menjaga kualitas obat tetap sesuai standart meskipun diproduksi oleh perusahaan farmasi yang berbeda.

Obat Generik Berlogo (OGB) diluncurkan pada tahun 1991 oleh pemerintah yang ditujukan untuk memenuhi kebutuhan obat masyarakat kelas menengah ke bawah. Jenis obat ini mengacu pada Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) yang merupakan obat esensial untuk penyakit tertentu. Berdasarkan Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) No. 24 Tahun 2017, kemasan obat generic harus mencantumkan harga eceran tertinggi (HET) sesuai dengan peraturan perundang-undangan dan logo generik berwarna hijau. Selain itu harga jual obat sudah ditentukan oleh pemerintah dan disamakan untuk semua perusahaan farmasi, sehingga harga jual obat akan lebih murah.

2.2.2 Obat Generik Bermerek

Obat generik bermerek merupakan obat yang dijual menggunakan nama dagang sesuai dengan keinginan produsen atau perusahaan farmasi yang memproduksi obat. Obat generik bermerek sering disalah artikan sebagai obat paten. Meskipun memiliki kandungan obat yang sama, obat generik bermerek

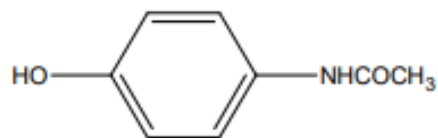
umumnya memiliki harga yang lebih mahal karena membutuhkan biaya produksi serta promosi yang lebih mahal dibandingkan dengan obat generik biasa. Contohnya : Sanmol (Paracetamol), Amoxsan (Amoksisilin), Divask (Amplodipin), dan lain sebagainya.

Pada dasarnya, tidak ada perbedaan dalam hal mutu, khasiat dan keamanan antara obat generik, obat bermerek maupun obat paten dengan kandungan yang bahan aktif yang sama karena produksi obat generik juga menerapkan prinsip CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik), seperti halnya obat bermerek maupun paten. Namun, masyarakat masih memandang sebelah mata kualitas obat generik meskipun mutu, khasiat dan keamanannya setara dengan obat bermerek maupun obat paten (Kemenkes RI, 2013).

Obat generik yang beredar dipasaran memiliki harga yang jauh lebih murah dibandingkan dengan obat paten. Hal ini disebabkan karena obat generik dipasarkan dengan mengesampingkan biaya penelitian dan pengembangan, studi klinis dan promosi yang menjadi sebab mahalunya harga obat paten. Selain obat generik, ada obat generik yang disebut sebagai obat generik bermerek (*branded*). Harga obat generik bermerek dipasaran biasanya lebih mahal daripada obat generik biasa karena harga tersebut telah ditentukan oleh kebijakan perusahaan farmasi yang memproduksi obat tersebut. Selisih harga timbul karena obat generik bermerek biasanya dikemas lebih memadai dan dilakukan promosi yang gencar (Kemenkes RI, 2013).

2.3 Paracetamol

2.3.1 Monografi



Gambar 8.2 Struktur Paracetamol (Depkes RI, 2020)

Parasetamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_9NO_2$, dalam bentuk anhidrat. Paracetamol merupakan serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau dan memiliki rasa sedikit manis. Paracetamol larut dalam air mendidih, dalam natrium hidroksida 1 N, dan juga larut dalam etanol (Depkes RI, 2020). Nama lain dari Paracetamol adalah para-aminofenol.

Paracetamol digunakan dalam bentuk sediaan tunggal sebagai analgesik dan antipiretik. Paracetamol bertindak sebagai analgesik dengan meredakan nyeri ringan hingga sedang (Katzung, 2011). Parasetamol juga dikenal sebagai Tylenol, merupakan analgesik yang paling banyak digunakan diseluruh dunia dan direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) sebagai pengobatan lini pertama untuk kondisi nyeri sejak tahun 1950 (Sari, 2007). Parasetamol digunakan secara luas di berbagai negara termasuk Indonesia dalam bentuk sediaan tunggal maupun kombinasi dengan obat lain seperti obat flu, melalui resep dokter atau yang dijual secara bebas (Apparavoo, 2012).

2.3.2 Sifat Farmakologis

Semua NSAID, termasuk dalam *inhibitor COX-2* selektif, merupakan antipiretik, analgesic dan antiradang. Satu pengecualian adalah asetaminofen (paracetamol), yang merupakan anpiretik dan analgesik tetapi tidak memiliki aktivitas antiradang. Hal ini dapat dijelaskan oleh kenyataan bahwa asetaminofen dengan efektif menghambat siklooksigenase di otak tetapi tidak ditempat peradangan di jaringan perifer. Sebaliknya efek antipiretiknya dapat dijelaskan dengan kemampuannya menghambat siklooksigenase di otak, yang tonus peroksidanya rendah (Goodman & Gilman, 2017).

2.3.2.1 Analgesik

Analgesik adalah zat yang dapat mengurangi nyeri tanpa menghilangkan kesadaran (Tjay, 2015). Menurut Siswandono (2008), analgesik merupakan senyawa yang dapat menekan fungsi system saraf pusat (SSP) secara selektif dan digunakan untuk mengurangi rasa sakit tanpa mempengaruhi kesadaran, bekerja dengan menurunkan nilai ambang perpepsi rasa sakit. Menurut Tjay dan Rahardja (2010), analgesik dibagi menjadi dua kelompok besar atas dasar farmakologinya, yaitu :

- 1) Analgesik Perifer atau NSAID (non narkotik), terdiri dari obat-obat yang bersifat non narkotik dan tidak bekerja sentral. Contohnya parasetamol.
- 2) Analgesik Narkotik khusus, digunakan untuk mengurangi rasa nyeri hebat. Contohnya morfin.

2.3.2.2 Antipiretik

Antipiretik merupakan golongan obat untuk demam. Demam sebenarnya merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap kuman infeksi. Saat terjadi infeksi, otak akan menaikkan suhu tubuh di atas nilai normal sehingga suhu tubuh menjadi tinggi (demam). Obat antipiretik bekerja dengan cara menurunkan suhu tubuh kembali ke normal (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.3.3 Farmakokinetik Obat

Asetaminofen (Paracetamol) diberikan secara oral. Penyerapan berkaitan dengan laju pengosongan lambung, diabsorpsi dengan cepat dan hampir sempurna dari saluran cerna, dan konsentrasi darah puncak biasanya tercapai dalam 30-60 menit. Asetaminofen sedikit terikat ke protein plasma dan mengalami metabolisme parsial oleh enzim-enzim mikrosom hati dan diubah menjadi asitaminofen sulfat dan glukuronida. Asetaminofen kurang dari 5% diekskresikan tanpa berubah. Asetaminofen memiliki waktu paruh 2-3 jam dan relative tidak terpengaruh oleh fungsi ginjal (Katzung, 2015). Sebagian parasetamol (80%) dikonjugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat, paracetamol dapat diekskresikan melalui ginjal (Katzung, 2011).

2.3.4 Farmakodinamik Obat

Sebagai analgesik dan antipiretik, paracetamol hanya efektif terhadap nyeri dengan intensitas rendah sampai sedang. Namun paracetamol memiliki efektifitas yang tinggi terhadap antipiretik, hal ini dikarenakan analgesik menghambat *COX-2* sedangkan antipiretik menghambat *COX-3* yang langsung berada pada saraf sentral di hipotalamus atau sawar otak (Katzung, 2011).

2.3.5 Mekanisme Kerja Obat

Parasetamol bekerja secara non selektif dengan menghambat enzim siklooksigenase (*COX-1* dan *COX-2*). Pada *COX-1* memiliki efek *cytoprotektif* yaitu melindungi mukosa lambung, apabila dihambat akan terjadi efek samping pada *gastrointestinal* atau pencernaan. Sedangkan ketika *COX-2* dihambat akan menyebabkan produksi prostaglandin menurun. Prostaglandin merupakan mediator nyeri, demam dan anti inflamasi. Sehingga apabila prostaglandin dihambat menyebabkan menurunnya rasa nyeri. Sebagai antipiretik, paracetamol bekerja dengan menghambat *COX-3* pada hipotalamus. Parasetamol memiliki sifat yang

lipofil (larut lemak) sehingga mampu menembus Blood Brain Barrier (BBB), sehingga menjadi first line pada terapi antipiretik. Golongan obat analgesik-antipiretik tidak menimbulkan ketergantungan dan tidak menimbulkan efek samping sentral yang merugikan. Setiap obat yang menghambat siklooksigenase memiliki kekuatan dan selektivitas yang berbeda (Goodman & Gilman, 2012).

2.3.6 Efek Samping Obat

Secara umum NSAID dapat menyebabkan efek samping pada tiga sistem organ, yaitu saluran pencernaan, ginjal dan hati (Katzung, 2011). Dalam dosis terapeutik, kadang terjadi peningkatan ringan enzim hati tanpa ikterus, hal ini reversibel jika obat dihentikan. Pada dosis yang lebih besar, dapat terjadi pusing bergoyang, eksitasi, dan disorientasi. Ingesti 15 gram asetaminofen dapat menyebabkan kematian, akibat hipotoksitas berat disertai nekrosis sentrilobulus. Pada beberapa orang dapat terjadi hipersensitivitas. Anemia hemolitik dan methemoglobinemia merupakan efek samping yang jarang terjadi (Katzung, 2015). Namun dalam obat parasetamol, efek sampingnya tidak begitu berbahaya, tetapi apabila digunakan dalam jangka waktu yang cukup lama dapat menyebabkan kerusakan hati (Goodman & Gilman, 2012).

2.3.7 Dosis

Pada nyeri akut dan demam dapat diatasi secara efektif dengan 325-500 mg empat kali sehari. Pada dewasa, dosis saat ini dianjurkan tidak melebihi 4g/hari untuk sebagian besar kasus (Katzung, 2015).

2.3.8 Tablet Paracetamol Di Pasaran

Tabel 2.1 Tablet Paracetamol yang Beredar Di Pasaran (ISO, 2016)

Nama Dagang	Bentuk Sediaan	Kekuatan	Dosis
Afidol	Tablet	500 mg	1-2 tablet, tiap 4-6 jam
Betamol	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1 kaplet
Biogesic	Tablet	500 mg	3x sehari, 1-2 tablet
Citomol	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet
Dapyrin	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1 tablet
Dumin	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet
Ekacetol	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Erlamol	Tablet	500 mg	3x sehari, 1-2 tablet
Erphamol	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Farmadol	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1 tablet
Fasidol	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Fevrin	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet
Grafadon	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Hufagesic	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1 kaplet
Iftamol	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Itramol	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1 kaplet
Kamolas	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Kokogesic	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1 kaplet
Lanamol	Kaplet	500 mg	3x sehari, 1 kaplet
Maganol	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Mirasic	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1 kaplet
Nasamol	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet
Novagesic	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1 kaplet
Ottopan	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1 tablet
Pacetik	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1 tablet
Pamol	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet
Panadol	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet
Panadol Actifats	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Paracetamol	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet
Paracetamol 500 mg	Kaplet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 kaplet
Progesic	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 2 tablet
Pyrex	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1 tablet
Pyrexin	Tablet	500 mg	3x sehari, 1-2 tablet
Pyridol	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet
Sanmol	Tablet	500 mg	3-4x sehari, 1-2 tablet

2.4 Sistem Klasifikasi Biofarmasetika

2.4.1 Definisi BCS (Biopharmaceutical Classification System)

BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) atau disebut dengan sistem klasifikasi biofarmasetika adalah suatu metode eksperimental yang mengukur

permeabilitas dan kelarutan suatu zat dalam kondisi tertentu. Sistem klasifikasi ini dibuat untuk pemberian obat secara oral (Bethlehem, 2011).

Bioavailabilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efikasi suatu sediaan farmasi. Kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas. Sistem dispersi padat dan sistem penghantaran obat *mucoadhesif* merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna (Noval *et al*, 2021).

2.4.2 Tujuan Sistem Klasifikasi Biofarmasetika

Tujuan dari system klasifikasi biofarmasetika adalah sebagai berikut (Reddy dkk, 2011):

- 1) Untuk meningkatkan efisiensi pengembangan obat dan proses peninjauan untuk mengidentifikasi uji bioekivalensi.
- 2) Untuk merekomendasikan kelas pelepasan cepat dari bentuk sediaan oral yang secara bioekivalensi dapat dinilai berdasarkan studi *in vitro*.
- 3) Untuk merekomendasikan suatu metode klasifikasi yang sesuai dengan disolusi bentuk sediaan dengan karakteristik kelarutan dan permeabilitas produk obat.

2.4.3 Klasifikasi Sistem Biofarmasetika

BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) atau sistem klasifikasi biofarmasetika diklasifikasikan menjadi empat kelas, yaitu :

1) Kelas 1 (Permeabilitas tinggi, Kelarutan tinggi)

Obat yang masuk golongan kelas 1 memiliki penyerapan dan disolusi yang tinggi. Senyawa kelas 1 umumnya sangat baik diserap, diformulasikan sebagai produk dengan pelepasan segera. Hampir 100% penyerapan dapat diharapkan jika setidaknya 85% dari produk dapat larut dalam 30 menit dalam pengujian disolusi *in vitro* di berbagai pH, Oleh karena itu pada senyawa golongan kelas 1 data bioekivalensi *in vivo* tidak diperlukan untuk menjamin perbandingan produk (Wagh dkk, 2010).

Beberapa obat yang masuk dalam BCS Kelas 1 adalah Paracetamol, Metoprolol, Diltiazem, Verapamil, dan Propanolol. (Wagh dkk, 2010).

2) Kelas II (Permeabilitas tinggi, Kelarutan Rendah)

Obat yang masuk dalam Kelas II memiliki daya serap yang tinggi namun laju disolusinya rendah. Dalam disolusi secara *in vivo*, memiliki tingkat penyerapan terbatas kecuali dalam jumlah dosis yang tinggi. Penyerapan obat untuk Kelas II biasanya lebih lambat daripada Kelas I dan terjadi pada jangka waktu yang lama. Bioavailabilitas golongan Kelas II dibatasi oleh tingkat pelarutnya. Oleh karena itu, korelasi antara bioavailabilitas *in vivo* dan *in vitro* dalam solvasi dapat diamati. Beberapa obat yang masuk dalam BCS Kelas 1 adalah Fenitoin, Ketakonazol, Asam Mefenamat, dan Nifedipin (Reddy dkk, 2011).

3) Kelas III (Permeabilitas rendah, Kelarutan tinggi)

Permeabilitas obat berpengaruh pada tingkat penyerapan obat, namun obat golongan kelas ini memiliki laju disolusi yang sangat cepat. Obat golongan Kelas III menunjukkan variasi yang tinggi dalam tingkat penyerapan obat. Karena pelarutan yang cepat, variasi ini disebabkan oleh perubahan permeabilitas membrane fisiologi bukan faktor dari bentuk sediaan. Beberapa obat yang masuk dalam BCS Kelas III adalah Simetidin, Acyclovir, Neomycin B, dan Captopril (Reddy dkk, 2011).

4) Kelas IV (Permeabilitas rendah, Kelarutan rendah)

Senyawa golongan Kelas IV memiliki bioavailabilitas yang buruk. Biasanya senyawa kelas ini tidak diserap dengan baik dalam mukosa usus. Senyawa ini tidak hanya sulit untuk terdisolusi namun sekali didisolusi, sering menunjukkan permeabilitas yang terbatas pada mukosa gastrointestinal. Obat kelas ini cenderung sangat sulit untuk diformulasikan. Beberapa obat yang masuk dalam BCS Kelas IV adalah Taxol, Hydroclorothiazide, dan Furosemid (Wagh dkk, 2010).

2.4.4 Batas Kelas yang Digunakan dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasetika

Batas kelas yang digunakan dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasetika diantaranya adalah (Dash dkk, 2011) :

- 1) Suatu obat dianggap sangat larut ketika kekuatan dosis tertinggi yang larut dalam ≤ 250 mL air pada rentang pH 1 sampai 7,5.

- 2) Suatu obat dianggap sangat permeable ketika tingkat penyerapan pada manusia $\geq 90\%$ dari dosis yang diberikan, berdasarkan pada keseimbangan masaa atau dibandingkan dengan dosis pembanding intravena.
- 3) Suatu produk obat dianggap cepat melarut ketika $\geq 85\%$ dari jumlah bahan obat larut dalam waktu 30 menit menggunakan alat disolusi tipe 1 atau 2 dalam volume ≤ 900 mL larutan buffer.

2.4.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi Sistem Klasifikasi Biofarmasetika

Faktor-faktor yang mempengaruhi system klasifikasi biofarmasetika diantaranya adalah:

1) Laju Disolusi

Suatu produk obat dikatakan cepat melarut apabila tidak kurang dari 85% dari jumlah yang tertera pada etiket bahan obat larut dalam waktu 30 menit, menurut *US Pharmacopeia (USP)* alat disolusi tipe 1 pada 100rpm atau alat disolusi tipe 2 pada 50rpm dalam volume 900mL atau kurang disetiap media seperti HCl 0,1 N atau cairan lambung buatan tanpa enzim, larutan buffer pH 4,5, larutan buffer pH 6,8 atau cairan usus buatan tanpa enzim (Wagh dkk, 2010).

2) Kelarutan

Tujuan dari pendekatan BCS adalah untuk menentukan kesetimbangan kelarutan suatu obat dalam kondisi pH fisiologis. Profil kelarutan pH suatu obat uji harus ditentukan pada $37\pm 1^\circ\text{C}$ dalam media air dengan rentang pH 1-7,5. Suatu obat dianggap memiliki daya larut tinggi apabila pada dosis yang tinggi obat dapat larut dalam air dengan volume 250 mL atau kurang pada kisaran pH 1,2 s/d 6,8 pada suhu $37\pm 1^\circ\text{C}$, dan suatu obat dianggap daya larutnya rendah jika larut pada air dengan volume lebih dari 250 mL. Kondisi pH untuk penentuan kelarutan dapat didasarkan pada karakteristik ionisasi obat uji. Misalnya, ketika pKa obat berada dikisaran 3-5, maka kelarutan harus ditentukan pada $\text{pH} = \text{pKa}$, $\text{pH} = \text{pKa} + 1$, $\text{pH} = \text{pKa} - 1$. Uji dilakukan minimal tiga kali percobaan. Larutan buffer standar yang telah dijelaskan dalam *USP* dapat digunakan dalam uji kelarutan. Apabila buffer tidak cocok untuk alasan fisika atau kimia, maka larutan penyangga dapat digunakan. (Wagh dkk, 2010).

3) Permeabilitas

Permeabilitas didasarkan langsung pada tingkat penyerapan suatu obat pada usus manusia, permeabilitas juga didasarkan tidak langsung melalui pengukuran laju perpindahan massa melewati membran usus manusia. Suatu obat dikatakan sangat permeable ketika tingkat penyerapannya pada usus manusia adalah 90% atau lebih dari dosis yang diberikan, berdasarkan keseimbangan massa atau dibandingkan dengan dosis pembanding intravena (Reddy dkk, 2011).

2.5 Uji Bioekivalensi

2.5.1 Bioavailabilitas (Ketersediaan Hayati)

Bioavailabilitas merupakan presentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai/tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif setelah pemberian produk obat, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari eksresinya dalam urin (BPOM RI, 2004). Studi bioavailabilitas dilakukan terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui maupun obat dengan efek teraeutik yang belum disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk dipasarkan. Dalam menyetujui suatu produk, FDA harus memastikan bahwa produk obat tersebut aman dan efektif sesuai dengan label indikasi penggunaan obat (Shargel & Andrew, 2005). Faktor-faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas :

1) Sifat Fisika Kimia Obat

Faktor kelarutan sangat mempengaruhi disolusi seperti bentuk Kristal, amorf, polimorfi, solvate memiliki kelarutan yang berbeda-beda. Sifat asam bebas, basa bebas, atau bentuk garam dapat mempengaruhi kelarutan dari sifat produk yang diuji (Proudfoot, 1990).

Faktor transport obat larut dalam lemak akan lebih mudah melewati membrane, besarnya ionisasi mempengaruhi transport obat (Shargel & Andrew, 2005). Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaan partikel sehingga laju disolusi terjadi lebih cepat. Bahan tambahan tidak larut air menyebabkan laju disolusi lebih lambat. Bahan penghancur dalam jumlah besar akan mempercepat tablet hancur dalam tubuh (Bestari *et al*, 2017).

2) Faktor Formulasi

Dalam merancang suatu produk obat yang akan melepaskan bahan aktif pada sediaan yang dibuat secara sistemik harus mempertimbangkan beberapa hal yaitu : jenis produk obat, sifat bahan tambahan dalam produk obat dan sifat fisikokimia obat (Shargel & Andrew, 2005).

Untuk obat yang diberikan secara oral, bioavailabilitasnya mungkin kurang dari 100% dikarenakan :

- (1) Obat diabsorpsi tidak sempurna
- (2) Eliminasi lintas pertama (*First-Pass Elimination*) obat di absorpsi menembus dinding usus, darah vena porta mengirimkan obat ke hati sebelum masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Obat dapat dimetabolisme dalam dinding usus atau bahkan dalam darah vena porta. Hati dapat mengekskresikan obat dalam empedu.
- (3) Laju Absorpsi

Bioekivalensi merupakan perbandingan bioavailabilitas dari dua atau lebih produk obat. Dua produk obat yang mengandung zat aktif sama dikatakan bioekivalen apabila kecepatan dan jumlah yang diabsorpsi sama (Cheresson, 1996).

2.5.2 Ekivalensi Farmaseutik

Dua produk obat dikatakan mempunyai ekivalensi farmaseutik apabila keduanya mengandung zat aktif yang sama dalam jumlah yang sama dan memiliki bentuk sediaan yang sama (BPOM RI, 2004).

2.5.3 Alternatif Farmaseutik

Dua produk obat merupakan alternatif farmaseutik apabila keduanya mengandung zat aktif yang sama tetapi berbeda dalam bentuk kimia (garam, ester, dsb) atau bentuk sediaan atau kekuatan (BPOM RI, 2004).

2.5.4 Bioekivalensi

Dua produk obat dikatakan bioekivalen apabila keduanya mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dan pada pemberian dengan dosis oral yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan. Apabila bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen maka kedua produk obat tersebut dikatakan bioinekivalen (BPOM RI, 2004).

2.5.5 Produk Obat Pembanding

Dalam suatu studi bioekivalensi, satu formulasi obat dipilih sebagai standar pembandingan dari formulasi obat yang lain. Produk pembandingan yang digunakan adalah produk obat inovator yang telah memiliki izin pemasaran di Indonesia berdasarkan penilaian dossier lengkap dengan yang membuktikan efikasi keamanan dan mutu. Apabila produk obat inovator yang sudah tidak lagi dipasarkan di Indonesia atau tidak dikenali lagi dikarenakan sudah terlalu lama beredar di pasar, maka dapat digunakan produk obat inovator dari *primary market* (suatu negara dimana produsennya menganggap bahwa efikasi, keamanan dan kualitas produknya terdokumentasi paling baik) atau produk yang merupakan *market leader* yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia dan telah lolos penilaian efikasi, keamanan, dan mutu. Produk obat pembandingan yang digunakan harus disetujui oleh BPOM (BPOM RI, 2004).

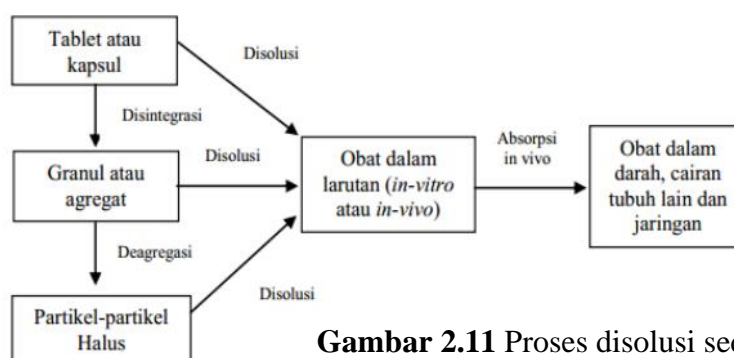
2.5.6 Produk Obat “Copy”

Produk obat copy merupakan produk obat yang mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dengan produk obat pembandingan, produk obat copy dapat dipasarkan dengan nama generik atau nama dagang (BPOM RI, 2004).

2.5.7 Uji Disolusi

2.5.7.1 Definisi

Disolusi merupakan proses dimana suatu bahan kimia atau obat larut dalam suatu pelarut (Shargel, 2004). Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu solid. Bentuk sediaan farmasetik padat terdispersi dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang kemudian akan terlepas dari sediannya dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respons klinis (Siregar, 2010). Proses disintegrasi dan disolusi tablet didalam kondisi *in vitro* atau *in vivo* digambarkan seperti gambar berikut :



Gambar 2.11 Proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971)

Apabila suatu tablet atau sediaan obat dimasukkan dalam beaker berisi air atau dimasukkan dalam saluran cerna, maka obat tersebut akan mulai masuk kedalam larutan dari bentuk padatnya. Apabila tablet tersebut tidak dilapisi polimer dan matriks padat maka akan mengalami disintegrasi menjadi partikel-partikel halus. Disintegrasi merupakan proses pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil atau granul, sedangkan granul atau partikel kecil menjadi partikel halus yang kemudian disebut deagregasi (Lachman *et al*, 1994).

Disolusi juga merupakan salah satu kontrol kualitas yang sangat penting untuk sediaan farmasi. Disolusi merupakan suatu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen. Sifat disolusi suatu obat berhubungan langsung dengan aktivitas farmakologinya (Sulaiman, 2007). Selain itu uji disolusi memainkan peranan penting dalam memonitor pelepasan obat antar bets dari sediaan selama proses produksi dan sebagai pengganti pengujian *in vivo* secara *in vitro*, serta untuk mengetahui kinerja yang kana memandu pengembangan formulasi dan memastikan kebutuhan untuk melakukan uji bioekuivalensi (BE). Adanya kemungkinan mengganti uji disolusi *in vivo* dengan uji *in vitro* terkuak dengan pengembangan Biopharmaceutical Classification System (BCS) atau sistem klasifikasi biofarmasetika dan uji disolusi yang dapat memprediksi kinerja *in vivo* sediaan farmasi (biasanya dikenal sebagai uji disolusi *biorelevant*) (Agoes, 2012).

2.5.7.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Disolusi

Beberapa faktor yang mempengaruhi laju disolusi zat aktif adalah sebagai berikut:

1) Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif

Sifat fisikokimia dari zat aktif memiliki peranan dalam pengendalian disolusinya dari bentuk

sediaan. Kelarutan zat aktif dalam air merupakan salah satu faktor yang menentukan laju disolusi (Siregar, 2010). Faktor ini meliputi : Efek kelarutan obat, kelarutan obat dalam air menjadi faktor utama dalam penentuan laju disolusi. Kelarutan yang besar dapat menghasilkan laju disolusi yang cepat.

Efek ukuran partikel, ukuran partikel yang berkurang dapat memperbesar luas permukaan obat yang berhubungan dengan medium, sehingga laju disolusi meingkat (Shargel, 1988).

2) Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan

Efek yang berkaitan dengan sediaan meliputi:

- (1) Efek formulasi, laju disolusi suatu bahan obat dapat dipengaruhi apabila dicampur dengan bahan tambahan. bahan tambahan yang bersifat hidrofil dapat memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang hidrofob, oleh karena itu disolusi dapat bertambah atau menjadi lambat, sedangkan bahan tambahan yang hidrofob dapat mengurangi laju disolusi.
- (2) Faktor pembuatan sediaan, metode granulasi dapat mempercepat laju disolusi obat yang sukar larut. Penggunaan bahan pengisi yang bersifat hidrofil seperti laktosa dapat meningkatkan hidrofilitas bahan aktif dan menambah laju disolusi (Shargel, 1998).

3) Faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan

Faktor yang mempengaruhi proses disolusi yang berkaitan dengan bentuk sediaan meliputi metode granulasi atau prosedur pembuatan, ukuran granulum interaksi zat aktif dan eksipien, pengaruh gaya kempa (Siregar, 2010).

4) Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi

Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi dapat menyebabkan hasil disolusi berubah-ubah dari uji pada semua teknik pengujian yang digunakan. Faktor tersebut meliputi :

- (1) Tegangan permukaan medium disolusi. Tegangan permukaan sangat mempengaruhi laju disolusi bahan obat. Surfaktan dapat menurunkan sudut kontak yang dapat meningkatkan proses penetrasi medium disolusi ke matriks. Formulasi tablet dan kapsul konvensional obat yang sukar larut juga menunjukkan peningkatan laju disolusi dengan penambahan surfaktan pada medium disolusi.
- (2) Viskositas medium, semakin tinggi viskositas medium semakin kecil laju disolusi dari bahan obat.
- (3) pH medium disolusi, larutan asam cenderung dapat memecah tablet sedikit lebih cepat dibandingkan dengan air yang menyebabkan laju disolusi

meningkat. Obat-obat asam lemah disolusinya kecil dalam medium asam, hal ini karena obat bersifat nonionik, tetapi memiliki laju disolusi yang besar pada medium basa karena terionisasi dan pembentukan garam yang larut (Gennaro, 2000).

5) Faktor yang berkaitan dengan parameter uji

Beberapa faktor parameter uji disolusi dapat mempengaruhi karakteristik disolusi zat aktif. Faktor-faktor tersebut meliputi sifat dan karakteristik media disolusi, pH, lingkungan dan suhu sekitar dapat mempengaruhi disolusi suatu zat aktif (Siregar, 2010).

(1) Temperatur

USP/NF menyatakan secara spesifik menyatakan bahwa media disolusi harus berada pada suhu 37°C ($\pm 0,5$). Sering dianggap bahwa suhu penangas air di tabung uji disolusi adalah sama. Tabung uji disolusi plastic menunjukkan koefisien transfer panas lebih kecil 3,5 kali dari koefisien transfer panas tabung uji gelas. Apabila perbedaan temperature antara penangas air dan media dalam tabung uji lebih rendah, mungkin suhu tabung uji disolusi mencapai suhu 37°C tanpa meningkatkan suhu penangas air menjadi 40°C. Jadi, dalam satu seri uji disolusi dengan alat disolusi tidak dapat digunakan tabung uji disolusi yang terbuat dari plastic dan kaca secara bersamaan karena kecepatan disolusinya akan berbeda secara signifikan (Agoes, 2012).

(2) Media Disolusi

Pemilihan media disolusi tergantung pada kelarutan obat disamping pertimbangan faktor ekonomi dan segi praktisnya. Faktor seperti gas terlarut, pH media, dan viskositas media terbukti secara signifikan berpengaruh selama masalah kecepatan disolusi menjadi pertimbangan dan acuan (Agoes, 2012).

2.5.7.3 Manfaat Uji Disolusi

Uji disolusi digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah (Depkes RI, 1995). Uji disolusi *in vitro* bermanfaat dalam pemantauan keseragaman proses pembuatan dari batch ke batch setelah izin edar diperoleh.

Uji disolusi banyak dilakukan di industri farmasi, baik dilakukan di bagian kontrol kualitas sebagai kontrol rutin setelah fabrikasi ataupun dilakukan di bagian riset dan pengembangan dalam melakukan penelitian. Keduanya mempunyai orientasi dan tujuan masing-masing, sehingga pelaksanaan uji dan analisis hasil yang diperoleh bisa berbeda.

Untuk itu uji disolusi mempunyai beberapa tujuan yang berbeda, diantaranya :

1) Uji disolusi untuk optimasi formula

Uji ini dilakukan dalam penelitian di bagian riset dan pengembangan, untuk memperoleh suatu formula sediaan obat yang paling baik. Uji disolusi merupakan langkah penting untuk mendapatkan gambaran pelepasan obat secara *in-vitro* dari suatu sediaan obat.

2) Kontrol rutin setelah fabrikasi

Uji disolusi dimaksudkan untuk jaminan kesamaan kualitas produksi antar *batch* dan jaminan kualitas ketersediaan farmasetik secara *in-vivo*.

Pengujian disolusi merupakan alat yang sangat penting dalam industri farmasi terutama pada obat generik. Uji disolusi banyak digunakan dalam pengembangan formulasi, dalam pemantauan proses manufaktur dan sebagai tes kontrol kualitas. Uji disolusi juga dapat digunakan untuk memprediksi kinerja *in-vivo* suatu produk tertentu. Uji disolusi telah berhasil digunakan untuk pengembangan sediaan padat generik. Baru-baru ini, penggunaan uji telah dikembangkan untuk bentuk sediaan generik padat lainnya, dalam kasus ini umumnya disebut sebagai pengujian *in vitro*. Pada akhirnya, uji disolusi memainkan peran penting dalam mengidentifikasi kebutuhan untuk penelitian bioekivalensi (BE) yang berhubungan dengan *Scale-Up and Post-Approval Changes* (SUPAC) (Anand *et al*, 2007).

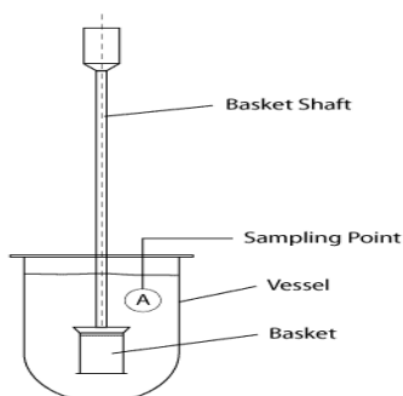
2.5.7.4 Alat Uji Disolusi

USP memberi beberapa metode resmi untuk melaksanakan uji disolusi tablet dan kapsul. Pemilihan suatu metode untuk suatu obat biasanya ditentukan dalam monografi untuk suatu produk tertentu. Berdasarkan *USP 38-NF 33*, alat disolusi memiliki 7 apparatus. Tabel dibawah ini menunjukkan macam-macam tipe alat disolusi.

Tabel 2.2 Tipe Alat Disolusi (*USP 38-NF 33*)

Tipe	Nama	Produk Obat (bentuk Sediaan)
1	Basket/Keranjang	Tablet Konvensional, Tablet Kunyah, CR (<i>Controlled Release</i>)
2	<i>Paddle</i> /Dayung	<i>Orally Disintegrating Tablets</i> (ODT) (Sublingual, bukal), tablet kunyah, CR, kapsul, suspensi
3	<i>Reciprocating Cylinder</i>	Produk obat lepas lambat
4	<i>Flow Through Cell</i>	ER (<i>Extended release</i>), tablet dengan zat aktif buruk, mikropartikel, implant dan suppositoria
5	<i>Paddle Over Disk</i> (dayung diatas cakram)	Transdermal
6	<i>Rotating Cylinder</i> (Silinder Berputar)	Transdermal
7	<i>Reciprocating Disk</i> (Tipe cakram naik turun)	Produk obat lepas lambat

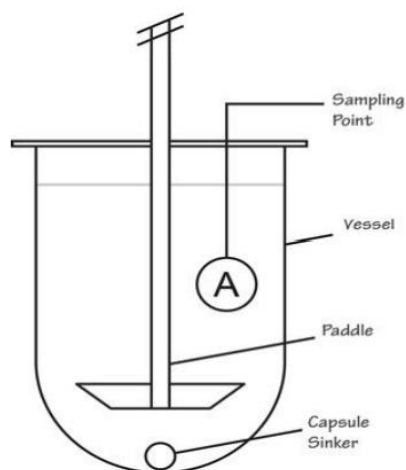
1) Tipe Basket/Keranjang

**Gambar 2.16** Alat Disolusi (*Apparatus 1*) (*USP, 2005*)

Alat terdiri atas wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, dilengkapi dengan suatu motor atau alat penggerak. Wadah tercelup sebagian dalam penangas sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ selama pengujian berlangsung. Alat diletakkan pada tempat yang tidak dapat memberikan gerakan, guncangan, atau getaran signifikan yang melebihi gerakan akibat perputaran alat pengaduk. Wadah disolusi berbentuk silinder dengan dasar setengah bola, tinggi 160-175 mm, diameter dalam 98-106 mm, dengan volume sampai 1000 mL. Batang logam berada pada posisi tertentu sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti (*USP 43 – NF 38*).

Alat disolusi tipe 1 memiliki beberapa kelebihan diantaranya adalah, dapat digunakan secara luas >200 monograph, perubahan pH selama uji mudah dilakukan, dapat dikerjakan secara otomatis. selain itu alat ini juga memiliki kekurangan yaitu alat tipe basket merupakan gabungan dari proses disintegrasi dan disolusi, selain itu alat ini memiliki volume terbatas terutama untuk obat yang sukar larut (*USP 43 – NF 38*).

2) Tipe *Paddle* atau Dayung



Gambar 2.23 Alat Disolusi (*Apparatus 2*)(*USP, 2005*)

Alat tipe 2 memiliki bentuk yang sama seperti alat tipe 1, bedanya pada alat ini digunakan dayung yang terdiri dari daun (propellor) dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Jarak $25\text{mm} \pm 2\text{mm}$ antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Untuk mencegah mengapungnya sediaan digunakan sepotong kecil bahan inert seperti gulungan kawat berbentuk spiral (*USP 43 – NF 38*).

Prosedur uji :

- (1) Masukkan air ke dalam water bath set suhu 37°C
- (2) Masukkan medium disolusi yang akan digunakan dengan volume tertentu (900 atau 1000 mL) dalam masing-masing chamber

- (3) Setelah suhu dalam chamber mencapai $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, dimasukkan tablet atau kapsul yang akan diuji pada chamber, biarkan sampai tenggelam di dasar chamber
- (4) Set kecepatan dan waktu pada alat sesuai dengan monografi zat aktif yang diuji
- (5) Ambil beberapa mL sampel Ambil beberapa mL sampel dalam chamber untuk diuji dalam chamber untuk diuji kadarnya menggunakan spektrofotometer uv-vis dengan mengukur nilai absorbansinya berdasarkan persamaan Lambert-Beer.

Alat disolusi tipe 2 memiliki beberapa kelebihan diantaranya adalah dapat mengatasi berbagai kekurangan dari alat tipe 1, mudah digunakan dan kuat, perubahan pH selama uji mudah dilakukan, dapat dengan mudah disesuaikan dengan komponen alat. Selain itu alat ini juga memiliki kekurangan yaitu tablet uji berpotensi untuk mengambang maka dari itu diperlukan adanya pemberat. (*USP 43 – NF 38*,; Siregar, 2010).

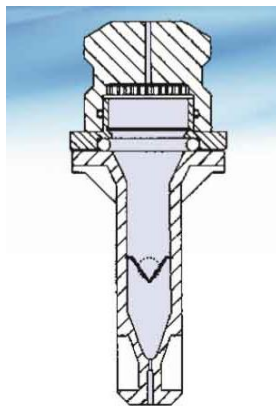
3) *Reciprocating Cylinder*



Gambar 2.26 Alat Disolusi (*Apparatus 3*)(*USP, 2005*)

Desain dari USP apparatus 3, didasarkan pada uji disintegrasi, selain itu menggabungkan fitur hidrodinamik dari metode botol berputar dan menyediakan kemampuan pengadukan dan perubahan komposisi media selama proses serta otomatisasi penuh dari prosedur. Apparatus 3 dapat sangat berguna dalam kasus-kasus dimana satu atau lebih perubahan pH/penyangga yang diperlukan dalam prosedur pengujian disolusi misalnya, salut enterik/sustained rilis (Shargel, 2004).

4) *Flow Through Cell*

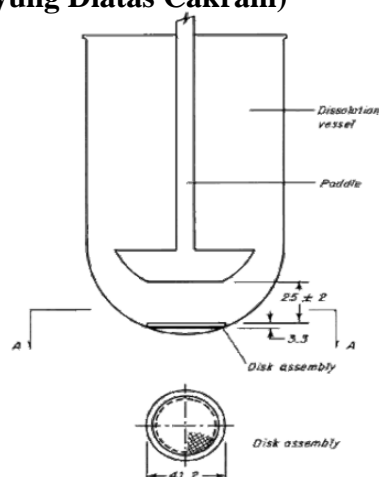


Gambar 2.29 Alat Disolusi (*Apparatus 4*)(*USP*,

Aliran melalui sel terdiri dari reservoir untuk medium disolusi dan pompa yang memaksa medium disolusi melalui sel sampel uji. Laju alir berkisar antara 4-6 mL/menit. Enam sampel dilakukan pengujian disolusi, dan suhu dipertahankan pada 37°C. Apparatus 4 dapat digunakan untuk pengujian dengan bentuk sediaan *modified-release* yang mengandung bahan aktif yang memiliki kelarutan sangat terbatas (Shargel, 2004).

Ada banyak variasi pada metode ini. Prinsipnya, sampel dipegang dalam posisi tetap sementara medium disolusi dipompa oleh pemegang sampel, sehingga melarutkan obat. Peristaltik pompa sentrifugal tidak dianjurkan. Laju aliran biasanya dipertahankan antara 10-100 mL/menit. Medium disolusi kemudian diresirkulasi. dalam metode ini, laju disolusi dapat diperoleh setiap saat, sedangkan pada metode dayung atau metode keranjang tingkat pelarutan kumulatif terdapat di monitor. Sebuah volume besar medium disolusi juga dapat digunakan, pengoperasian alat mudah disesuaikan (Shargel, 2004).

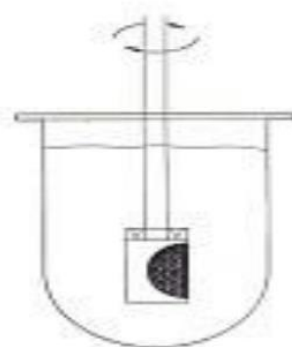
5) *Paddle Over Disk (Dayung Diatas Cakram)*



Gambar 2.32 Alat Disolusi (*Apparatus 5*)(USP, 2005)

Apparatus 5 terdiri dari pemegang sampel atau perakitan disk yang memegang produk. Seluruh persiapan ditempatkan dalam labu disolusi yang telah diisi oleh media tertentu, suhu dipertahankan pada 32°C. Dayung ditempatkan langsung diatas perakitan disk. Selanjutnya, sampel diambil pada bagian tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atau pisau dayung pada waktu yang ditentukan. Sebanyak 6 tablet diuji pada metode ini, kriteria penerimaan dapat dinyatakan dalam monografi obat (Shargel, 2004).

6) *Rotating Cylinder (Silinder Berputar)*

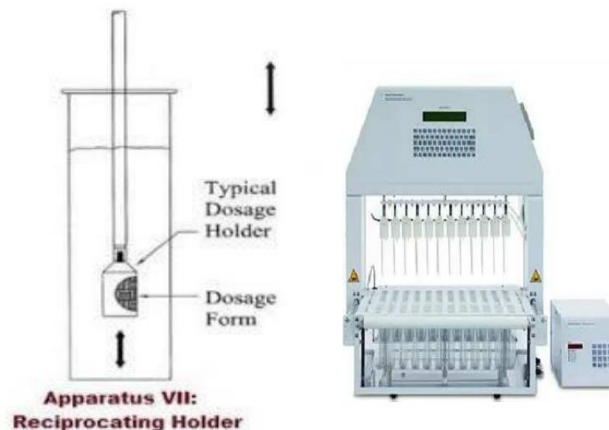


Gambar 2.35 Alat Disolusi (*Apparatus 6*)(USP, 2005)

Apparatus 6 digunakan untuk menguji sediaan transdermal yang dimodifikasi dari apparatus 1 (tipe keranjang). Pada keranjang, sebuah silinder berbahan stainless steel yang digunakan untuk menyimpan sampel. Sampel kemudian dipasang ke cuphrophan (bahan selulosa berpori lembab). Pengujian dipertahankan pada suhu 32°C. Sampel diambil pada bagian tengah antara permukaan media

disolusi dan bagian atas silinder yang berputar untuk dapat dianalisis (Shargel, 2004).

7) *Reciprocating Disk* (Tipe Cakram Naik Turun)



Gambar 2.38 Alat Disolusi (*Apparatus 7*)(USP, 2005)

Apparatus 7 atau metode piringan bolak balik digunakan untuk pengujian produk transdermal, sampel ditempatkan pada pemegang sampel berbentuk cakram menggunakan cuprophan. Pengujian ini dipertahankan pada suhu 32°C, dan frekuensi reciprocating adalah sekitar 30 siklus per menit. Kriteria penerimaan tercantum dalam monografi obat (Shargel, 2004).

2.5.7.5 Prosedur Uji Disolusi

Prosedur disolusi menurut British Pharmacopeia yaitu medium disolusi dimasukkan dalam bejana disolusi. Alat dinyalakan hingga suhu medium mencapai $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Obat dimasukkan dalam bejana, lalu alat dioperasikan sesuai kecepatan yang telah ditentukan, pada interval waktu pengambilan sampel, sampel diambil pada daerah pertengahan antara permukaan medium disolusi dan bagian atas dari dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding bejana. Setelah pengambilan sampel, medium disolusi diganti dengan jumlah yang sama dan mempunyai suhu 37°C atau bila tidak diperlukan penggantian medium maka diperlukan penyesuaian pada saat perhitungan.

2.5.8 Uji Disolusi Terbanding

Dua produk obat yang mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen apabila jumlah dan kecepatan obat aktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan (Shargel, *et al.*, 2005). Saat ini jenis obat yang beredar di pasaran terbagi dua, yaitu obat inovator atau

paten dan obat generik. Obat inovator merupakan obat yang ditemukan berdasarkan penelitian dan memiliki masa paten dalam jangka waktu tertentu (Syofyan, 2010).

Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) melalui Peraturan Kepala BPOM-RI, terkait : Pedoman Uji Bioekivalensi dan Peraturan Kepala BPOM-RI, tentang: Tata Laksana Uji Bioekivalensi, mewajibkan uji bioavailabilitas/ bioekivalensi (BA/BE) terhadap obat “copy” yang beredar (BPOM RI, 2004). Produk-produk tertentu bioavailabilitas dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro* yang dilakukan dalam lingkungan seperti *in vivo* yang sering disebut sebagai disolusi terbanding. Obat-obat ini bioavailabilitasnya terutama bergantung pada obat yang berada dalam keadaan terlarut (BPOM RI, 2004). Data laju disolusi *in vitro* harus berhubungan dengan data bioavailabilitas *in vivo* untuk obat tersebut (Shargel, 2005).

Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Uji disolusi terbanding dapat juga digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (BPOM RI, 2004).

2.5.8.1 Produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding)

- 1) Produk obat copy hanya berbeda kekuatan, uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi.
 - (1) **Tablet Lepas Cepat**, produk obat copy dengan kekuatan yang berbeda, yang dibuat oleh pabrik obat yang sama di tempat produksi yang sama, studi ekivalensi setidaknya telah dilakukan pada salah satu kekuatan biasanya pada kekuatan tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan lebih rendah (BPOM RI, 2004).
 - (2) **Kapsul berisi butir-butir lepas lambat**, apabila kekuatannya berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif, maka perbandingan profil disolusi ($f_2 \geq 5$) dengan satu kondisi uji yang direkomendasikan (BPOM RI, 2004).

- (3) **Tablet Lepas Lambat**, apabila produk uji dalam bentuk sediaan yang sama tetapi berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif dan inaktif yang sama atau zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg persatuan dosis) zat inaktifnya sama banyak, dan mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan lebih rendah tidak memerlukan studi *in vivo* apabila menunjukkan profil disolusi yang mirip, $f_2 \geq 5$ dalam 3 pH yang berbeda (antara pH 1.2 dan 7.5) dengan metode uji yang direkomendasikan (BPOM RI, 2004).
- 2) Berdasarkan system klasifikasi biofarmaseutik (Biopharmaceutic Classification System= BCS) dari zat aktif dan profil disolusi dari obat.
- (1) **BCS kelas 1**, Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi, serta produk obat memiliki disolusi yang sangat cepat, dan profil disolusinya mirip dengan produk pembanding.
- (2) **BCS kelas 3**, Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah serta produk obat memiliki profil disolusi yang cepat pada pH 6.8, dan produk obat memiliki profil disolusi yang mirip dengan produk pembanding (juga berlaku jika disolusi < 10 % pada salah satu pH).

Selain itu, harus diketahui bahwa eksipien dalam produk obat sudah dikenal, serta tidak ada efek terhadap saluran pencernaan atau proses lain yang mempengaruhi absorpsi, juga diperkirakan tidak ada interaksi antara eksipien dengan zat aktif yang dapat mengubah farmakokinetik zat aktif. Informasi tambahan diperlukan untuk menunjukkan bahwa tidak ada efek pada bioavailabilitas (ketersediaan hayati) bila digunakan dalam jumlah besar. Uji disolusi terbanding juga dapat digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan monitor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat.

Dianjurkan bahwa potensi dan karakteristik disolusi *in vitro* dari produk obat uji dan pembanding dipastikan dulu sebelum dilakukan studi BE. Hasil uji harus dilaporkan sebagai profil persen obat yang terlarut terhadap waktu. Nomor batch kedua produk harus dicantumkan, demikian juga tanggal kadaluarsa produk pembanding. Kandungan zat aktif antara kedua produk tidak boleh berbeda lebih

dari 5 %, jika potensi produk pembanding menyimpang > 5 % dari kandungan 100 % yang tercantum dalam label, perbedaan ini dapat digunakan kemudian untuk koreksi dosis pada perhitungan parameter bioavailabilitas pada studi BE (BPOM RI, 2004).

2.5.8.2 Parameter Profil Disolusi

Uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metode basket pada 100 rpm atau metode paddle pada 50 rpm dalam media pH 1.8 (larutan HCl), pH 4,5 (bufer sitrat) dan PH 6.8 (bufer fosfat); waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat adalah pada menit 10,15,20,25 dan 30; Digunakan produk obat minimal 12 unit dosis (BPOM RI, 2004).

1) Nilai Q (Jumlah obat yang terdisolusi dalam suatu waktu tertentu)

Jumlah obat yang terdisolusi dalam suatu waktu tertentu (Q) dinyatakan sebagai persentase jumlah yang tertera pada etiket. Nilai Q biasanya telah ditetapkan sesuai jenis obat dan prosedur disolusi ada tiga tahap uji yaitu S_1 , S_2 , dan S_3 , bila uji disolusi tidak memenuhi kriteria untuk tahap S_1 , maka dilanjutkan tahap S_2 , dan bila belum memenuhi juga maka dilanjutkan dengan tahap S_3 . angka 5% dan 15% dalam tabel adalah persentase kadar pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q.

Tabel 2.3 Tabel Interpretasi Hasil (Depkes RI, 1995)

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria Penerimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q + 5\%$
S_2	6	Harga rata-rata dari 12 unit ($S_1 + S_2$) sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak ada unit yang kurang dari $Q-15\%$
S_3	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 $Q-25\%$

Keterangan :

$S_1 = Stage 1$ (Tahap 1)

$S_2 = Stage 2$ (Tahap 2)

$S_3 = Stage 3$ (Tahap 3)

Sesuai dengan persyaratan uji disolusi yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi VI dan *USP 43-NF 38*, tablet parasetamol dalam waktu 30 menit harus

larut tidak kurang dari 80% parasetamol dari jumlah yang tertera pada etiket (nilai Q_{30}).

2) *Dissolution Efficiency*

Cara untuk mengungkapkan hasil kecepatan pelarutan sediaan antara lain dapat dinyatakan dengan metode DE (*Dissolution Efficiency*). *Dissolution Efficiency* didefinisikan sebagai suatu area dibawah kurva disolusi sampai pada waktu tertentu. DE adalah perbandingan antara luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat waktu yang sama. *Dissolution Efficiency* dari tablet drumuskan dengan rumus berikut:

$$DE = \frac{\int_a^t y dt}{y_{100t}} \times 100\%$$

Keterangan :

$\int_a^t y dt$ = luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t.

y_{100t} = luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat t.

Dissolution Efficiency dapat diasumsikan rentang nilai berdasarkan interval waktu tertentu. Dengan adanya DE maka dapat digunakan sebagai suatu parameter yang menghubungkan keadaan *in vitro* dan *in vivo*. Dimana konsentrasi obat yang terlarut pada media disolusi menggambarkan suatu kesetaraan dengan obat yang terabsorpsi dalam darah. Semakin tinggi efisiensi disolusi, dapat dikatakan bahwa bioavailabilitas obat semakin baik (Ashri dkk, 2019).

c) Nilai Faktor Kemiripan (f_2)

Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan f_2 yang dihitung dengan persamaan berikut :

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R_t \times T_T]^2}{n}}} \right]$$

Keterangan :

R_t = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding (R = reference)

T_t = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji ($T = \text{test}$)

Analisis :

1. Nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi ke-2 kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk.
2. Produk copy dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat ($> 85\%$ melarut dalam waktu ≤ 15 menit dalam ke-3 media dengan metode uji yang dianjurkan), perbandingan profil disolusi tidak diperlukan.

(BPOM RI, 2004)

2.5.9 Spektrofotometer (Sudjaji, 2007)

Spektrofotometer Uv-Visible merupakan alat yang umum digunakan pada laboratorium kimia. Alat ini biasanya digunakan untuk analisis kimia kuantitatif namun dapat juga digunakan untuk analisis kimia semi kualitatif. Penetapan kadar dari sampel disolusi biasanya menggunakan spektrofotometri atau pun High Pressure Liquid Chromatography (HPLC). Metode analisis dengan spektrofotometer dipilih karena hasil pengamatan yang diperoleh cepat didapat, mudah dikerjakan, dan pelarut yang digunakan hanya sedikit. Metode HPLC digunakan apabila ada pengaruh yang signifikan dari eksipien pada formula dan untuk meningkatkan sensitifitas analisis (Fudholi, 2013).



Gambar 2.41 Spektrofotometer (Fudholi, 2013)

2.5.9.1 Instrumen Spektrofotometer

Spektrofotometer merupakan alat yang terdiri dari spektrofotometer dan fotometer. Spektrofotometer menghasilkan sinar dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer mengukur intensitas sinar. Suatu spektrofotometer tersusun dari sumber spectrum yang kontinyu, monokromator, sel pengabsorpsi untuk sampel serta blanko dan suatu alat untuk mengukur perbedaan absorbs antara sampel dengan blanko tersebut.

Komponen-komponen spektrofotometer meliputi sumber sinar, monokromator dan system optic :

- a) Sumber sinar; lampu deuterium digunakan untuk daerah UV pada panjang gelombang dari 190-350 nm, sementara lampu halogen kuarsa atau lampu tungsten digunakan untuk daerah visible (pada panjang gelombang antara 350-900 nm).
- b) Monokromator, digunakan untuk mendispersikan sinar kedalam komponen-komponen panjang gelombangnya yang selanjutnya akan dipilih oleh celah. Monokromator berputar sedemikian rupa sehingga kisaran panjang gelombang dilewatkan pada sampel.
- c) Optik-optik, dapat didesain untuk memecahkan sumber sinar sehingga sumber sinar dapat melewati 2 kompartemen, dan sebagaimana dalam spektrofotometer berkas ganda, suatu larutan blanko dapat digunakan dalam suatu kompartemen untuk mengoreksi pembacaan atau spectrum sampel, yang paling sering digunakan sebagai blanko dalam spektrofotometer adalah semua pelarut yang digunakan untuk melarutkan sampel atau pereaksi.

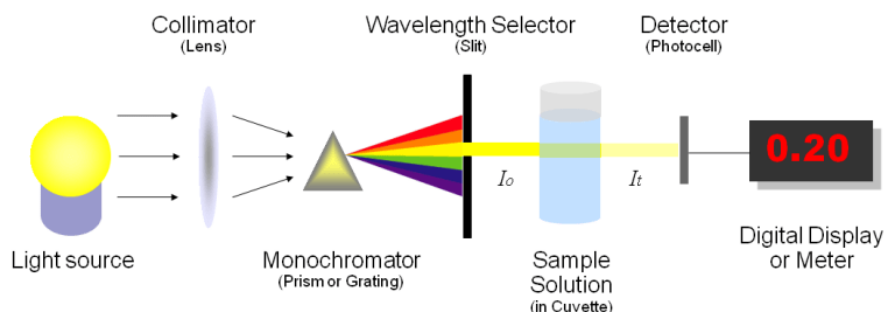
2.5.9.2 Prinsip Kerja

Prinsip kerja Spektrofotometer UV-Visibel berdasarkan pada fenomena penyerapan sinar oleh spesi kimia tertentu di daerah ultra lembayung (ultra violet) dan sinar rampak (visible). Interaksi radiasi dengan suatu spesi dapat berupa penyerapan (absorpsi), pemedaran (luminesensi), pancaran (emisi) dan pengahamburan (*scattering*), tergantung pada sifat materi. Pada spektrofometri UV-Vis, interaksi yang diamati adalah adanya absorpsi pada panjang gelombang tertentu yaitu di daerah UV-Vis, oleh spesi kimia yang dianalisis.

Persamaan yang digunakan yaitu hukum Lambert Beer : $A = a.b.c$, dimana nilai absorban (A) berbanding lurus terhadap konsentrasi analit (c). Besaran a adalah suatu konstanta, sehingga jika tebal sel (b) dibuat konstan maka nilai absorban (A) hanya bergantung pada c. jika nilai A dialurkan terhadap nilai c maka sesuai persamaan diatas akan diperoleh kurva berbentuk suatu garis lurus yang disebut kurva kalibrasi.

2.5.9.3 Skematik Alur Kerja Spektrofotometer

Cahaya yang berasal dari lampu diteruskan melalui lensa menuju ke monokromator, kemudian cahaya akan diubah cahaya yang awalnya polikromatis menjadi cahaya monokromatis (tunggal). Berkas cahaya dilewatkan pada sampel yang mengandung zat konsentrasi dengan tertentu. Cahaya yang terbentuk ada yang diserap (diabsorpsi) dan ada pula yang dilewatkan. Cahaya yang dilewatkan kemudian diterima oleh detektor. Cahaya yang diterima dihitung dan untuk mengetahui cahaya yang diserap sampel. Cahaya yang diserap sebanding dengan konsentrasi zat yang terkandung dalam sampel, sehingga akan diketahui konsentrasi zat dalam sampel secara kuantitatif. Berikut skemanya:



Gambar 2.44 Skematik Kerja Spektrofotometer (Fudholi, 2013)

2.6 Persyaratan Mutu Tablet

Suatu tablet sebelum beredar di pasaran harus memenuhi persyaratan mutu. Pengawasan secara menyeluruh adalah hal yang sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu. Pembuatan secara sembarangan tidak dapat dibenarkan bagi obat yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa atau memulihkan dan memelihara kesehatan. Mutu obat tergantung pada bahan awal, proses pembuatan dan pengawasan mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personalia yang terlibat dalam pembuatan obat. Pengendalian mutu suatu obat jadi tidak hanya cukup dengan mengandalkan suatu pengujian tertentu saja, semua obat hendaknya dibuat dalam kondisi yang dikendalikan dan dipantau dengan cermat.

Cara pembuatan obat yang baik (CPOB) adalah sistem yang memastikan produk obat dibuat dan dikontrol secara konsisten sesuai kualitas standar. CPOB menyangkut seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu dan bertujuan untuk menjamin bahwa produk obat dibuat senantiasa memenuhi persyaratan mutu yang telah ditentukan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOB merupakan bagian

dari Quality Assurance (QA). Quality Assurance (penjaminan mutu) adalah semua tindakan terencana, sistematis dan didemonstrasikan untuk meyakinkan konsumen bahwa produk yang beredar telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan memiliki mutu yang terjamin. Salah satu elemen dari Quality Assurance adalah Quality Control (QC), Quality Control (QC) terfokus pada pemenuhan persyaratan mutu (produk/service) dan memastikan hasil dari sistem tersebut benar-benar memenuhi persyaratan mutu.

Persyaratan uji mutu tablet terdiri dari persyaratan resmi yang bersumber dari Farmakope Indonesia maupun persyaratan dari non Farmakope. Adapun persyaratan tersebut adalah :

2.6.1 Uji Organoleptis

Pengujian organoleptis yang dilakukan meliputi pemeriksaan terhadap keseragaman warna, bentuk permukaan, bau, dan rasa (Ansel, 2005).

2.6.2 Uji Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan untuk mengetahui keseragaman baik diameter maupun ketebalan tablet. Apabila diameter maupun ketebalan tidak seragam maka akan mempengaruhi jumlah dosis zat aktif pada tablet (Depkes RI, 2014).

2.6.3 Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk menguji bahwa tablet mengandung jumlah zat aktif yang tepat. Keseragaman bobot menjadi parameter bahwa tablet memiliki keseragaman dosis zat aktif yang terkandung dan keseragaman distribusi zat aktif pada saat granulasi (Anief, 2003).

2.6.4 Uji Kekerasan Tablet

Uji kekerasan tablet bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh penggunaan pengikat pada tablet. Uji dimaksudkan untuk mengukur kekuatan tablet dalam menghadapi benturan pada saat distribusi dan penyimpanan. Tablet yang baik adalah tablet yang memiliki kekuatan optimum sehingga tidak mudah hancur dan lebih tahan dengan segala kondisi (Agoes, 2012).

2.6.5 Uji Friabilitas atau Kerapuhan

Uji kerapuhan dilakukan dengan tujuan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap suatu gesekan yang dialami pada saat pengemasan dan distribusi. (Siregar, 2010).

2.6.6 Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan dengan tujuan untuk memastikan bahwa tablet dapat hancur dalam cairan tubuh, sehingga tablet akan tersedia dalam bentuk molekulnya. Obat yang tersedia dalam bentuk molekulernya dapat di absorpsi oleh tubuh (Agoes, 2012).

2.7 Analisis Statistik Hasil Uji Disolusi

Data yang diperoleh dari penetapan kecepatan pelarutan dapat dianalisis dengan bermacam-macam cara, tergantung dari tujuannya. Untuk melengkapi analisis hasil kecepatan pelarutan dapat dilakukan dengan analisis statistik.

Analisis Variansi

Merupakan analisis statistik yang banyak digunakan. Dari data yang diperoleh, kemudian dibandingkan satu sama lain sesuai dengan tujuan yang dikehendaki (Fudholi, 2013).

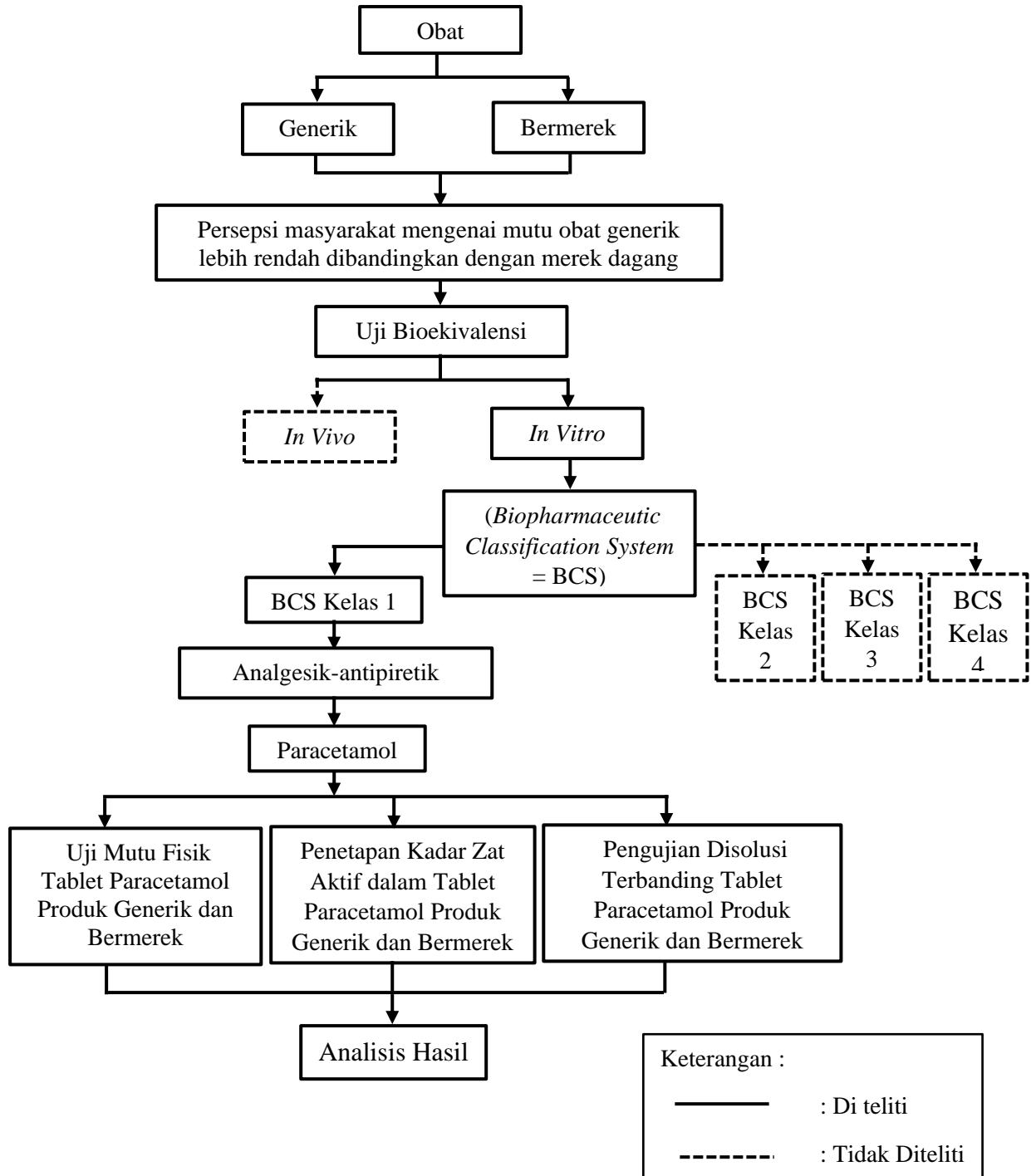
Metode ini merupakan suatu teknik statistik parametrik maka penggunaannya berlaku apabila kondisi rancangan percobaan sesuai dengan anggapan uji parametrik, yaitu:

1. Data harus diukur pada skala interval atau skala rasio.
2. Populasi tempat sampel berasal harus mempunyai varians yang serupa.
3. Populasi asal sampel diambil harus terdistribusi secara normal.
4. Pengamatan harus bebas satu sama lain.

Salah satu masalah ANOVA adalah sifat penolakan hipotesis nol, sehingga diperlukan analisis statistik lanjutan untuk menentukan sumber penolakan hipotesis nol (Jones, 2010).

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

3.2 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian kuantitatif dengan metode eksperimental. Penelitian eksperimen pada prinsipnya dapat didefinisikan sebagai metode sistematis guna membangun hubungan yang mengandung fenomena sebab akibat (*causal-effect relationship*) (Sukardi, 2011).

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam kurun waktu tiga bulan yaitu pada bulan Februari 2022 - April 2022

3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Farmasi, Laboratorium Kimia Organik, dan Laboratorium Instrumen Universitas Anwar Medika yang terletak di Jalan Raya By Pass Krian KM 33 Sidoarjo

3.4 Bahan dan Alat Penelitian

3.4.1 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1 macam tablet generik paracetamol 500 mg, 2 macam tablet paracetamol 500 mg (Merek A dan B), Standart Paracetamol, Aquadest, NaOH, Kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4).

3.4.2 Alat Penelitian

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah jangka sorong, neraca analitik, *hardness tester*, *friability tester*, *disintegration tester*, alat-alat gelas, pipet volume, pipet pump, Spektrofotometer UV-Vis, *Dissolution tester* (7 apparatus tipe 1), dan pH meter.

3.5 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah Apotek yang berada di wilayah Sidoarjo, sedangkan sampel untuk penelitian ini adalah tablet Paracetamol yang memiliki kekuatan sediaan 500 mg dengan kriteria sebagai berikut :

- a. Tablet Paracetamol produk generik 500 mg yang berasal dari pabrik X
- b. Tablet Paracetamol produk bermerek (A) 500 mg yang berasal dari pabrik Y
- c. Tablet Paracetamol produk bermerek (B) 500 mg yang berasal dari pabrik Z

Masing-masing produk harus memiliki nomor batch yang sama dan memiliki masa kadaluarsa yang sama atau dalam waktu lebih dari satu tahun agar dapat meminimalisir faktor kesalahan luar yang dapat menurunkan mutu obat.

3.6 Variabel Penelitian

3.6.1 Variabel Bebas (*Independent Variabel*)

Menurut Sugiyono (2016), “variabel bebas merupakan variabel yang mempengaruhi atau yang menjadi penyebab timbulnya variabel dependen atau variabel terikat”. Variabel bebas pada penelitian ini tablet paracetamol merek A dan B serta tablet paracetamol produk generik

3.6.2 Variabel Terikat (*Dependent Variabel*)

Menurut Sugiyono (2016), “variabel terikat merupakan variabel yang dipengaruhi atau menjadi akibat dari perlakuan karena adanya variabel bebas”. Variabel terikat pada penelitian ini adalah mutu, kadar dan profil disolusi tablet paracetamol generik dan tablet paracetamol merk A dan B.

3.6.3 Variabel Kontrol

Menurut Sugiyono (2016), “variabel kontrol merupakan variabel yang dikendalikan atau dibuat konstan sehingga pengaruh variabel independen terhadap dependen tidak dipengaruhi oleh faktor luar yang tidak diteliti. Variabel kontrol pada penelitian ini adalah suhu, interval waktu uji, dan pH media.

3.7 Metode Kerja

3.7.1 Persiapan Sampel

Sampel yang akan diteliti adalah golongan BCS Kelas 1 yaitu tablet paracetamol 500 mg yang beredar di pasaran yang terdiri atas 1 tablet paracetamol generik dan 2 tablet paracetamol bermerek dengan komposisi zat aktif yang sama yaitu 500 mg. Jumlah sampel yang digunakan masing-masing adalah \pm 100 tablet dengan batch yang sama.

3.7.2 Uji Mutu Fisik Tablet

3.7.2.1 Uji Organoleptis

Pengujian organoleptis yang dilakukan meliputi pemeriksaan terhadap keseragaman warna, bentuk permukaan, bau, dan rasa (Ansel, 2005).

3.7.2.2 Uji Keseragaman Ukuran

Uji Keseragaman ukuran dilakukan dengan memilih 20 tablet dari masing-masing formula, kemudian diukur tebal dan diameter masing-masing tablet menggunakan alat ukur Jangka sorong. Diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali ketebalan tablet (Depkes RI, 2014).

3.7.2.3 Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang 20 tablet dari masing-masing formula dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu per satu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B sesuai syarat yang tercantum pada Farmakope Indonesia V. Jika perlu dapat digunakan 10 tablet dan tidak satu tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom A maupun kolom B (Anief, 2003).

Tabel 3.1 Syarat Penyimpangan Bobot Rata-Rata Tablet (Depkes RI, 1979)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

Tablet harus memenuhi uji keseragaman bobot jika zat aktif merupakan bagian terbesar dari tablet dan jika uji keseragaman bobot cukup mewakili keseragaman kandungan (Depkes RI, 1995).

3.7.2.4 Uji Kekerasan Tablet

Uji dilakukan pada 10 tablet dan tiap tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada alat *hardness tester*. Alat penekan diputar sampai tablet pecah. Dibaca skala alat yang menunjukkan kekerasan dalam satuan Kg (Agoes, 2012).

3.7.2.5 Uji Friabilitas atau Kerapuhan

Uji dilakukan pada 20 tablet yang telah dibebas debukan, kemudian ditimbang dan dimasukkan ke dalam *friability tester* diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Bobot tablet yang hilang ditimbang dan ditentukan persen nilai

kerapuhan tablet (Siregar, 2010). Dihitung % kerapuhan tablet dengan rumus dibawah ini.

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

Dimana :

W_1 : bobot awal

W_2 : bobot tablet setelah diuji

3.7.2.6 Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur dilakukan pada 6 tablet dan tiap tablet dimasukkan pada masing-masing tabung dari keranjang alat *disintegration tester*, digunakan air dengan suhu $\pm 37^\circ\text{C}$ sebagai media. Tinggi air tidak kurang dari 15 cm sehingga tabung dapat turun naik dengan jarak 7,5 cm. Pada akhir pengujian dipastikan semua tablet hancur sempurna dan dicatat waktu hancur tablet, uji dilakukan sebanyak tiga kali replikasi (Agoes, 2012).

3.7.3 Penetapan Kadar Paracetamol/Keseragaman Kadar dalam Tablet

3.7.3.1 Pembuatan NaOH 0,1 N Sebanyak 500 mL

Ditimbang 2 gram NaOH, dimasukkan dalam beaker glass kemudian dilarutkan dengan aquadest hingga larut, selanjutnya larutan NaOH dimasukkan dalam labu ukur 500 mL, ditambahkan aquadest sampai tanda batas, di gojog sampai larut sempurna.

3.7.3.2 Pembuatan Larutan Induk Paracetamol

Larutan induk dibuat sebesar 100 ppm dengan cara menimbang 50 mg standart paracetamol, dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL kemudian dilarutkan dengan NaOH 0,1 N sampai tanda batas, didapatkan larutan dengan konsentrasi 1000 ppm. Larutan kemudian diencerkan agar memiliki konsentrasi sebesar 100 ppm dengan cara, larutan dengan konsentrasi 1000 ppm dipipet sebanyak 5 mL ke dalam labu ukur 50 mL kemudian diencerkan dengan NaOH 0,1 N sampai tanda batas, didapatkan larutan dengan konsentrasi 100 ppm.

3.7.3.3 Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Pembuatan Kurva Baku

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara pengenceran larutan induk 100 ppm yang dibuat seri larutan standart menggunakan pelarut NaOH 0,1 N

dengan konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, dan 10 ppm masing-masing sebanyak 10 mL. kemudian larutan diukur absorbansinya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang antara 200-350 nm, setelah itu ditentukan panjang gelombang maksimum dari nilai absorbansi terbesar. Setelah panjang gelombang maksimum ditentukan, semua seri larutan standart diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Absorbansi dari masing-masing seri larutan diplotkan pada kadar dan dibuat kurva baku dengan persamaan garis dan regresi linier.

3.7.3.4 Penentuan Kadar Paracetamol Dalam Tablet Generik Dan Bermerek

Penentuan kadar dilakukan dengan cara mengambil masing-masing 4 tablet merk A, B dan tablet generik, kemudian masing-masing tablet ditimbang dan dihitung rata-ratanya untuk menentukan kadar tiap tablet. Selanjutnya 4 tablet dari masing masing merk A, B, dan tablet generik yang telah ditimbang digerus halus, setelah itu, sejumlah serbuk dari masing-masing tablet ditimbang dan dilarutkan dalam NaOH 0,1 N hingga memiliki konsentrasi sebesar 500 ppm dalam labu ukur 10 mL, pengenceran lebih lanjut dilakukan untuk mendapatkan konsentrasi 50 ppm dalam labu ukur 10 mL agar konsentrasi sampel berada dalam rentang kurva standart, dengan cara mengambil 1 mL larutan 500 ppm kemudian dilarutkan dalam 10 mL NaOH 0,1 N.

Dilakukan pengulangan penimbangan serbuk dan pengenceran sebanyak tiga kali. Setelah itu masing-masing larutan yang telah diencerkan dibaca absorbansinya menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum Paracetamol. Nilai absorbansi yang didapat dimasukkan dalam persamaan kurva baku Paracetamol dan didapat kadar Paracetamol kemudian ditentukan % recovery.

3.7.4 Uji Disolusi Tablet Paracetamol (Farmakope Indonesia Edisi VI)

3.7.4.1 Pembuatan Media Disolusi

1) Pembuatan Larutan Kalium Dihidrogen Fosfat 0,2 M

Sebanyak 27,2 gram kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4) ditimbang kemudian dimasukkan dalam labu ukur 1000 mL, dilarutkan dalam air bebas CO_2 sampai tanda batas, dikocok hingga homogen.

2) Pembuatan Larutan NaOH 0,2 N

Sebanyak 8 gram NaOH ditimbang, dimasukkan dalam beaker glass kemudian dilarutkan dengan aquadest hingga larut, selanjutnya larutan NaOH dimasukkan dalam labu ukur 1000 mL, ditambahkan aquadest sampai tanda batas, di gojog sampai larut sempurna.

3) Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 6,8

Menurut Farmakope Indonesia Edisi III cara membuat larutan dapar fosfat pH 6,8 adalah sebagai berikut : 250 mL Kalium Dihidrogen Fosfat 0,2 M ditambahkan 18 mL NaOH 0,2 N kemudian diencerkan dengan air bebas CO_2 . Diatur pH larutan hingga mencapai $pH\ 6,8 \pm 0,05$ dengan penambahan NaOH 0,2 N dan dicukupkan volume hingga 1000 mL.

4) Uji Disolusi Terbanding

Tablet paracetamol dilakukan uji disolusi menggunakan alat tipe 1 atau metode basket, metode ini dilakukan dengan menyiapkan sebanyak 900 mL media dapar fosfat pH 6,8 dimasukkan ke dalam masing-masing tabung disolusi. Pengaduk dipasang pada alat disolusi, media disolusi dilakukan pemanasan pada penangas air bertermostat hingga suhu mencapai $37^\circ C \pm 0,5^\circ C$, kemudian ditimbang masing-masing tablet dan dimasukkan kedalam tabung disolusi. Pengaduk dayung diatur pada kecepatan 100 rpm. Selanjutnya pada menit ke 5, 10, 15, 20, 25, dan 30, sampel diambil sebanyak 5 mL, setiap pengambilan sampel diganti dengan medium disolusi baru dengan jumlah dan suhu yang sama sehingga volume medium tetap berjumlah 900 mL. Larutan 5 mL yang diambil dilakukan pengenceran terlebih dahulu kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum paracetamol, kemudian dihitung parameter nilai Q30, f2, dan DE (BPOM RI, 2004).

Syarat dalam penentuan uji disolusi adalah nilai zat aktif yang terlarut tidak kurang dari 80% dari jumlah yang tertera pada etiket (Depkes RI, 2020). Pada tahap 1 (S1) menggunakan 6 tablet uji, apabila pada tahap ini tidak memenuhi syarat maka akan dilanjutkan ke tahap 2 (S2). Pada tahap ini 6 tablet tambahan dilakukan pengujian. Apabila tahap ini tetap tidak memenuhi syarat maka pengujian dilanjutkan lagi pada tahap ke 3 (S3). Pada tahap ini 12 tablet tambahan diuji lagi (Siregar, 2010).

3.7.4.3 Penetapan Kadar Paracetamol Terlarut

1) Pembuatan Larutan Induk Paracetamol

Ditimbang 100 mg larutan standart paracetamol, dilarutkan dengan aquadest secukupnya hingga larut dalam beaker glass, kemudian dimasukkan dalam labu ukur 100 mL lalu ditambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas. Larutan kemudian dicek agar memiliki konsentrasi sebesar 100 ppm sebanyak 50 mL dengan cara, larutan dengan konsentrasi 1000 ppm dipipet sebanyak 5 mL ke dalam labu ukur 50 mL kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas, didapatkan larutan dengan konsentrasi 100 ppm.

2) Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Pembuatan Kurva Baku

Kurva Baku

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara pengenceran larutan induk 100 ppm yang dibuat seri larutan standart menggunakan pelarut dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 10 ppm, 20 ppm, 30 ppm, 40 ppm, dan 50 ppm masing-masing sebanyak 10 mL. kemudian larutan diukur absorbansinya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang antara 200-350 nm. Setelah gelombang maksimum ditentukan, semua seri larutan standart diukur itu ditentukan panjang gelombang maksimum dari nilai absorbansi terbesar. Setelah panjang absorbansinya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Absorbansi dari masing-masing seri larutan diplotkan pada kadar dan dibuat kurva baku dengan persamaan garis dan regresi linier.

3) Penetapan Kadar Paracetamol terlarut

Larutan 5 mL dari masing-masing tablet yang terdisolusi diambil pada menit 5, 10, 15, 20, 25, dan 30, kemudian dilakukan pengenceran terlebih dahulu dengan cara mengambil 1 mL larutan kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL ditambahkan larutan dapar fosfat 6,8 sampai tanda batas. Diukur absorbansi dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum paracetamol, kemudian dihitung parameter nilai Q_{30} , f_2 , dan DE (*Disolution Efficiency*).

3.8 Analisis Data

3.8.1 Analisis Teoritis

Data hasil uji diperoleh dibandingkan dengan persyaratan yang telah ditetapkan di dalam Farmakope Indonesia, *USP 43 – NF 38*, dan Peraturan BPOM tentang uji ekivalensi *in vitro*.

Data yang dianalisis yaitu :

- 1) Nilai Q_{30} (dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% parasetamol dari jumlah yang tertera pada etiket).
- 2) Nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk uji (tablet paracetamol generik dengan tablet paracetamol merk A dan B) . Dikatakan identik apabila ≥ 50 .

3.8.2 Analisis Statistik

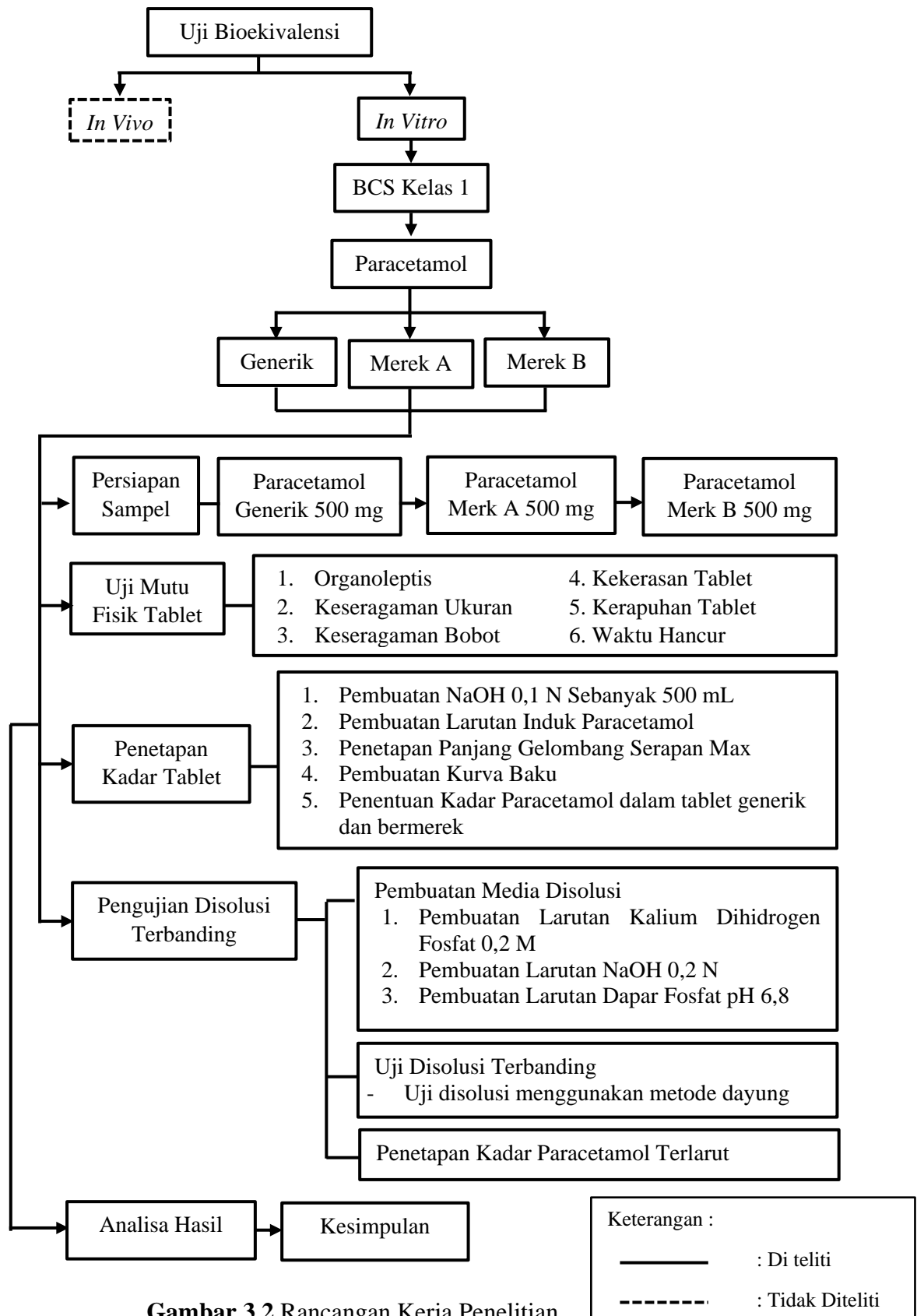
Dalam penelitian ini dilakukan pengolahan data dalam bentuk tabel dan grafik dengan *Miscrosoft Office Excel* pada computer.

Dihitung *Disolution Efficiency* (DE) yang dilakukan dengan mengukur luas daerah di bawah kurva pada masing-masing waktu.

3.8.3 Analisis Deskriptif

Data deskriptif merupakan data yang digunakan untuk menganalisis data dengan cara mendeskripsikan atau menggambarkan data yang telah terkumpul sebagaimana adanya tanpa bermaksud membuat kesimpulan yang berlaku untuk umum. Dalam statistik deskriptif penyajian data melalui tabel, grafik, diagram lingkaran, pictogram, perhitungan modus, median, mean, perhitungan desil, persentil, perhitungan penyebaran data melalui perhitungan rata-rata dan standar deviasi, perhitungan persentase (Sugiyono, 2009). Pada penelitian ini penyajian data menggunakan tabel dan analisis data menggunakan mean dan perhitungan persentase.

3.2.1 Rancangan Kerja Penelitian



Gambar 3.2 Rancangan Kerja Penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Uji Mutu Fisik Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

Uji mutu fisik tablet yang dilakukan meliputi uji organoleptis, keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan tablet, friabilitas atau kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet.

4.1.1 Uji Organoleptis Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

Pengujian organoleptis dilakukan dengan mengamati secara fisik menggunakan panca indera yang meliputi warna, bentuk permukaan, bau, dan rasa (Ansel, 2005). Hasil perbandingan uji organoleptis ditunjukkan pada tabel 4.1 berikut ini.

Tabel 4.1 Hasil Perbandingan Uji Organoleptis Tablet Paracetamol

Spesifikasi	Generik	Merek A	Merek B
Bentuk	Kaplet	Kaplet	Kaplet
Warna	Kuning	Putih	Putih
Bau	Tidak Berbau	Tidak Berbau	Tidak Berbau
Rasa	Pahit	Pahit	Pahit

Berdasarkan data yang diperoleh dari uji organoleptis didapatkan hasil yaitu Tablet Paracetamol Generik berbentuk kaplet, berwarna kuning, tidak memiliki bau serta memiliki rasa pahit. Tablet Paracetamol Merek A berbentuk kaplet, berwarna putih, tidak memiliki bau serta memiliki rasa pahit. Tablet Paracetamol Merek B berbentuk kaplet, berwarna putih, tidak memiliki bau serta memiliki rasa pahit.

4.1.2 Uji Keseragaman Ukuran Tablet Paracetamol Generik dan Bemerek

Keseragaman ukuran merupakan salah satu faktor penting yang mempengaruhi kualitas tablet. Hasil perbandingan uji keseragaman ukuran dari Tablet Paracetamol Generik dan Bemerek dapat dilihat pada tabel 4.2 berikut ini.

Tabel 4.2 Hasil Perbandingan Uji Keseragaman Ukuran Tablet Paracetamol

Generik		Merek A		Merek B	
Tebal	Diameter	Tebal	Diameter	Tebal	Diameter
0,56 cm	1,2 cm	0,65 cm	1,3 cm	0,65 cm	1,3 cm
Syarat : Diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali ketebalan tablet (Depkes RI, 2014).					

Hasil dari uji keseragaman ukuran menunjukkan bahwa tablet paracetamol Generik memiliki tebal (0,56 cm) dan diameter (1,2 cm). Sedangkan untuk tablet paracetamol Merek A dan Merek B memiliki tebal (0,65 cm) dan diameter (1,3 cm). dari hasil tersebut menunjukkan bahwa ketiga tablet memenuhi syarat keseragaman ukuran tablet yaitu diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali ketebalan tablet (Depkes RI, 2014).

4.1.3 Uji Keseragaman Bobot Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

Hasil perbandingan uji keseragaman bobot tablet paracetamol Generik, paracetamol Merek A dan B dapat dilihat pada tabel 4.3 berikut ini.

Tabel 4.3 Hasil Perbandingan Uji Keseragaman Bobot Tablet Paracetamol

Produk Obat Paracetamol	Rata-Rata Bobot Tablet (mg)	Penyimpangan Kolom A (5%)		Penyimpangan Kolom B (10%)	
		Batas Maksimum (mg)	Batas Minimum (mg)	Batas Maksimum (mg)	Batas Minimum (mg)
Generik	544,66	571,90	517,43	599,13	490,19
Merek A	591,48	621,05	561,90	650,63	532,33
Merek B	600,58	630,61	570,55	660,64	540,52
Kesimpulan		Memenuhi		Memenuhi	

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari uji keseragaman bobot yang tercantum pada tabel diatas menunjukkan bahwa ketiga tablet telah memenuhi persyaratan, dimana untuk tablet bobot rata-rata lebih dari 300 mg tidak ada tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-rata. Hasil tersebut telah sesuai dengann persyaratan keseragaman bobot yang telah ditetapkan pada Farmakope Indonesia V.

4.1.4 Uji Kekerasan Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

Uji kekerasan tablet menggunakan alat *hardness tester*, kekerasan tablet menggambarkan kekompakan tablet yang dinyatakan sebagai daya tahan terhadap tekanan (Voight, 1995). Hasil perbandingan uji kekerasan tablet paracetamol Generik, paracetamol Merek A dan B dapat dilihat pada tabel 4.4 dibawah ini.

Tabel 4.4 Hasil Perbandingan Uji Kekerasan Tablet Paracetamol

Produk Obat	Kekerasan Tablet (kg/cm ²)	Syarat
Paracetamol Generik	12	Kekerasan kaplet yang baik dengan bobot 400-700 mg adalah 7-12 kg/cm ² (Ansel, 1989)
Paracetamol Merek A	8,5	
Paracetamol Merek B	12	

Hasil yang didapat dari uji kekerasan tablet menunjukkan bahwa tablet paracetamol Generik memiliki rata-rata sebesar 12 kg/cm², Merek A memiliki rata-rata sebesar 8,5 kg/cm², dan Merek B memiliki rata-rata sebesar 12 kg/cm². Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa ketiga tablet memenuhi persyaratan uji kekerasan tablet yaitu kekerasan yang baik dengan bobot 400-700 mg adalah 7-12 kg/cm² (Ansel, 1989). Ketiga tablet memenuhi syarat kekerasan tablet dan memiliki kekerasan yang stabil.

4.1.5 Uji Kerapuhan Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

Syarat kerapuhan suatu tablet adalah tidak lebih dari 1% (Siregar, 2010). Hasil perbandingan uji kerapuhan tablet paracetamol Generik, paracetamol Merek A dan B dapat dilihat pada tabel 4.5 dibawah ini.

Tabel 4.5 Hasil Perbandingan Uji Kerapuhan Tablet Paracetamol

Produk Obat	Kerapuhan Tablet (%)	Kesimpulan
Paracetamol Generik	0,54	Hasil memenuhi persyaratan uji kerapuhan tablet dimana persentase kerapuhan tidak boleh lebih dari 1%
Paracetamol Merek A	0,31	
Paracetamol Merek B	0,33	

Hasil uji kerapuhan seperti yang terlihat pada tabel diatas menunjukkan bahwa paracetamol Generik, Merek A dan Merek B memenuhi syarat uji kerapuhan dimana persentase kerapuhan tablet tidak boleh lebih dari 1% (Siregar, 2010).

4.1.6 Uji Waktu Hancur Tablet Paracetamol Generik, Merek A, dan Merek B

Uji waktu hancur tablet berhubungan dengan cepat tidaknya tablet dapat hancur dalam cairan tubuh. Hasil perbandingan uji kekerasan tablet paracetamol Generik, Merek A, dan Merek B dapat dilihat pada tabel 4.6 berikut ini.

Tabel 4.6 Hasil Perbandingan Waktu Hancur Tablet Paracetamol

Produk Obat	Waktu Hancur (menit)	Keterangan
GENERIK	3	Memenuhi Syarat
MEREK A	3	Memenuhi Syarat
MEREK B	1	Memenuhi Syarat
Syarat : uji waktu hancur dimana waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit (BPOM RI, 2004)		

Hasil uji waktu hancur seperti yang terlihat pada tabel diatas menunjukkan bahwa paracetamol Generik, Merek A dan Merek B memenuhi syarat uji waktu hancur dimana waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit (BPOM, 2005). Namun dari ketiga tablet tersebut Tablet Paracetamol dengan Merek B lebih mudah hancur.

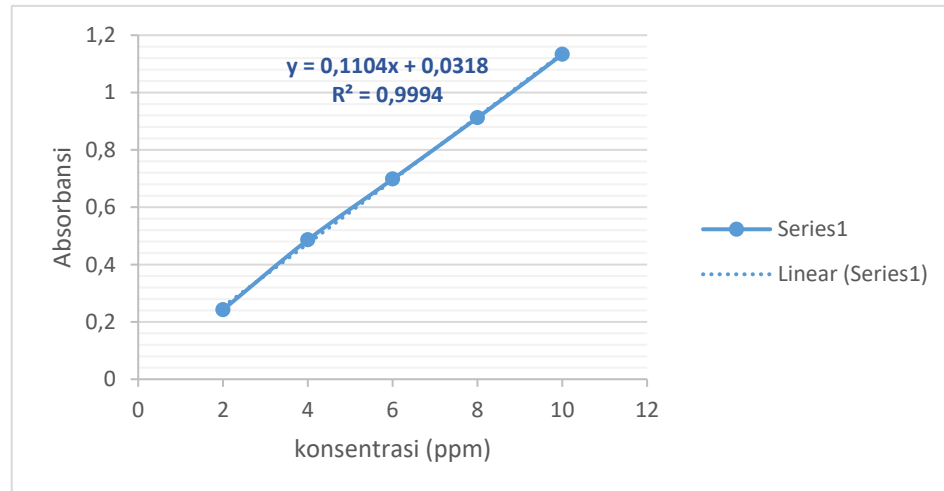
4.2 Penetapan Kadar Paracetamol Dalam Tablet Generik dan Bermerek

4.2.1 Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Paracetamol

Dari penelitian ini diperoleh panjang gelombang maksimum paracetamol sebesar 248nm karena pada panjang gelombang ini memiliki serapan tertinggi yang dipilih sebagai acuan untuk membaca kadar paracetamol.

4.2.2 Pembuatan Kurva Baku Paracetamol

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara pengenceran larutan induk 100 ppm yang dibuat seri larutan standart menggunakan pelarut NaOH 0,1 N masing-masing sebanyak 10 mL yang diukur absorbansinya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum, yaitu 248nm. Grafik kurva baku paracetamol dapat dilihat pada gambar 4.1 berikut ini.



Gambar 4.1 Kurva Baku Paracetamol

Pada gambar diatas menunjukkan hubungan linear antara konsentrasi larutan dari paracetamol dengan serapan dimana nilai koefisien korelasi (r) = 0,999 dan persamaan garis regresi linear yaitu $y = 0,1104x + 0,0318$ dimana sumbu Y adalah absorbansi dan sumbu X merupakan kadar. Dari persamaan yang diperoleh dari kurva baku dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi obat yang terlepas.

4.2.3 Penetapan Kadar Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

Penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui apakah kadar obat dalam tablet telah memenuhi persyaratan sesuai dengan ketentuan dalam Farmakope Indonesia Edisi IV. Hasil penetapan kadar paracetamol generik dan bermerek dapat dilihat pada tabel 4.7 berikut ini.

Tabel 4.7 Hasil Penetapan Kadar Paracetamol

Produk Obat	Kadar Obat (%)	Keterangan
Paracetamol Generik	98,83%	Memenuhi Persyaratan
Paracetamol Merek A	103,66%	Memenuhi Persyaratan
Paracetamol Merek B	98,54%	Memenuhi Persyaratan
Syarat : Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% parasetamol dari jumlah yang tertera pada etiket (Farmakope Indonesia IV)		

Data pada Tabel 4.7 kadar tablet paracetamol Generik dan paracetamol bermerek dibandingkan dengan persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia IV. Hasil dari uji penetapan kadar paracetamol menunjukkan bahwa semua produk tablet memenuhi persyaratan sesuai dengan Farmakope Edisi IV.

Dari data hasil dapat dilihat bahwa kadar parasetamol berkisar antara 98-103% dimana kadar terendah diperoleh pada parasetamol Merek B dengan kadar 98,54% sedangkan kadar tertinggi diperoleh oleh parasetamol Merek A dengan kadar 103,66%.

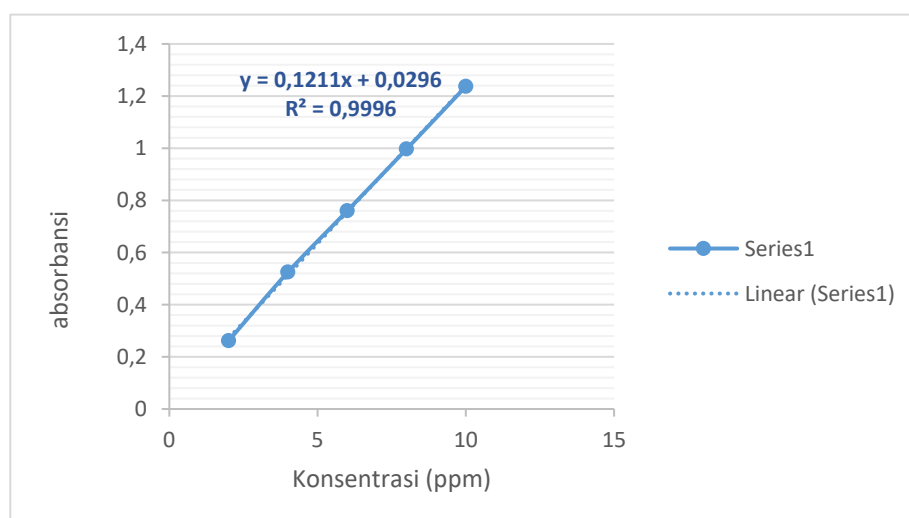
4.3 Uji Disolusi Tablet Paracetamol

4.3.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan yang digunakan untuk penetapan panjang gelombang maksimum adalah larutan induk yang telah dibuat kemudian dilakukan pengenceran dengan media buffer fosfat pH 5,8. Dari penentuan panjang gelombang maksimum parasetamol dapat diperoleh hasil setelah dibaca absorbansinya dengan spektrofotometri UV. Dari penelitian ini diperoleh panjang gelombang maksimum parasetamol sebesar 248nm karena pada panjang gelombang ini memiliki serapan tertinggi yang dipilih sebagai acuan untuk membaca kadar parasetamol.

4.3.2 Pembuatan Kurva Baku

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara pengenceran larutan induk 100 ppm yang dibuat seri larutan standart menggunakan pelarut Dapar Fosfat pH 6,8 masing-masing sebanyak 10 mL lalu diukur absorbansinya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum, yaitu 248nm. Pada pembuatan kurva baku dicari koefisien korelasi yang hampir mendekati 1 yaitu 0,999. Grafik kurva baku parasetamol dapat dilihat pada gambar 4.2 berikut ini.



Gambar 4.2 Kurva Baku Paracetamol

Pada gambar diatas diperoleh nilai *intercept* (a) 0,0296, *slope* (b) 0,1211 dan nilai koefisien korelasi (r) = 0,999 dan menghasilkan persamaan kurva baku $y = 0,1211x + 0,0296$ dimana sumbu Y adalah absorbansi dan sumbu X merupakan kadar. Dapat dilihat bahwa hubungan antara variasi konsentrasi dengan absorbansi dapat membentuk satu garis lurus atau linear. Dari persamaan yang diperoleh dari kurva baku dapat digunakan untuk menentukan konsentrasi obat yang terlepas.

4.3.2 Uji Disolusi Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

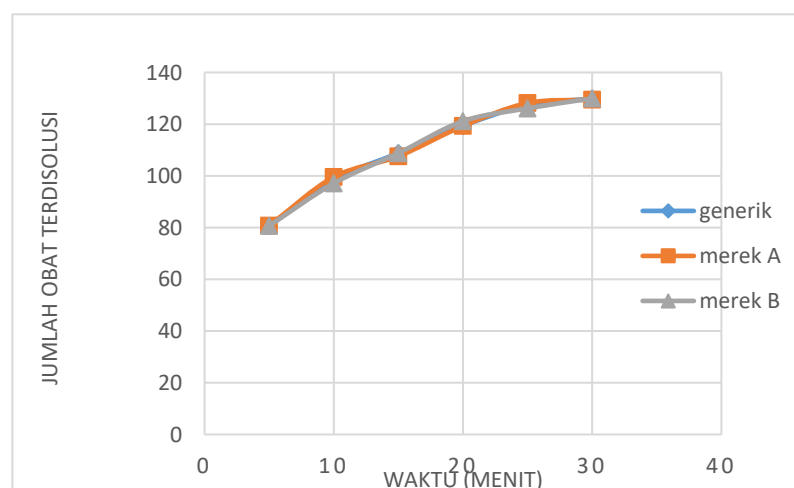
4.3.2.1 Profil Disolusi

Disolusi sangat berkaitan dengan efikasi suatu obat karena untuk memperoleh kadar obat yang tinggi dalam darah, maka obat harus cepat melarut secara cepat. Menurut Farmakope I V dan *USP 43 – NF 38*, dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% parasetamol dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil penetapan kadar paracetamol dapat dilihat pada tabel 4.8 berikut.

Tabel 4.8 Perbandingan Kadar Paracetamol yang terlarut (%)

Produk	Waktu (menit)					
	5	10	15	20	25	30
Generik	80,56	98,96	108,8	119,31	127,4	129,9
Merek A	80,8	99,58	107,57	119,31	128,16	129,5
Merek B	80,7	97,11	108,8	121,16	126,1	129,95
Syarat	Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% parasetamol dari jumlah yang tertera pada etiket (Farmakope I V dan <i>USP 43 – NF 38</i>)					

Dari hasil penetapan kadar paracetamol yang telarut, tiap tablet dari masing-masing produk paracetamol memiliki profil disolusi yang berbeda. Persentase paracetamol yang terdisolusi sampai menit ke-30 mengalami peningkatan jumlah untuk semua produk.



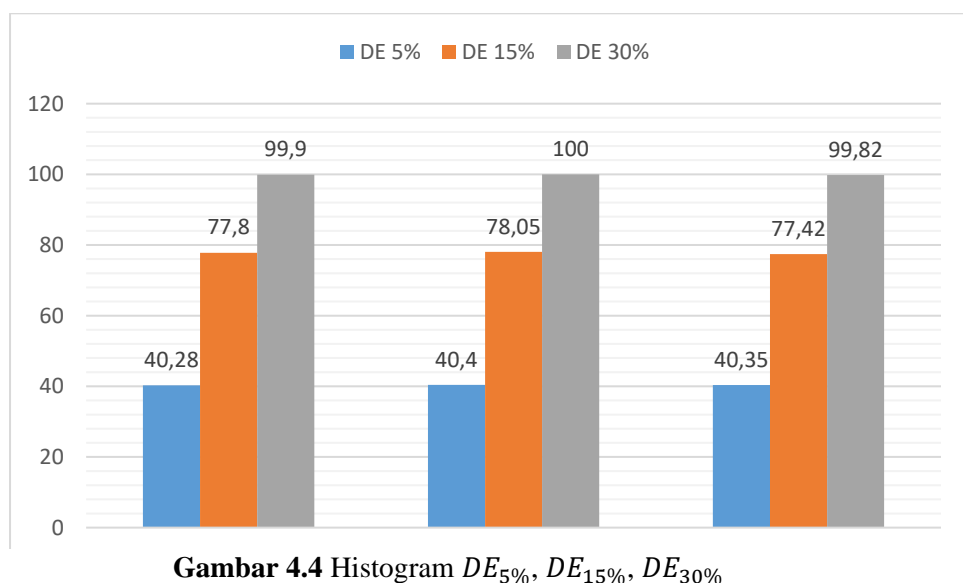
Gambar 4.3 Profil Disolusi Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

Pada gambar 4.3 menunjukkan hubungan antara persentase kadar yang terdisolusi dengan waktu sampling pada selang waktu tertentu. Profil disolusi dari masing-masing produk parasetamol menunjukkan terjadinya peningkatan sampai pada menit ke-30.

4.3.2.2 Dissolution Efficiency (DE)

Perhitungan DE yaitu luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu tertentu dibagi dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat t. DE diambil pada tiga titik yaitu pada awal, tengah, dan akhir yaitu pada menit ke-5, menit ke-15, dan menit ke-30. Tujuannya adalah untuk mengetahui efisiensi disolusi dari produk-produk yang diuji, apakah memiliki disolusi yang baik di awal, pertengahan atau hanya baik di akhir disolusi.

Perhitungan $DE_{5\%}$, $DE_{15\%}$, $DE_{30\%}$, disajikan dalam bentuk histogram untuk setiap produk uji dapat dilihat pada **Gambar 4.4** berikut.



Gambar 4.4 Histogram $DE_{5\%}$, $DE_{15\%}$, $DE_{30\%}$

Pada gambar 4.4 dapat disimpulkan bahwa ketiga produk obat memiliki nilai DE yang baik karena pada awal atau $DE_{5\%}$ obat sudah terdisolusi dengan kadar tinggi yaitu 40% pada $DE_{15\%}$ sekitar 70% dan pada akhir proses disolusi atau $DE_{30\%}$ sudah mencapai 100%.

4.3.2.3 Faktor Kemiripan (f_2)

Nilai f_2 dikatakam ekivalensi apabila $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100). Hasil dari nilai kemiripan (f_2) antara parasetamol Generik (A) dengan parasetamol Merek A (B), parasetamol Generik (A) dengan parasetamol Merek B (C), serta

paracetamol Merek A (**B**) dengan paracetamol Merek B (**C**) dapat dilihat pada tabel 4.9 dibawah ini.

Tabel 4.9 Hasil nilai f_2 antara paracetamol Generik dengan paracetamol bermerek

Produk Obat	f_2
A – B	100
A – C	100
B – C	100

Keterangan :

- A = Paracetamol Generik
- B = Paracetamol Merek A
- C = Paracetamol Merek B

Pada tabel 4.9 terdapat data perbandingan nilai f_2 antara paracetamol Generik dengan paracetamol bermerek, dimana paracetamol A dengan B memiliki nilai f_2 sebesar 100; paracetamol A dengan C memiliki nilai f_2 sebesar 100; dan paracetamol B dengan C memiliki nilai f_2 sebesar 100, hal ini menunjukkan bahwa setiap produk paracetamol memiliki kemiripan atau ekivalensi profil disolusi antar produk dikarenakan produk-produk tersebut memiliki nilai ≥ 50 . Hal ini sesuai dengan ketentuan yang ada di Peraturan BPOM No : HK.00.05.3.1818 tentang pedoman uji bioekivalensi, bahwa Nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk uji (tablet paracetamol Generik dengan tablet paracetamol merk A dan B) , dikatakan identik apabila memiliki nilai ≥ 50 .

BAB V

PEMBAHASAN

Uji Bioekivalensi adalah uji ekivalensi pada manusia untuk membandingkan bioavailabilitas atau farmakodinamik antara obat uji dengan obat komparator. Bioekivalensi juga mencakup pengertian kemanfaatan atau efek suatu produk obat. Studi boekivalensi dilakukan karena banyak produk obat yang dianggap ekivalensi farmasetik namun tidak memberi efek terapeutik yang sebanding pada penderita.

Pada penelitian ini dilakukan studi bioekivalensi secara *in vitro* untuk mengetahui apakah ada perbedaan mutu antara paracetamol generik dengan paracetamol bermerek, serta melakukan perbandingan produk dengan tujuan dapat diketahui bioekivalensinya. Pengujian *in vitro* dilakukan dengan metode disolusi terbanding dan faktor kemiripan (*Similarity factor/f2*) (BPOM RI, 2004). Melalui uji disolusi obat dapat menguji kelarutan obat karena terdapat korelasi yang signifikan antara kelarutan dan ketersediaan obat dalam tubuh. Dengan dilakukan uji bioekivalensi ini dapat diketahui keefektifan suatu obat, dan dengan membandingkan bioavailabilitas sediaan generik dan generik bermerek akan diperoleh perbandingan mutu keduanya, yang berarti akan didapatkan apakah antara sediaan generik dan sediaan bermerek terdapat suatu bioekivalensi.

Hal pertama yang dilakukan pada penelitian ini adalah melakukan uji mutu fisik tablet paracetamol generik dan paracetamol bermerek, tujuan dari uji mutu fisik tablet ini adalah untuk melihat kualitas tablet. Adapun pengujian ini meliputi, organoleptis, keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, serta waktu hancur.

Uji mutu fisik yang pertama yaitu uji organoleptis, uji organoleptis perlu dilakukan pada sediaan-sediaan farmasi untuk melihat bagaimana hasil sediaan yang dibuat dari beberapa kombinasi bahan. Pada tablet generik memiliki warna kuning sedangkan tablet bermerek berwarna putih, zat pewarna dapat ditambahkan dalam tablet dalam jumlah kecil yang memiliki beberapa tujuan diantaranya adalah, untuk menutupi warna obat yang kurang baik sehingga mempunyai nilai estetika yang menarik, dan juga dengan ditambahkan pewarna dapat menjadi penawar bau yang tidak sedap dari obat tersebut. Selain itu penambahan warna dapat digunakan

untuk mengidentifikasi produk sebagai pembeda dengan produk lainnya, penambahan warna juga memudahkan dalam pengawasan produk dimana apabila ada warna tablet yang pudar menunjukkan bahwa tablet tersebut tidak layak atau telah rusak. Ketiga produk paracetamol tidak menunjukkan adanya *capping*. 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. Hasil uji organoleptis dapat dilihat pada tabel 4.1.

Uji mutu fisik selanjutnya yaitu uji keseragaman ukuran tablet, uji ini merupakan salah satu faktor penting yang dapat mempengaruhi kualitas tablet. Ketebalan dan diameter tablet harus konstan karena akan mempengaruhi estetika serta proses pengemasan, apabila tebal dan diameter tidak konstan maka akan menyulitkan pada saat proses pengemasan. Persyaratan keseragaman ukuran tablet yaitu diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali ketebalan tablet (Depkes RI, 2014). Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga tablet memenuhi persyaratan keseragaman ukuran tablet yang telah ditentukan. Keseragaman ukuran tablet dipengaruhi oleh sifat alir, keseragaman densitas dan stabilitas *punch* pada alat cetak tablet. Hasil dari uji keseragaman ukuran dapat dilihat pada tabel 4.2.

Uji mutu fisik selanjutnya yaitu uji keseragaman bobot tablet, uji keseragaman bobot dilakukan untuk melihat keseragaman dosis obat yang masuk ke dalam tubuh sehingga dosis tiap tablet diharapkan sama dan sesuai dengan keamanan terapi dari sediaan. Pengujian keseragaman bobot dilakukan menggunakan neraca analitik (Ade dkk, 2018). Syarat penyimpangan bobot rata-rata untuk tablet dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg, maka batas penyimpangan pada kolom A adalah 5% dan batas penyimpangan pada kolom B adalah 10% (Depkes RI, 1979). Dari hasil uji keseragaman bobot untuk paracetamol dapat disimpulkan bahwa ketiga tablet memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot, dimana untuk tablet bobot rata-rata lebih dari 300 mg tidak ada tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-rata. Meskipun telah memenuhi uji keseragaman bobot tablet namun setiap tabletnya memiliki bobot yang berbeda hal ini dapat dipengaruhi tidak seragamnya distribusi obat pada saat

pencampuran bahan atau granulasi, pemisahan dari campuran bahan atau granulasi selama proses pembuatan, penyimpangan berat tablet (Lachman dkk, 1994). Sifat alir bahan yang baik akan mengisi ruang pencetak tablet dengan baik selama proses pencetakan tablet sehingga akan menghasilkan tablet dengan keseragaman bobot yang relatif sama yang memenuhi persyaratan, sehingga variasi dari berat tablet-tablet yang dihasilkan relatif kecil, oleh karena itu massa yang memiliki kompresibilitas yang baik akan menghasilkan keseragaman bobot yang baik (Patel, 2009). Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel 4.3.

Uji mutu fisik selanjutnya adalah uji kekerasan tablet, uji kekerasan tablet bertujuan untuk melihat tingkat kekerasan tablet yang akan mempengaruhi kelarutannya dan dapat mempengaruhi fisik tablet karena apabila tablet memiliki kekerasan yang rendah maka tablet tersebut akan mudah hancur. Uji kekerasan tablet juga dapat dinyatakan sebagai daya tahan terhadap tekanan. (Voight, 1995). Kekerasan tablet merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketahanan tablet terhadap guncangan mekanik yang mungkin terjadi selama pengemasan, penyimpanan, dan transportasi. Nilai standart untuk kekerasan kaplet 400-700 mg adalah 7-12 kg/cm². Uji kekerasan tablet menggunakan *hardness tester*. Berdasarkan hasil uji yang dilakukan pada paracetamol generik dan bermerek didapatkan hasil bahwa ketiga tablet memenuhi persyaratan uji kekerasan tablet yaitu kekerasan yang baik dengan bobot 400-700 mg adalah 7-12 kg/cm². Ketiga tablet memenuhi syarat kekerasan tablet dan memiliki kekerasan yang stabil. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh besarnya tekanan pada saat pengempaan, sifat bahan, jenis dan konsentrasi bahan pengikat yang digunakan serta kondisi granul (Banker & Anderson, 1994). Semakin besar tekanan yang diberikan saat pengempaan maka akan meningkatkan kekerasan tablet (Voight, 1984). Semakin tinggi konsentrasi pengikat yang digunakan maka ikatan antar partikel pada tablet semakin kuat. Kekerasan suatu tablet harus diperhatikan karena akan mempengaruhi waktu hancur tablet dan kecepatan disolusi. Semakin tinggi kekerasan suatu tablet maka partikel-partikel yang menyusun suatu tablet akan semakin sulit untuk lepas dari sediaannya, sehingga waktu hancur meningkat dan kecepatan disolusinya menurun. Hasil uji kekerasan tablet dapat dilihat pada tabel 4.4

Uji mutu fisik selanjutnya adalah uji kerapuhan tablet menggunakan alat *friability tester*. Kerapuhan tablet berguna untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap guncangan yang terjadi selama proses pembuatan, pengemasan, dan pendistribusian. Syarat kerapuhan suatu tablet adalah tidak lebih dari 1% (Siregar, 2010). Hasil dari uji kerapuhan tablet menunjukkan bahwa ketiga produk memenuhi syarat uji kerapuhan dimana persentase kerapuhan tablet tidak lebih dari 1%. Kerapuhan tablet dipengaruhi oleh kekerasan suatu tablet. Semakin tinggi nilai kekerasan tablet maka akan semakin rendah kerapuhannya. Hasil uji kerapuhan tablet dapat dilihat pada tabel 4.5.

Uji mutu fisik yang terakhir adalah uji waktu hancur tablet, untuk mengetahui berapa lama waktu yang dibutuhkan tablet untuk pecah. Uji waktu hancur tablet berhubungan dengan cepat tidaknya tablet dapat hancur dalam cairan tubuh. Syarat uji waktu hancur untuk tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit (Depkes RI, 2014). Hasil pengujian dari waktu hancur didapatkan hasil bahwa dari ketiga tablet tersebut tablet paracetamol dengan merek B lebih mudah hancur. Apabila suatu tablet memiliki waktu hancur yang cepat maka dapat meningkatkan bioavailabilitas dalam tubuh. Perbedaan waktu hancur produk dapat disebabkan karena adanya perbedaan dari formulasi dan proses produksi dari tiap pabrik obat. Faktor yang dapat mempengaruhi waktu hancur adalah konsentrasi bahan pengikat dan disintegran, bahan pengikat digunakan untuk meningkatkan gaya kohesifitas serbuk sehingga, semakin tinggi konsentrasi pengikat yang digunakan maka waktu yang dibutuhkan untuk memutuskan ikatan antar partikel dan matriks tablet lebih lama, sehingga waktu hancur tablet lebih lama. Bahan penghancur (disintegran) dapat menyebabkan tablet hancur ketika tablet kontak dengan cairan saluran pencernaan, semakin banyak bahan penghancur yang digunakan maka waktu hancur obat akan semakin cepat, obat akan terdisolusi cepat apabila suatu obat memiliki disintegrasi yang cepat. Dari uraian diatas dapat disimpulkan bahwa tablet B lebih mudah hancur daripada tablet yang lain kemungkinan dipengaruhi oleh konsentrasi pengikat yang dimiliki lebih rendah dan konsentrasi disintegran lebih tinggi dibandingkan dengan tablet paracetamol generik dan paracetamol merek B.

Selanjutnya adalah melakukan pengujian penetapan kadar paracetamol dalam tablet generik dan bermerek. Hal yang pertama dilakukan adalah penentuan panjang gelombang maksimum paracetamol, penentuan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk mengetahui daerah serapan yang dapat dihasilkan berupa nilai absorbansi. Penetapan kadar ditentukan dengan menggunakan standart Paracetamol murni yang dibaca dengan menggunakan Spektrofotometri UV karena secara struktur diketahui bahwa paracetamol mempunyai gugus kromofor dan gugus auksokrom yang menyebabkan senyawa ini dapat menyerap radiasi pada daerah ultraviolet. Dari penelitian ini diperoleh panjang gelombang maksimum paracetamol sebesar 248nm karena pada panjang gelombang 248nm memiliki serapan tertinggi yang dipilih sebagai acuan untuk membaca kadar paracetamol. Panjang gelombang maksimum tersebut menunjukkan bahwa serapan paracetamol berada pada rentang daerah UV karena masuk rentang panjang gelombang 200-400nm. Penentuan panjang gelombang maksimum ini didasarkan pada kelebihan yang diharapkan bahwa akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimal dan apabila dilakukan pengukuran ulang kemungkinan terjadi kesalahan yang relatif kecil.

Selanjutnya dilakukan pembuatan kurva baku paracetamol, Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara pengenceran larutan induk 100 ppm yang dibuat seri larutan standart menggunakan pelarut NaOH 0,1 N dengan konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, dan 10 ppm masing-masing sebanyak 10 mL kemudian diukur absorbansinya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum, yaitu 248nm. Hasil kurva baku dapat dilihat pada gambar 4.1. Dari hasil tersebut menunjukkan hubungan linear antara konsentrasi larutan dari paracetamol dengan serapan dimana nilai koefisien korelasi (r) = 0,999 dan persamaan garis regresi linear yaitu $y = 0,1104x + 0,0318$ dimana sumbu Y adalah absorbansi dan sumbu X merupakan kadar. Pada pembuatan kurva baku dicari koefisien korelasi yang mendekati 1 yaitu 0,999. Apabila koefisien korelasi semakin mendekati 1 maka akan terbentuk hubungan antara variasi konsentrasi dengan serapan membentuk suatu garis yang lurus atau linear yang bagus, selain itu koefisien korelasi tersebut menggambarkan sensitivitas dari persamaan kurva baku yang telah dibuat, jadi dapat disimpulkan bahwa semakin mendekati 1 semakin tinggi pula sensitifitasnya,

karena dengan sensitivitas yang tinggi akan memperkecil kemungkinan timbulnya kesalahan.

Selanjutnya melakukan penetapan kadar tablet paracetamol generik dan bermerek, penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui apakah kadar obat dalam tablet telah memenuhi persyaratan sesuai dengan ketentuan dalam Farmakope Indonesia Edisi IV, bahwa tablet paracetamol mengandung parasetamol $C_8H_9NO_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Apabila kadar obat tidak sesuai dengan persyaratan maka kadar obat dalam tubuh tidak sesuai sehingga obat tidak dapat memberikan efek terapi sesuai dengan yang diharapkan. Hasil penetapan kadar dapat dilihat pada tabel 4.7. Hasil tersebut dibandingkan dengan persyaratan yang terdapat dalam Farmakope Indonesia Edisi IV. Dari hasil pengujian dapat dilihat bahwa kadar paracetamol berkisar antara 98-103% dimana kadar terendah diperoleh pada paracetamol Merek B dengan kadar 98,54% sedangkan kadar tertinggi diperoleh oleh paracetamol Merek A dengan kadar 103,66%, hasil dari uji penetapan kadar menunjukkan bahwa semua produk memenuhi persyaratan sesuai dengan Farmakope Indonesia Edisi IV yaitu tablet paracetamol mengandung parasetamol $C_8H_9NO_2$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pengujian selanjutnya adalah uji disolusi tablet paracetamol, uji dirancang sedemikian rupa sehingga dapat menggambarkan proses disolusi didalam saluran pencernaan secara akurat sehingga diharapkan dapat memberi gambaran bioavailabilitas obat. Hal yang dilakukan pertama adalah penetapan panjang gelombang maksimum paracetamol, panjang gelombang maksimum merupakan suatu panjang gelombang dimana sampel yang diuji dapat memberikan serapan maksimum, karena keakuratan pengukurannya akan lebih besar. Larutan yang digunakan untuk penetapan panjang gelombang maksimum ini adalah larutan induk yang telah dibuat kemudian dilakukan pengenceran dengan media *buffer* fosfat pH 6,8. Dari penentuan panjang gelombang maksimum paracetamol dapat diperoleh hasil setelah dibaca absorbansinya dengan spektrofotometri UV. Dari penelitian ini diperoleh panjang gelombang maksimum paracetamol sebesar 248nm karena pada panjang gelombang 248nm memiliki serapan tertinggi yang dipilih sebagai acuan untuk membaca kadar paracetamol. Pada pengukuran absorbansi suatu larutan

untuk uji disolusi hampir selalu menggunakan blanko dapar fosfat pH 6,8 yang digunakan untuk mengatur spektrofotometer sehingga pada panjang gelombang pengukuran mempunyai serapan nol dengan tujuan sebagai koreksi serapan yang disebabkan oleh pelarut atau pengaturan alat.

Selanjutnya dilakukan pembuatan kurva baku, pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara pengenceran larutan induk 100 ppm yang dibuat seri larutan standart menggunakan pelarut dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 2 ppm, 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, dan 10 ppm masing-masing sebanyak 10 mL kemudian diukur absorbansinya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum, yaitu 248nm. Pada pembuatan kurva baku dicari koefisien korelasi yang hampir mendekati 1 yaitu 0,999. Apabila koefisien korelasi semakin mendekati 1 maka akan terbentuk hubungan antara variasi konsentrasi dengan serapan membentuk suatu garis yang lurus atau linear yang bagus, selain itu koefisien korelasi tersebut menggambarkan sensitivitas dari persamaan kurva baku yang telah dibuat, jadi dapat disimpulkan bahwa semakin mendekati 1 semakin tinggi pula sensitifitasnya, karena dengan sensitivitas yang tinggi akan memperkecil kemungkinan timbulnya kesalahan. Konsentrasi zat aktif dapat diketahui setelah memasukkan nilai absorbansi yang diperoleh ke dalam persamaan regresi linear dari kurva baku. Dari data yang diperoleh, untuk mendapatkan persamaan kurva baku yang akan digunakan untuk menghitung kadar paracetamol yang terlarut dalam uji disolusi maka dengan cara memasukkan dalam persamaan regresi linear dimana, konsentrasi sebagai X dan nilai absorbansi sebagai Y. Sehingga dapat diperoleh nilai *intercept* (a) 0,0296, *slope* (b) 0,1211 dan nilai koefisien korelasi (r) = 0,999 dan menghasilkan persamaan kurva baku $y = 0,1211x + 0,0296$ dimana sumbu Y adalah absorbansi dan sumbu X merupakan kadar. Dari persamaan tersebut diperoleh kurva seperti pada gambit 4.2. Dapat dilihat bahwa hubungan antara variasi konsentrasi dengan absorbansi dapat membentuk satu garis lurus atau linear.

Pengujian selanjutnya adalah penentuan profil disolusi, disolusi merupakan jumlah obat yang larut dalam satuan waktu dibawah kondisi suhu dan komposisi medium yang terstandarisasi. Disolusi sangat berkaitan dengan efikasi dari suatu obat karena untuk memperoleh kadar obat yang tinggi dalam darah, maka obat harus melarut serta cepat, uji disolusi memberikan informasi mengenai kecepatan

pelepasan obat dari sediaan yang merupakan tahap penentu dalam proses absorpsi suatu obat. Menurut Farmakope IV dan *USP 43 – NF 38*, dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% parasetamol dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil penetapan kadar paracetamol dapat dilihat pada tabel 4.8. Dari hasil kadar paracetamol yang terlarut, tiap tablet dari masing-masing produk generik dan bermerek menghasilkan profil disolusi yang berbeda-beda. Persentase paracetamol yang terdisolusi sampai menit ke-30 mengalami peningkatan jumlah untuk semua produk yaitu paracetamol generik memiliki kadar 129,9%, paracetamol merek A memiliki kadar 129,5%, dan paracetamol merek B memiliki kadar 128,8%. Dari data tersebut diperoleh hasil bahwa paracetamol generik memiliki persentas terdisolusi paling tinggi yaitu 129,9% sedangkan paracetamol merek B memiliki persentase terdisolusi paling rendah yaitu 128,8%. Produk-produk tersebut memiliki perbedaan jumlah kadar yang terdisolusi serta melepaskan zat aktifnya pada selang waktu tertentu. Adanya perbedaan profil disolusi ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya adalah dipengaruhi oleh formulasi tiap tablet dari masing-masing pabrik serta pelarut yang digunakan sebagai media disolusi, serta faktor lain juga seperti suhu media dan kecepatan pengadukan dapat mempengaruhi laju pelarutan. Kurva profil disolusi tablet paracetamol generik dan bermerek dapat dilihat pada 4.3. Pada gambar 4.3 menunjukkan hubungan antara persen kadar yang terdisolusi dengan waktu sampling pada selang waktu tertentu. Profil disolusi dari tablet paracetamol dari masing-masing pabrik menunjukkan terjadinya peningkatan kadar sampai pada meni ke-30. Paracetamol generik memiliki kadar terdisolusi paling tinggi, sedangkan paracetamol merek B memiliki kadar terdisolusi paling rendah dibandingkan dengan produk yang lain, apabila ditinjau kembali dari uji kekerasan tablet, produk merek B memiliki kekerasan yang paling besar dibandingkan produk paracetamol lainnya, sehingga dapat mempengaruhi obat untuk terdisolusi, karena kekerasan suatu tablet akan berpengaruh terhadap waktu hancur dan kecetan disolusi dari suatu tablet. Jika suatu tablet memiliki kekerasan yang tinggi maka partikel-partikel yang menyusun akan semakin sulit untuk lepas dari sediaan, sehingga waktu hancur tablet semakin meningkat dan kadar obat terdisolusi semakin menurun seperti yang terjadi pada paracetamol merek B ini.

Selanjutnya dilakukan penentuan *dissolution efficiency* (DE) atau efisiensi disolusi, disolusi merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk uji disolusi. Hasil dari uji disolusi pada semua produk paracetamol dari masing-masing pabrik dapat dilihat melalui data efisiensi disolusi. Pengukuran efisiensi disolusi dilakukan untuk mengetahui kemampuan obat dalam melepas zat aktifnya sampai waktu tertentu. Perhitungan efisiensi disolusi yaitu luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu tertentu dibagi dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat t. Efisiensi disolusi dapat digunakan sebagai parameter yang menghubungkan keadaan *in vitro* dan *in vivo*, dimana pada saat pelarutan obat dan terlepasnya zat aktif pada media disolusi menggambarkan suatu kesamaan dengan obat yang terabsorpsi dalam darah. Efisiensi disolusi diambil pada tiga titik yaitu pada awal, tengah, dan akhir yaitu pada menit ke-5, menit ke-15, dan menit ke-30. Tujuannya adalah untuk mengetahui efisiensi disolusi dari produk-produk yang diuji, apakah memiliki disolusi yang baik di awal, pertengahan atau hanya baik di akhir disolusi. Semakin besar nilai mendekati 100% maka suatu produk tablet semakin baik kualitasnya, serta akan mempunyai efek terapi yang semakin baik. Perhitungan efisiensi disolusi disajikan dalam bentuk histogram yang dapat dilihat pada gambar 4.4. Pada gambar tersebut didapatkan hasil bahwa produk paracetamol generik memiliki $DE_{5\%}$ sebesar 40,28%, $DE_{15\%}$ sebesar 77,8%, dan $DE_{30\%}$ sebesar 99,9%. Produk paracetamol merek A memiliki $DE_{5\%}$ sebesar 40,4%, $DE_{15\%}$ sebesar 78,5%, dan $DE_{30\%}$ sebesar 100%. Produk paracetamol merek B memiliki $DE_{5\%}$ sebesar 40,35%, $DE_{15\%}$ sebesar 77,42%, dan $DE_{30\%}$ sebesar 99,82%.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ketiga produk obat memiliki nilai DE yang baik karena pada awal atau $DE_{5\%}$ obat sudah terdisolusi dengan kadar tinggi yaitu 40% pada $DE_{15\%}$ sekitar 70% dan pada akhir proses disolusi atau $DE_{30\%}$ sudah mencapai 100%, efisiensi disolusi ini berkaitan dengan persen kadar terdisolusi zat aktif tablet. Dari gambar 4.4 dapat diketahui bahwa semakin lama waktu tablet paracetamol terdisolusi, maka nilai DE akan semakin meningkat.

Selanjutnya dilakukan penentuan faktor kemiripan (f_2), faktor kemiripan digunakan untuk mengukur kedekatan atau ekivalensi antara dua profil disolusi yang dihasilkan dari produk paracetamol generik dengan produk paracetamol

bermerek dengan cara menghitung nilai f_2 . Nilai f_2 dikatakan ekivalensi apabila $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100). Hasil dari nilai kemiripan (f_2) antara paracetamol generik dan paracetamol bermerek dapat dilihat pada tabel 4.9. Pada tabel tersebut didapatkan perbandingan antara paracetamol Generik (A) dengan paracetamol Merek A (B) memiliki nilai f_2 sebesar 100; paracetamol Generik (A) dengan paracetamol Merek B (C) memiliki nilai f_2 sebesar 100, serta paracetamol Merek A (B) dengan paracetamol Merek B (C) memiliki nilai f_2 sebesar 100, hal ini menunjukkan bahwa setiap produk paracetamol memiliki kemiripan atau ekivalensi profil disolusi antar produk dikarenakan produk-produk tersebut memiliki nilai ≥ 50 yang artinya ketiga produk tersebut terdapat bioekivalensi. Hal ini sesuai dengan ketentuan yang ada di Peraturan BPOM No : HK.00.05.3.1818 tentang pedoman uji bioekivalensi, bahwa Nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk uji (tablet paracetamol Generik dengan tablet paracetamol merk A dan B) , dikatakan identik apabila memiliki nilai ≥ 50 .

Dari hasil tersebut dapat diartikan bahwa bahwa obat generik memiliki khasiat, mutu, keamanan yang sama dengan obat bermerek. ketiga produk obat menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga memiliki efek yang sama, dalam hal efikasi maupun keamanan. Dengan adanya hasil uji ini diharapkan tidak ada keraguan lagi bagi pasien, masyarakat, maupun tenaga kesehatan untuk menggunakan obat generik dan dapat menghilangkan asumsi yang buruk tentang obat generik.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Hasil pengamatan uji mutu fisik tablet didapatkan bahwa tablet paracetamol generik, paracetamol merek A, dan paracetamol merek B, telah memenuhi persyaratan uji sesuai dengan yang telah ditentukan, dan ketiga produk tersebut memiliki mutu yang setara
2. Berdasarkan pengujian yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa produk paracetamol generik dan paracetamol bermerek memiliki kemiripan antar produk yang artinya ketiga produk tersebut terdapat suatu bioekivalensi

6.2 Saran

Penelitian selanjutnya dapat dilanjutkan dengan studi bioekivalensi tablet paracetamol secara *in vivo*

DAFTAR PUSTAKA

- Ade Maria, dkk. 2018. *Jurnal Farmasi Malahayati Vol 1 No.2*, Analisa Uji Kekerasan, Kerapuhan dan Waktu Hancur Asam Mefenamat Kaplet Salut Generik dan Merek Dagang. Universitas Malahayati
- Agoes, Goeswin. 2012. *Sediaan Farmasi Padat*. Bandung: ITB
- Anand, V., dkk. 2007. The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals. *Drug Discovery Today* 12(5-6)
- Anief, 2003, *Ilmu Meracik Obat, Teori dan Praktek*., Yogyakarta : Gadjah Mada University Press
- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, dkk, Edisi IV, Jakarta: UI Press
- Ansel, H. C., 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., Edisi IV, Jakarta : UI Press.
- Ashri, dkk. 2019. *Pengaruh Rasio KITOSAN dan Atenolol Terhadap Diameter Ukuran, Efisiensi Penjerapan dan Profil Pelepasan Pada Formul Mikrosfer Atenolol Dengan Metode Emulsifikasi*. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*. 4(1) : 1-9.
- Aprillinda.2017, Desember 5. <http://uiupdate.ui.ac.id/article/>. *Peran Apoteker Dalam Penjaminan Mutu Obat Generik Melalui Studi Bioekivalensi pada Era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)*. (Diakses pada tanggal 6 November 2021).
- Aqeel, T., Shabbir, S., Basharat, *et al.* 2014. Prevalence of Self-Medication among Urban and Rural Population of Islamabad, Pakistan. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*:13;672-633.
- Apparavoo P. 2012. *Penggunaan Paracetamol Oleh Pelajar SMA dan Tukang Becak*. Universitas Sumatera Utara.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). 2017. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Tentang Tata Laksana dan Registrasi Obat*. Jakarta
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM).2004. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Tentang Pedoman Uji Bioekivalensi*.. Jakarta. : Badan POM .

- Banker, G.S., and Anderson, N.R., 1994. Tablet, In Lachman, L., Lieberman, dkk. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* 3rd ed., Philadelphia, Lea and Febiger
- Bestari Angi Nadya et al, 2017. *Pengaruh Pengecilan Ukuran Partikel Pada Kasus Pembuatan Pulveres Dari Tablet Ibuprofen Terhadap Kecepatan Dan Profil Disolusi Serta Stabilitas*. *Majalah Farmaseutik* Vol. 13 No 1 : 45-55
- Bethlehem. 2011. *Biopharmaceutical Classification System and Formulation Development*, Volume 9.
- Cherson, R. 1996. Bioavailability, Bioequivalence, and Drug Selection. *Basic Pharmacokinetics (V)*.
- Dash, Vikash., & Kesari, Asha. 2011. *Role of Biopharmaceutical Classification System In Drug Development Program*. *Journal of Current Pharmaceutical*, 5 (1), 28-31
- Debora, V., Oktarlina, R. Z., & Perdani, R. R. W. 2018. Perbedaan Tingkat Pengetahuan, Persepsi, dan Pengalaman Terhadap Penggunaan Obat Generik Pada Mahasiswa Kedokteran dan Non Kedokteran Di Universitas Lampung. *Jurnal Majority*, 6 (6), 24–33.
- Departemen Kesehatan RI, 1979, *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta.: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Kesehatan RI, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta.: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Kesehatan RI, 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta.: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
- Departemen Kesehatan RI. 2014. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 5*. Jakarta. Depkes RI.
- Diana. 2017, Desember . <http://uiupdate.ui.ac.id/article/>. *Peran Apoteker Dalam Penjaminan Mutu Obat Generik Melalui Studi Bioekivalensi pada Era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)*. (Diakses pada tanggal 6 November 2021).
- DirJen YanFar. 2006. *Kebijakan Harga Obat di Indonesia dan Strategi Pemerintah untuk Meningkatkan Akses Masyarakat Terhadap Obat*. Presentasi pada RTD Kajian Harga Obat di Badan LitBangKes
- Fudholi, A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat In Vitro*, Pustaka Pelajar.Yogyakarta

- Gennaro, A.R. 2000. *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed Vol II. Mack Publishing Company, Pennsylvania.
- Goodman & Gilman. 2017. *Dasar Farmakologi Terapi Edisi 10 Vol 2*. Diterjemahkan Oleh Tim Ahli Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Penerbit Buku Kedokteran ECG. Jakarta
- Goodman & Gilman. 2012. *Dasar Farmakologi Terapi Edisi 10*. Diterjemahkan Oleh Tim Ahli Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Penerbit Buku Kedokteran ECG. Jakarta
- Harahap, Y. 2010. *Peran Bioanalisis dalam Penjaminan Kualitas Obat dan Peningkatan Kualitas Hidup Pasien*. Jakarta : UI Press
- ISO Informasi Spesialite Obat Indonesia*. Vol 50. 2016. Isfi Penerbitan. Jakarta.
- Jones, B. 2010. Entrepreneurial marketing and the web 2.0 interface. *Journal of Research in Marketing and Entrepreneurship*, 12(2), 143-152.
- Katzung.B., & Trevor, A.J. 2015. *Basic & Clinical Pharmacology (13th Edition)*. San Fransisco, USA : McGraw-Hill.
- Katzung.B.G. 2011. *Farmakologi Dasar dan Klinis 8th ed*. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya
- Kementrian Kesehatan RI No 87. 2013. *Peraturan Menteri Kesehatan Tentang Peta Jalan Pengembangan Bahan Baku Obat*. Jakarta : Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Balitbang Kemenkes RI. Jakarta
- Kementrian Kesehatan RI No HK02.02/MENKES/068/1/2010 *Tentang Kewajiban Menggunakan Obat Generik*. Jakarta
- Lachman, L. H.A., Lieberman dan J.L. Kanig. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi III*. Penerjemah : Siti Suyatmi. Jakarta : Universitas Indonesia Press.
- Iosifescu, A. Halm, E.A., McGinn, T., Siu, A.L., dan Federman, A.D., 2008. Beliefs about Generik Drugs Among Elderly Adults in Hospital-Based Primary Care Practices, *Patient Education and Counseling*, 73(2): 377-383
- Morison, F., Untari, E. K., & Fajriaty, I. 2015. Analysis of Knowledge Level and Perception on Singkawang City Community towards Generik Medicines. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 4(1), 39–48. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2015.4.1.39>

- Noval & Malahayati.2021. *Teknologi Penghantaran Obat Terkendali*. CV. Pena Persada. Banyumas.
- Patel, R,H,G.N. 2009. Development of Dual Layers Drugs Delivery for Motion Sickness, *International Journal of Pharm Tech Research*, 1(2)
- Presiden Republik Indonesia. *Undang-Undang No 14 Tentang Paten*. Sekretaris Negara Republik Indonesia. Jakarta
- Priyanto. 2008. *Farmakologi Dasar Untuk Mahasiswa Farmasi dan Keperawatan*. Leskonfi : Jakarta
- Proudfoot, S. G.1990. Factors Influencing Bioavailability : Factors Influencing Drug Absorption from The Gastrointestinal Tract, in Aulton, M. E. In *Pharmaceutics : The Science of Dosage Form Design*. UK : ELBS with Churcill Livingstone
- Putro, G.S., Sastramihardja, H.S., & Dwipa, L. 2017. Analgetic Usage in Erlderly at Public Health Center : A Study in West Java, Indonesia. *Althea Medical Journal*, 4(1), 16-19, <https://doi.org/10.15850/amj.v4n1.1014>
- Reddy, Kumar & Karunakar. 2011. *Biopharmaceutics Classsification System : A Regulatory Approach. Dissolution Technologies*.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Hasil Riset Dasar (Riskesdas) 2018*. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI
- Sari PM. 2007. *Pengaruh Pemberiaan Asetaminofen Berbagai Dosis Peroral Terhadap Gambaran Histopatologi Tubulus Proksimal Ginjal Tikus Wistar*. Universitas Diponegoro.
- Shargel L, P. R. dkk . 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetik Terapan Edisi 5*. Surabaya : Airlangga University Press
- Shargel L, Yu A., and Wu, S. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetik Terapan Edisi kedua*. Surabaya : Airlangga University Press
- Shargel, L, Andrew, B.C & Sussanna, W.U.2004. *Applied Bipharmaceutics and Biopharmakokinetics 5th Ed*. Boston : Applenton Century Croft.
- Shargel, L and Yu. 1998. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Surabaya : Airlangga University Press.
- Siregar, C.J.P., dan Wikarsa, S., 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar Dasar Praktis*, Jakarta : Buku Kedokteran EGC
- Siswandono.2008. *Kimis Medisinal Edisi 2*. Surabaya : Airlangga University Press.

- Sudjaji. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.
- Sugiyono. 2016. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Bandung: PT Alfabet
- Sukardi. 2011. *Metodologi Penelitian Pendidikan Kompetensi dan Praktiknya*. Yogyakarta: Bumi Aksara
- Sulaiman, T.N.S., 2007. *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi. Yogyakarta : Universitas Gadjah Mada.
- Syofyan. 2010. *Perbandingan Mutu dan Harga Tablet Asam Mefenamat Generik dengan Bermerek Dagang yang Beredar di Pasaran*. Universitas Andalas.
- Tarazi, S., Almaaytah, *et al.* 2016. Prevalence of Self-Medication Practice among Al-Azhar Medical Laboratory University Student Gaza Strip. *Indian Journal of Research* : 5; 231-234.
- Tjay T.H, and Rahardja K. 2015. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. PT Elex Media Komputindo. Jakarta
- Tjay T.H, and Rahardja K. 2010. *Obat-Obat Penting*. PT Elex Media Komputindo. Jakarta
- Tjay T.H, and Rahardja K. 2007. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*. Edisi 6. PT Elex Media Komputindo. Jakarta
- Wagh M, P dan Patel J, S. 2010. Biopharmaceutical classification system : scientific basis for biowaiver extensions. *International Journal Pharmaceutical Science*. 2: 12-19.
- Wagner, J.G. 1971. *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, Edisi 1. Drug Intellegen Publication, Hamilton.
- Wilama, F. P., & Gans, S., 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*, Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UI
- United States Pharmacopeia Convention. 2020. *The Unites States Pharmacopeia. USP 43/The National Formulary, NF 38*. Rockville : U.S. Pharmacopeia Convention.
- United States Pharmacopeia Convention. 2015. *The Unites States Pharmacopeia. USP 38/The National Formulary, NF 33*. U.S. Pharmacopeia Convention.

United States Pharmacopeia Convention. 2005. *USP NF 23*. Rockville : U.S. Pharmacopeia Convention.

Voight, 1984, *Buku Ajar Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soewandi N.S., Edisi 5, Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.

Voight, R., 1994, *Buku Ajar Teknologi Farmasi*, Diterjemahkan oleh Soedani N., Edisi V, Yogyakarta : Gadjah Mada University Press.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Selesai Revisi Proposal



SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN RUMAH SAKIT ANWAR MEDIKA

Jalan By Pass KM 33 KRIAN, Sidoarjo, Jawa Timur - 61263

Telp. (031) 99892096 – 082233362014

Website : www.stikesrsanwarmedika.ac.id

Email : sekretariat@stikesrsanwarmedika.ac.id

SURAT KETERANGAN SELESAI REVISI PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini menerangkan bahwa:

Nama Mahasiswa : Umi Sofina Turrohma
NIM : 18020200025
Program Studi : S1 Farmasi
Tanggal Ujian : 18 Januari 2022
Tempat Ujian : Ruang Kelas Lantai 5

Judul Proposal Skripsi	Studi Bioekivalensi Tablet Paracetamol Merek A Dan B Dengan Paracetamol Produk Generik Secara In Vitro
Judul Revisi Proposal Skripsi (kosong jika tidak ada revisi judul)	

Telah menyelesaikan Revisi Proposal Skripsi Program Studi S1 Farmasi STIKES Rumah Sakit Anwar Medika pada tanggal : 17 Februari 2022

Demikian Surat Keterangan ini dibuat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

No	TIM PENGUJI	NIDN	Tanda Tangan
1	apt. Dewi Rahmawati, S.Farm., M.Farm	0513108101	
2	apt. Iif Hanifa Nurrosyidah, S.Farm., M.Farm	0731128604	
3	apt. Marthy Meliana, S.Farm., M.Farm	-	
4	apt. Yani Ambari, S.Farm., M.Farm	0703018705	

Sidoarjo, 16 Februari 2022

Menyetujui,

Ketua Program Studi S1 Farmasi

apt. Arista Wahyu Ningsih, S.Farm., M.Si
NIDN. 0727038805



Lampiran 2. Surat Keterangan Penggunaan Lab



SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN RUMAH SAKIT ANWAR MEDIKA

Jalan By Pass KM 33 KRIAN, Sidoarjo, Jawa Timur - 61253

Telp. (031) 99890135 – 082233362014

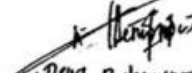
Website : www.stikesrsanwarmedika.ac.id

Email : sekretariat@stikesrsanwarmedika.ac.id

FORMULIR PENGGUNAAN LABORATORIUM

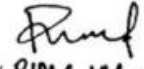
Nama Mahasiswa	. Umi Safina Turrohma
NIM	. 18020200025
Keperluan	. Penelitian Skripsi
Judul Penelitian/Praktikum	. Studi Bioekivalensi Tablet Parasetamol merek A dan B : Dengan parasetamol produk Generik Secara In Vitro.
Waktu Kegiatan	. Februari 2022 - April 2022
Nama Laboratorium	. Laboratorium Teknologi Farmasi

Menyetujui,
Koordinator Laboratorium

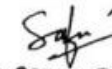

(Dani Rahmawati)
NIDN. 091308101

Sidoarjo, 21 Februari 2022.


Laboran


(RIMA UTI)
NIK. 020909055

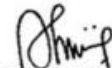
Mahasiswa


(UMI SAFINA TURROHMA)
NIM. 18020200025

Mengetahui,
Kaprodidi DIII TLM/DIII Farmasi/SI Farmasi


(apt. Anisa Wahyuni, S.Farm, M.Farm)
NIDN. 0727038808.

Mengetahui
Dosen Pembimbing/PJMK


(apt. Marthy Mardiana M.Farm)
NIDN. -

Lampiran 3. Hasil Uji Keseragaman Ukuran Tablet Paracetamol Generik Dan Bermerek

No	Generik		Merek A		Merek B	
	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)
1	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
2	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
3	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
4	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
5	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
6	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
7	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
8	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
9	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
10	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
11	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
12	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
13	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
14	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
15	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
16	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
17	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
18	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
19	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
20	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3
Mean	0,56	1,2	0,65	1,3	0,65	1,3

Lampiran 4. Perhitungan Uji Keseragaman Bobot Tablet Paracetamol Generik Dan Bermerek

1. Tabel Uji Keseragaman Bobot Tablet Paracetamol Generik Dan Bermerek

Keseragaman Bobot (mg)			
No	Generik	Merek A	Merek B
1	551,5	587,6	596,9
2	552,8	583,3	597,1
3	550,7	589	599,2
4	540	586,8	595,7
5	545,1	584,1	599,7
6	548,8	586,1	594,7
7	546,3	589	601,4
8	545,2	586,8	603,9
9	544,7	596,6	604,4
10	545,1	595	601,8
11	548,8	592,6	600,3
12	545,1	593,3	600,3
13	541,6	590,8	602,1
14	541,8	593,8	600,1
15	546,8	596,8	603,4
16	546,8	593,6	605,8
17	542,2	597,2	601,8
18	536,8	591,8	600,6
19	536,6	597,7	601,2
20	536,6	597,7	601,2
Mean	544,67	591,48	600,58

2. Perhitungan Keseragaman Bobot Paracetamol Generik Dan Bermerek

a. Perhitungan penyimpangan bobot rata-rata tablet paracetamol generik

$$\bar{x} = \frac{10893,3}{20} = 544,665 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Kolom A (5\%)} &= \frac{5}{100} \times 544,665 \text{ mg} \\ &= 27,232 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Atas} &= \bar{x} + A \text{ 5\%} = 544,665 \text{ mg} + 27,232 \text{ mg} \\ &= 571,897 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Bawah} &= \bar{x} - A \text{ 5\%} = 544,665 \text{ mg} - 27,232 \text{ mg} = 517,433 \\ &\text{mg} \end{aligned}$$

$$\text{Syarat A 5\%} = \text{Tidak boleh } >2 \text{ tablet yang bobotnya menyimpang}$$

Jadi, bobot tablet yang dapat memenuhi syarat pada kolom A yaitu tablet paracetamol yang memiliki bobot antara 517,433 mg – 571,897 mg

$$\text{Kolom B (10\%)} = \frac{10}{100} \times 544,665 = 54,4665 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Atas} &= \bar{x} + A \ 10\% = 544,665 \text{ mg} + 54,4665 \text{ mg} \\ &= 599,13 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Bawah} &= \bar{x} - A \ 10\% = 544,665 \text{ mg} - 54,4665 \text{ mg} \\ &= 490,20 \text{ mg} \end{aligned}$$

Syarat B 10% = Tidak boleh >1 tablet yang bobotnya menyimpang

Jadi, bobot tablet yang dapat memenuhi syarat pada kolom B yaitu tablet paracetamol yang memiliki bobot antara 490,20 mg – 599,13 mg

b. Perhitungan penyimpangan bobot rata-rata tablet paracetamol merek A

$$\bar{x} = \frac{11829,6}{20} = 591,48 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Kolom A (5\%)} &= \frac{5}{100} \times 591,48 \text{ mg} \\ &= 29,574 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Atas} &= \bar{x} + A \ 5\% = 591,48 \text{ mg} + 29,574 \text{ mg} \\ &= 621,054 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Bawah} &= \bar{x} - A \ 5\% = 591,48 \text{ mg} - 29,574 \text{ mg} \\ &= 561,906 \text{ mg} \end{aligned}$$

Syarat A 5% = Tidak boleh >2 tablet yang bobotnya menyimpang

Jadi, bobot tablet yang dapat memenuhi syarat pada kolom A yaitu tablet paracetamol yang memiliki bobot antara 561,906 mg – 621,054 mg

$$\text{Kolom B (10\%)} = \frac{10}{100} \times 591,48 \text{ mg} = 59,148 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Atas} &= \bar{x} + A \ 10\% = 591,4 \text{ mg} + 59,148 \text{ mg} \\ &= 650,628 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Bawah} &= \bar{x} - A \ 10\% = 591,4 \text{ mg} - 59,148 \text{ mg} \\ &= 532,332 \text{ mg} \end{aligned}$$

Syarat B 10% = Tidak boleh >1 tablet yang bobotnya menyimpang

Jadi, bobot tablet yang dapat memenuhi syarat pada kolom B yaitu tablet paracetamol yang memiliki bobot antara 532,332 mg – 650,628 mg

c. Perhitungan penyimpangan bobot rata-rata tablet paracetamol merek B

$$\bar{x} = \frac{12011,6}{20} = 600,58 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \text{Kolom A (5\%)} &= \frac{5}{100} \times 600,58 \text{ mg} \\ &= 30,029 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Atas} &= \bar{x} + A \text{ 5\%} = 600,58 \text{ mg} + 30,029 \text{ mg} \\ &= 630,609 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Bawah} &= \bar{x} - A \text{ 5\%} = 600,58 \text{ mg} - 30,029 \text{ mg} \\ &= 570,551 \text{ mg} \end{aligned}$$

Syarat A 5% = Tidak boleh >2 tablet yang bobotnya menyimpang

Jadi, bobot tablet yang dapat memenuhi syarat pada kolom A yaitu tablet paracetamol yang memiliki bobot antara 570,551 mg – 630,609 mg

$$\text{Kolom B (10\%)} = \frac{10}{100} \times 600,58 \text{ mg} = 60,058$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Atas} &= \bar{x} + A \text{ 10\%} = 600,58 \text{ mg} + 60,058 \text{ mg} \\ &= 660,638 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Batas Bawah} &= \bar{x} - A \text{ 10\%} = 600,58 \text{ mg} - 60,058 \text{ mg} \\ &= 540,522 \text{ mg} \end{aligned}$$

Syarat B 10% = Tidak boleh >1 tablet yang bobotnya menyimpang

Jadi, bobot tablet yang dapat memenuhi syarat pada kolom B yaitu tablet paracetamol yang memiliki bobot antara 540,522 mg – 660,638 mg

Lampiran 5. Hasil Uji Kekerasan Tablet Paracetamol Generik Dan Bermerek

No	Kekerasan Tablet Paracetamol (kg/cm ²)			Keterangan
	GENERIK	MEREK A	MEREK B	
1	12,04	8,2	12,04	Memenuhi Persyaratan Uji Kekerasan Tabet
2	12,04	8,2	12,04	
3	12,04	8,41	12,04	
4	12,04	8,41	12,04	
5	12,16	8,57	12,16	
6	12,16	8,57	12,16	
7	12,16	8,57	12,16	
8	12,25	8,57	12,16	
9	12,25	8,95	12,57	
10	12,25	8,95	12,57	
Mean	12	8,5	12	
Syarat	Kekerasan kaplet yang baik dengan bobot 400-700 mg adalah 7-12 kg/cm ² (Ansel, 1989)			

Lampiran 6. Tabel Uji Kerapuhan Tablet Paracetamol Generik Dan Bermerek

No	Generik			Merek A			Merek B		
	w1 (gram)	w2 (gram)	%	w1 (gram)	w2 (gram)	%	w1 (gram)	w2 (gram)	%
1	0,5515	0,5479	0,6	0,5876	0,586	0,3	0,5969	0,5952	0,3
2	0,5528	0,55	0,5	0,5833	0,5807	0,4	0,5971	0,5948	0,4
3	0,5507	0,5466	0,7	0,589	0,5874	0,3	0,5992	0,597	0,4
4	0,54	0,5374	0,4	0,5868	0,5856	0,2	0,5957	0,5937	0,3
5	0,5451	0,5424	0,5	0,5841	0,5824	0,3	0,5997	0,5979	0,3
6	0,5488	0,5451	0,6	0,5861	0,5829	0,5	0,5947	0,5923	0,4
7	0,5463	0,5436	0,5	0,589	0,5874	0,3	0,6014	0,5988	0,4
8	0,5452	0,5414	0,6	0,5868	0,5856	0,2	0,6039	0,602	0,3
9	0,5447	0,5407	0,7	0,5966	0,5945	0,2	0,6044	0,6017	0,4
10	0,5451	0,5424	0,5	0,595	0,5934	0,3	0,6018	0,5999	0,3
11	0,5488	0,5451	0,6	0,5926	0,5914	0,2	0,6003	0,5987	0,3
12	0,5451	0,5424	0,5	0,5933	0,5921	0,2	0,6003	0,5987	0,3
13	0,5416	0,5389	0,5	0,5908	0,5898	0,2	0,6021	0,6007	0,2
14	0,5418	0,5391	0,5	0,5938	0,5915	0,4	0,6001	0,5985	0,3
15	0,5468	0,5441	0,7	0,5968	0,5962	0,1	0,6034	0,6014	0,3
16	0,5468	0,5441	0,7	0,5936	0,5901	0,5	0,6058	0,6033	0,4
17	0,5422	0,5415	0,1	0,5972	0,5967	0,08	0,6018	0,5999	0,3
18	0,5368	0,5326	0,7	0,5918	0,5911	0,1	0,6006	0,5983	0,4
19	0,5366	0,5228	0,5	0,5977	0,5933	0,7	0,6012	0,5992	0,3
20	0,5366	0,5228	0,5	0,5977	0,5933	0,7	0,6012	0,5992	0,3
Mean	0,544665	0,540545	0,545	0,59148	0,58957	0,309	0,60058	0,59856	0,33

Lampiran 7. Contoh Perhitungan Uji Kerapuhan Paracetamol Generik Dan Bermerek

Rumus Uji Kerapuhan Tablet : $F = \frac{(w_1 - w_2)}{w_1} \times 100\%$

1. Perhitungan Kerapuhan Tablet Paracetamol Generik

a. Replikasi 1

$$\begin{aligned} F &= \frac{(0,5515 - 0,5479)}{0,5515} \times 100\% \\ &= \frac{0,0036}{0,5515} \times 100\% \\ &= 0,6\% \end{aligned}$$

b. Replikasi 2

$$\begin{aligned} F &= \frac{(0,5528 - 0,55)}{0,5528} \times 100\% \\ &= \frac{0,0028}{0,5528} \times 100\% \\ &= 0,5\% \end{aligned}$$

c. Replikasi 3

$$\begin{aligned} F &= \frac{(0,5507 - 0,5466)}{0,5507} \times 100\% \\ &= \frac{0,0041}{0,5507} \times 100\% \\ &= 0,7\% \end{aligned}$$

2. Perhitungan Kerapuhan Tablet Paracetamol Merek A

a. Replikasi 1

$$\begin{aligned} F &= \frac{(0,5876 - 0,586)}{0,5876} \times 100\% \\ &= \frac{0,0016}{0,5876} \times 100\% \\ &= 0,3\% \end{aligned}$$

b. Replikasi 2

$$\begin{aligned} F &= \frac{(0,5833 - 0,5807)}{0,5833} \times 100\% \\ &= \frac{0,0026}{0,5833} \times 100\% \\ &= 0,4\% \end{aligned}$$

c. Replikasi 3

$$\begin{aligned}
 F &= \frac{(0,5833 - 0,5807)}{0,5833} \times 100\% \\
 &= \frac{0,0026}{0,5833} \times 100\% \\
 &= 0,3\%
 \end{aligned}$$

3. Perhitungan Kerapuhan Tablet Paracetamol Merek B

a. Replikasi 1

$$\begin{aligned}
 F &= \frac{(0,5969 - 0,5952)}{0,5969} \times 100\% \\
 &= \frac{0,0017}{0,5969} \times 100\% \\
 &= 0,3\%
 \end{aligned}$$

b. Replikasi 2

$$\begin{aligned}
 F &= \frac{(0,5971 - 0,5948)}{0,5971} \times 100\% \\
 &= \frac{0,0023}{0,5971} \times 100\% \\
 &= 0,4\%
 \end{aligned}$$

c. Replikasi 3

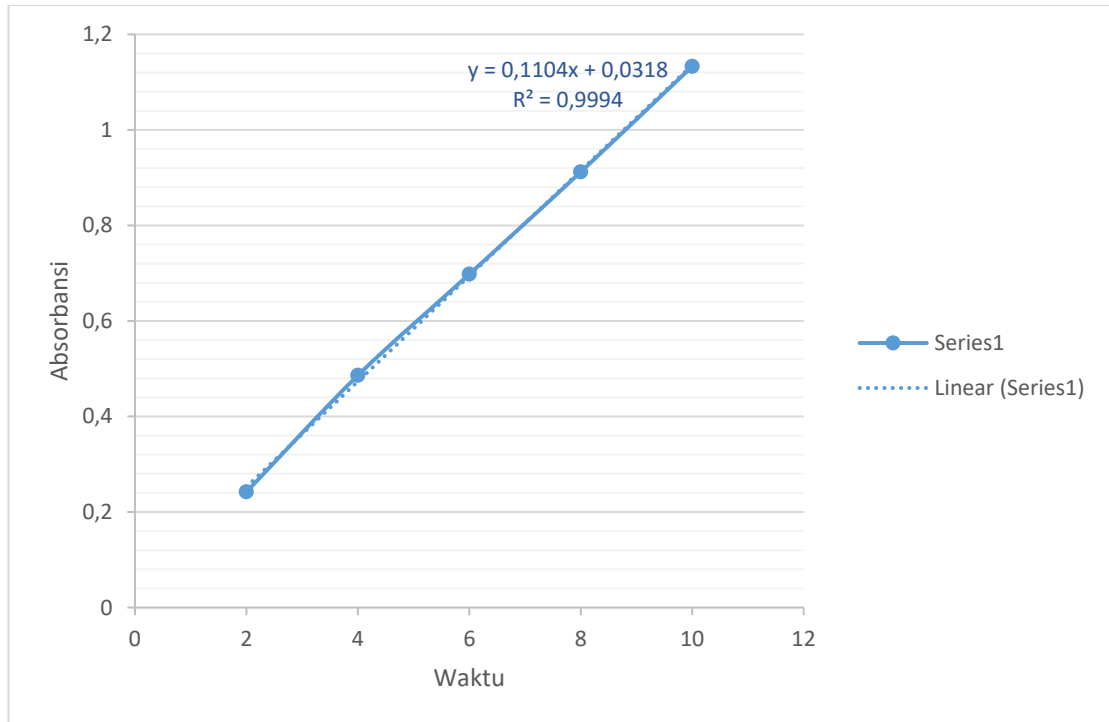
$$\begin{aligned}
 F &= \frac{(0,5992 - 0,597)}{0,5992} \times 100\% \\
 &= \frac{0,0022}{0,5992} \times 100\% \\
 &= 0,4\%
 \end{aligned}$$

Lampiran 8. Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Paracetamol Generik Dan Bermerek

	REPLIKASI 1 (menit)	REPLIKASI 2 (menit)	REPLIKASI 3 (menit)	Rata-rata
GENERIK	3	3	3	3 menit
	3	3	3	
	3	3	3	
	3	3	3	
	3	3	3	
	3	3	3	
MEREK A	3	3	3	3 menit
	3	3	3	
	3	3	3	
	3	3	3	
	3	3	3	
	3	3	3	
MEREK B	1	1	1	1 menit
	1	1	1	
	1	1	1	
	1	1	1	
	1	1	1	
	1	1	1	

Lampiran 9. Hasil Persamaan Kurva Baku (Penetapan Kadar Dalam Tablet)

PPM	ABSORBANSI
2	0,242
4	0,486
6	0,698
8	0,912
10	1

Lampiran 10. Kurva Baku Paracetamol (Penetapan Kadar)

Lampiran 11. Hasil Uji Penetapan Kadar Dalam Tablet

Produk Obat	Kadar Obat (%)	Keterangan
Paracetamol Generik	98,83%	Memenuhi Persyaratan
Paracetamol Merek A	103,66%	Memenuhi Persyaratan
Paracetamol Merek B	98,54%	Memenuhi Persyaratan

Lampiran 12. Perhitungan Penetapan Kadar Paracetamol Dalam Tablet

❖ Paracetamol Genererik

1. Pembuatan Larutan Standart

- **2 ppm**

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ml} \times 2 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,2 \text{ ml} \Rightarrow 0,2 \text{ ml larutan baku induk} + \text{NaOH } 0,1 \text{ N ad } 10 \text{ ml}$$

- **4 ppm**

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ml} \times 4 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,4 \text{ ml} \Rightarrow 0,4 \text{ ml larutan baku induk} + \text{NaOH } 0,1 \text{ N ad } 10 \text{ ml}$$

- **6 ppm**

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ml} \times 6 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,6 \text{ ml} \Rightarrow 0,6 \text{ ml larutan baku induk} + \text{NaOH } 0,1 \text{ N ad } 10 \text{ ml}$$

- **8 ppm**

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ml} \times 8 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,8 \text{ ml} \Rightarrow 0,8 \text{ ml larutan baku induk} + \text{NaOH } 0,1 \text{ N ad } 10 \text{ ml}$$

- **10 ppm**

$$V_1 \times N_1 = V_2 \times N_2$$

$$V_1 \times 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ml} \times 10 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 1 \text{ ml} \Rightarrow 1 \text{ ml larutan baku induk} + \text{NaOH } 0,1 \text{ N ad } 10 \text{ ml}$$

2. Perhitungan Massa Paracetamol Generik

Tablet	Massa
1	0,5515 gram
2	0,5507 gram
3	0,5528 gram
4	0,5488 gram
Rata-rata	0,5509 gram

3. Menghitung Kisaran Kadar Pada Etiket

$$500 \text{ mg/butir} = \frac{500 \text{ mg}}{0,5509 \text{ gram}} = 3000 \text{ ppm} = 300 \text{ mg/L}$$

$$300 \text{ mg/L} = \frac{100 \text{ mL}}{1000} \times 3000 \text{ mg} = 30 \text{ mg}$$

4. Menimbang Sampel

$$\frac{30 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 0,5509 = 0,0330$$

5. Penetapan Kadar

- Persamaan regresi linear

$$b = 0,1104$$

$$a = 0,0318$$

$$r^2 = 0,9994$$

Replikasi	Absorbansi
1	3,304
2	3,304
3	3,300

$$(1) y = bx + a$$

$$3,304 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,304 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,2722 = 0,1104x$$

$$x = 29,629$$

$$(2) y = bx + a$$

$$3,304 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,304 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,2722 = 0,1104x$$

$$x = 29,629$$

$$(3) y = bx + a$$

$$3,300 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,300 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,2682 = 0,1104x$$

$$x = 29,60$$

$$\text{Rata-rata} = \frac{29,629 + 29,629 + 29,60}{3} = 29,626$$

- Faktor Pengenceran

$$= 29,626 \times 100$$

$$= 2962,6$$

$$= 2962,6 \text{ mg/L}$$

$$= 29,626 \text{ mg/10mL}$$

$$= 29,6 \text{ mg}$$

- Massa dalam Tablet

$$\frac{\sum \text{massa tablet}}{\sum \text{massa sampel}} \times fp$$

$$= \frac{0,5509}{0,0330} \times 29,6$$

$$= 494,14 \text{ mg}$$

- **%R**

$$\frac{\sum \text{Tablet}}{\sum \text{Etiket}} \times 100\%$$

$$= \frac{494,14}{500} \times 100\%$$

$$= \mathbf{98,83 \%} \Rightarrow \text{memenuhi syarat}$$

❖ **Paracetamol Merek A**

1. Perhitungan Massa Paracetamol Generik

Tablet	Massa
1	0,5876 gram
2	0,5833 gram
3	0,589 gram
4	0,5868 gram
Rata-rata	0,5866 gram

2. Menghitung Kisaran Kadar Pada Etiket

$$500 \text{ mg/butir} = \frac{500 \text{ mg}}{0,5509 \text{ gram}} = 3000 \text{ ppm} = 300 \text{ mg/L}$$

$$300 \text{ mg/L} = \frac{100 \text{ mL}}{1000} \times 3000 \text{ mg} = 30 \text{ mg}$$

3. Menimbang Sampel

$$\frac{30 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 0,5866 = 0,0352$$

4. Penetapan Kadar

- **Persamaan regresi linear**

$$b = 0,1104$$

$$a = 0,0318$$

$$r^2 = 0,9994$$

Replikasi	Absorbansi
1	3,518
2	3,513
3	3,513

$$(1) y = bx + a$$

$$3,518 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,518 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,4881 = 0,1104x$$

$$x = 31,578$$

$$(2) y = bx + a$$

$$3,513 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,513 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,4026 = 0,1104x$$

$$x = 30,821$$

$$(3) y = bx + a$$

$$3,513 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,513 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,4026 = 0,1104x$$

$$x = 30,821$$

$$\text{Rata-rata} = \frac{31,578 + 30,821 + 30,821}{3} = 31,073$$

- **Faktor Pengenceran**

$$= 31,073 \times 100$$

$$= 3.107,3$$

$$= 31,073 \text{ mg/L}$$

$$= 31,073 \text{ mg/10mL}$$

$$= 31,1 \text{ mg}$$

- **Massa dalam Tablet**

$$\frac{\sum \text{massa tablet}}{\sum \text{massa sampel}} \times fp$$

$$= \frac{0,5866}{0,0352} \times 31,1$$

$$= 518,28 \text{ mg}$$

- **%R**

$$\frac{\sum \text{Tablet}}{\sum \text{Etiket}} \times 100\%$$

$$= \frac{518,28}{500} \times 100\%$$

$$= 103,66 \% \Rightarrow \text{memenuhi syarat}$$

❖ **Paracetamol Merek B****1. Perhitungan Massa Paracetamol Generik**

Tablet	Massa
1	0,5969 gram
2	0,5971 gram
3	0,5992 gram
4	0,5997 gram
Rata-rata	0,5982 gram

2. Menghitung Kisaran Kadar Pada Etiket

$$500 \text{ mg/butir} = \frac{500 \text{ mg}}{0,5509 \text{ gram}} = 3000 \text{ ppm} = 300 \text{ mg/L}$$

$$300 \text{ mg/L} = \frac{100 \text{ mL}}{1000} \times 3000 \text{ mg} = 30 \text{ mg}$$

3. Menimbang Sampel

$$\frac{30 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 0,5982 = 0,036$$

4. Penetapan Kadar**- Persamaan regresi linear**

$$b = 0,1104$$

$$a = 0,0318$$

$$r^2 = 0,9994$$

Replikasi	Absorbansi
1	3,304
2	3,300
3	3,512

$$(1) y = bx + a$$

$$3,304 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,304 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,272 = 0,1104x$$

$$x = 29,639$$

$$(2) y = bx + a$$

$$3,300 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,300 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,268 = 0,1104x$$

$$x = 29,603$$

$$(3) y = bx + a$$

$$3,312 = 0,1104x + 0,0318$$

$$3,312 - 0,0318 = 0,1104x$$

$$3,2802 = 0,1104x$$

$$x = 29,71$$

$$\text{Rata-rata} = \frac{29,639 + 29,603 + 29,71}{3} = 29,650$$

- **Faktor Pengenceran**

$$= 29,650 \times 100$$

$$= 2965$$

$$= 29,65 \text{ mg/L}$$

$$= 29,65 \text{ mg/10mL}$$

$$= 29,65 \text{ mg}$$

- **Massa dalam Tablet**

$$\frac{\sum \text{massa tablet}}{\sum \text{massa sampel}} \times fp$$

$$= \frac{0,5982}{0,036} \times 31,1$$

$$= 492,69 \text{ mg}$$

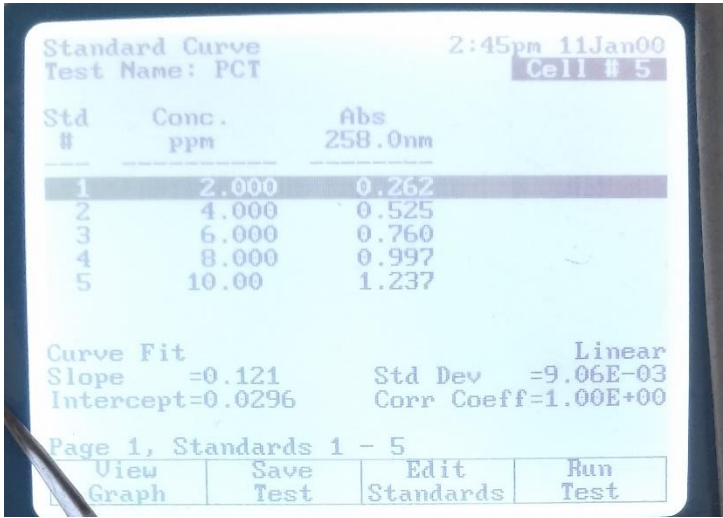
- **%R**

$$\frac{\sum \text{Tablet}}{\sum \text{Etiket}} \times 100\%$$

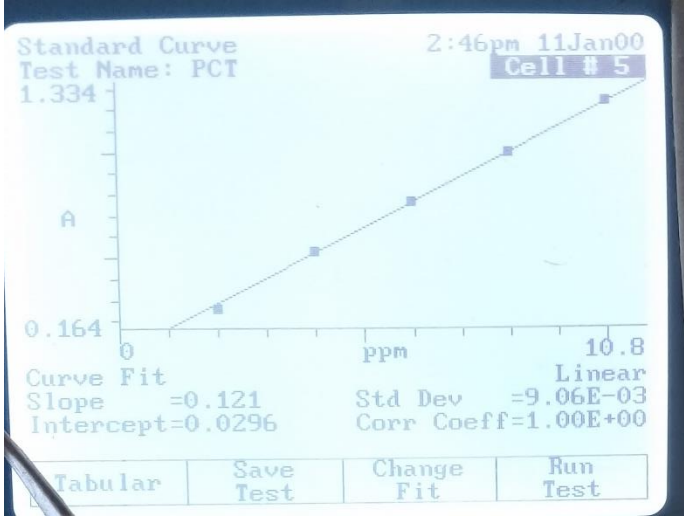
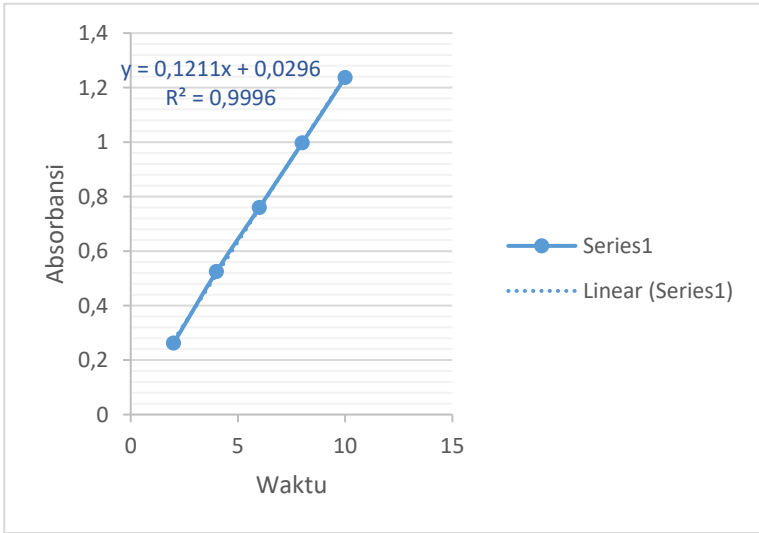
$$= \frac{492,69}{500} \times 100\%$$

$$= 98,54 \% \Rightarrow \text{memenuhi syarat}$$

Lampiran 13. Absorbansi Kurva Baku (Penetapan Kadar Disolusi)

Gambar	Keterangan																										
 <p>Standard Curve Test Name: PCT 2:45pm 11Jan00 Cell # 5</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Std #</th> <th>Conc. ppm</th> <th>Abs 258.0nm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>2.000</td> <td>0.262</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>4.000</td> <td>0.525</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>6.000</td> <td>0.760</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>8.000</td> <td>0.997</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>10.00</td> <td>1.237</td> </tr> </tbody> </table> <p>Curve Fit Slope = 0.121 Std Dev = 9.06E-03 Intercept = 0.0296 Corr Coeff = 1.00E+00</p> <p>Page 1, Standards 1 - 5</p> <table border="1"> <tr> <td>View</td> <td>Save</td> <td>Edit</td> <td>Run</td> </tr> <tr> <td>Graph</td> <td>Test</td> <td>Standards</td> <td>Test</td> </tr> </table>	Std #	Conc. ppm	Abs 258.0nm	1	2.000	0.262	2	4.000	0.525	3	6.000	0.760	4	8.000	0.997	5	10.00	1.237	View	Save	Edit	Run	Graph	Test	Standards	Test	<p>Hasil absorbansi yang tertera pada Spektrofotometri UV</p>
Std #	Conc. ppm	Abs 258.0nm																									
1	2.000	0.262																									
2	4.000	0.525																									
3	6.000	0.760																									
4	8.000	0.997																									
5	10.00	1.237																									
View	Save	Edit	Run																								
Graph	Test	Standards	Test																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>WAKTU</th> <th>ABSORBANSI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2</td> <td>0,262</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0,525</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0,760</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>0,997</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>1,237</td> </tr> </tbody> </table>	WAKTU	ABSORBANSI	2	0,262	4	0,525	6	0,760	8	0,997	10	1,237	<p>Absorbansi setelah dimasukkan dalam excel</p>														
WAKTU	ABSORBANSI																										
2	0,262																										
4	0,525																										
6	0,760																										
8	0,997																										
10	1,237																										

Lampiran 14. Kurva Baku Paracetamol (Penetapan Kadar Disolusi)

Gambar	Keterangan
	<p>Hasil Kurva baku yang tertera pada Spektrofotometri UV</p>
	<p>Kurva baku yang dibuat dalam excel</p>

Lampiran 15. Hasil Penetapan Kadar Paracetamol Terdisolusi

Produk	Waktu (menit)					
	5	10	15	20	25	30
Generik	80,56	98,56	108,18	119,31	127,4	129,9
Merek A	80,8	99,58	107,57	119,31	128,16	129,5
Merek B	80,7	97,11	108,8	121,16	126,1	129,95

Lampiran 16. Contoh Perhitungan Hasil Penetapan Kadar Terdisolusi

Produk	Waktu	Absorbansi	C ($\mu\text{g/ml}$)	Q_5 (mg)	Q_{900} (mg)	Q_{kum} (mg)	$\%Q_{kum}$
Generik	5	0,680	447,57	2,237	402,813	402,813	80,56
	10	0,823	545,92	2,729	491,328	493,565	98,71
	15	0,895	595,52	2,977	535,968	540,934	108,18
	20	0,980	654	3,270	588,600	596,563	119,31
	25	1,040	695,29	3,476	625,761	636,994	127,4
	30	1,055	705,615	3,528	635,53	649,742	129,9
Merek A	5	0,682	448,94	2,244	404,04	404,04	80,8
	10	0,830	550,78	2,753	495,702	494,46	99,58
	15	0,890	592,08	2,960	532,87	537,87	107,57
	20	0,980	654,004	3,270	588,603	596,56	119,31
	25	1,040	695,293	3,476	625,763	636,99	127,4
	30	1,055	705,615	3,528	635,053	649,756	129,9
Merek B	5	0,681	448,252	2,241	403,472	403,472	80,7
	10	0,810	537,021	2,685	483,32	485,561	97,11
	15	0,900	598,954	2,995	539,059	543,985	108,8
	20	0,995	664,327	3,321	597,894	605,815	121,16
	25	1,030	688,412	3,442	619,570	630,812	126,1
	30	1,055	705,615	3,528	635,053	649,737	129,95

Cara Perhitungan :

- **Penetapan Kadar Paracetamol Generik**

▪ **(menit ke-5)**

a. Persamaan Kurva Baku :

$$y = 0,1211x + 0,0296$$

$$x = \frac{0,680 - 0,0296}{0,1211} = 5,370 \mu\text{g/ml}$$

b. Kadar Sebelum Pengenceran (C)

$$= 5,370 \mu\text{g/ml} \times \frac{10}{3} \times \frac{25}{1} = 447,57 \mu\text{g/ml}$$

c. Sampel Paracetamol dalam 5 ml (Q_5)

$$= 447,57 \mu\text{g/ml} \times 5 \text{ ml}$$

$$= 2.237,5 \mu\text{g} = 2,237 \text{ mg}$$

d. Sampel Paracetamol dalam 900 ml (Q_{900})

$$= 447,57 \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml}$$

$$= 402,813 \text{ mg}$$

e. Q_{kum}

$$\begin{aligned} Q_{kum} &= Q_{900} + Q_5 \text{ (menit ke-0)} \\ &= 402,813 + 0 \\ &= 402,813 \text{ mg} \end{aligned}$$

d. % Terdisolusi

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{Kadar Kumulatif}}{\text{Jumlah zat aktif}} \times 100\% \\ &= \frac{402,813 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 80,56\% \end{aligned}$$

▪ (menit ke-10)

a. Persamaan Kurva Baku :

$$y = 0,1211x + 0,0296$$

$$x = \frac{0,823 - 0,0296}{0,1211} = 6,552 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

b. Kadar Sebelum Pengenceran (C)

$$= 6,552 \text{ } \mu\text{g/ml} \times \frac{10}{3} \times \frac{25}{1} = 545,92 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

c. Sampel Paracetamol dalam 5 ml (Q_5)

$$\begin{aligned} &= 545,92 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 5 \text{ ml} \\ &= 2.729 \text{ } \mu\text{g} = 2,729 \text{ mg} \end{aligned}$$

d. Sampel Paracetamol dalam 900 ml (Q_{900})

$$\begin{aligned} &= 545,92 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 900 \text{ ml} \\ &= 491,328 \text{ mg} \end{aligned}$$

e. Q_{kum}

$$\begin{aligned} Q_{kum} &= Q_{900} + Q_5 \text{ (menit sebelumnya)} \\ &= 491,328 + 2,237 = 493,565 \text{ mg} \end{aligned}$$

e. % Terdisolusi

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{Kadar Kumulatif}}{\text{Jumlah zat aktif}} \times 100\% \\ &= \frac{493,565 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 98,71\% \end{aligned}$$

▪ (menit ke-15)

a. **Persamaan Kurva Baku :**

$$y = 0,1211x + 0,0296$$

$$x = \frac{0,895 - 0,0296}{0,1211} = 7,146 \mu\text{g/ml}$$

b. **Kadar Sebelum Pengenceran (C)**

$$= 7,146 \mu\text{g/ml} \times \frac{10}{3} \times \frac{25}{1} = 595,52 \mu\text{g/ml}$$

c. **Sampel Paracetamol dalam 5 ml (Q_5)**

$$= 595,52 \mu\text{g/ml} \times 5 \text{ ml}$$

$$= 2.977 \mu\text{g} = 2,977 \text{ mg}$$

d. **Sampel Paracetamol dalam 900 ml (Q_{900})**

$$= 595,52 \mu \frac{\text{g}}{\text{ml}} \times 900 \text{ ml}$$

$$= 535,968 \text{ mg}$$

e. **Q_{kum}**

$$Q_{kum} = Q_{900} + Q_5 \text{ (menit sebelumnya)}$$

$$= 535,968 + 2,237 + 2,729 = 540,934 \text{ mg}$$

f. **% Terdisolusi**

$$= \frac{\text{Kadar Kumulatif}}{\text{Jumlah zat aktif}} \times 100\%$$

$$= \frac{540,934 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 108,18 \%$$

Lampiran 17. Contoh Perhitungan Area Under Curve (AUC)

AUC 0-5 dihitung dengan persamaan segitiga, sedangkan AUC 10-30 dihitung menggunakan rumus trapezium, dimana selisih waktu sebagai tinggi dan persen terdisolusi sebagai segi sejajar.

- AUC Paracetamol Generik

WAKTU (menit)	% Terdisolusi	AUC
5	80,56	$\frac{1}{2} \times 5 \times 80,56 = 201,4$
10	98,71	$\frac{1}{2} \times 5 \times (80,56 + 98,71) = 448,175$
15	108,18	$\frac{1}{2} \times 5 \times (98,71 + 108,18) = 517,225$
20	119,31	$\frac{1}{2} \times 5 \times (108,18 + 119,31) = 568,725$
25	127,4	$\frac{1}{2} \times 5 \times (119,31 + 127,4) = 616,775$
30	129,9	$\frac{1}{2} \times 5 \times (127,4 + 129,9) = 643,25$

Lampiran 18. Contoh Perhitungan *Dissolution Efficiency* (DE)

DE adalah perbandingan antara luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat waktu yang sama

- **Paracetamol Generik**

a. $DE_{5\%}$

$$\begin{aligned} DE &= \frac{\int_a^t y dt}{y_{100t}} \times 100\% \\ &= \frac{0-5}{5 \cdot 100} \times 100\% = \frac{201,4}{500} \times 100\% = 40,28\% \end{aligned}$$

b. $DE_{15\%}$

$$\begin{aligned} DE &= \frac{\int_a^t y dt}{y_{100t}} \times 100\% \\ &= \frac{0-15}{15 \cdot 100} \times 100\% = \frac{(201,4 + 448,175 + 517,225)}{1500} \times 100\% = 77,8\% \end{aligned}$$

c. $DE_{30\%}$

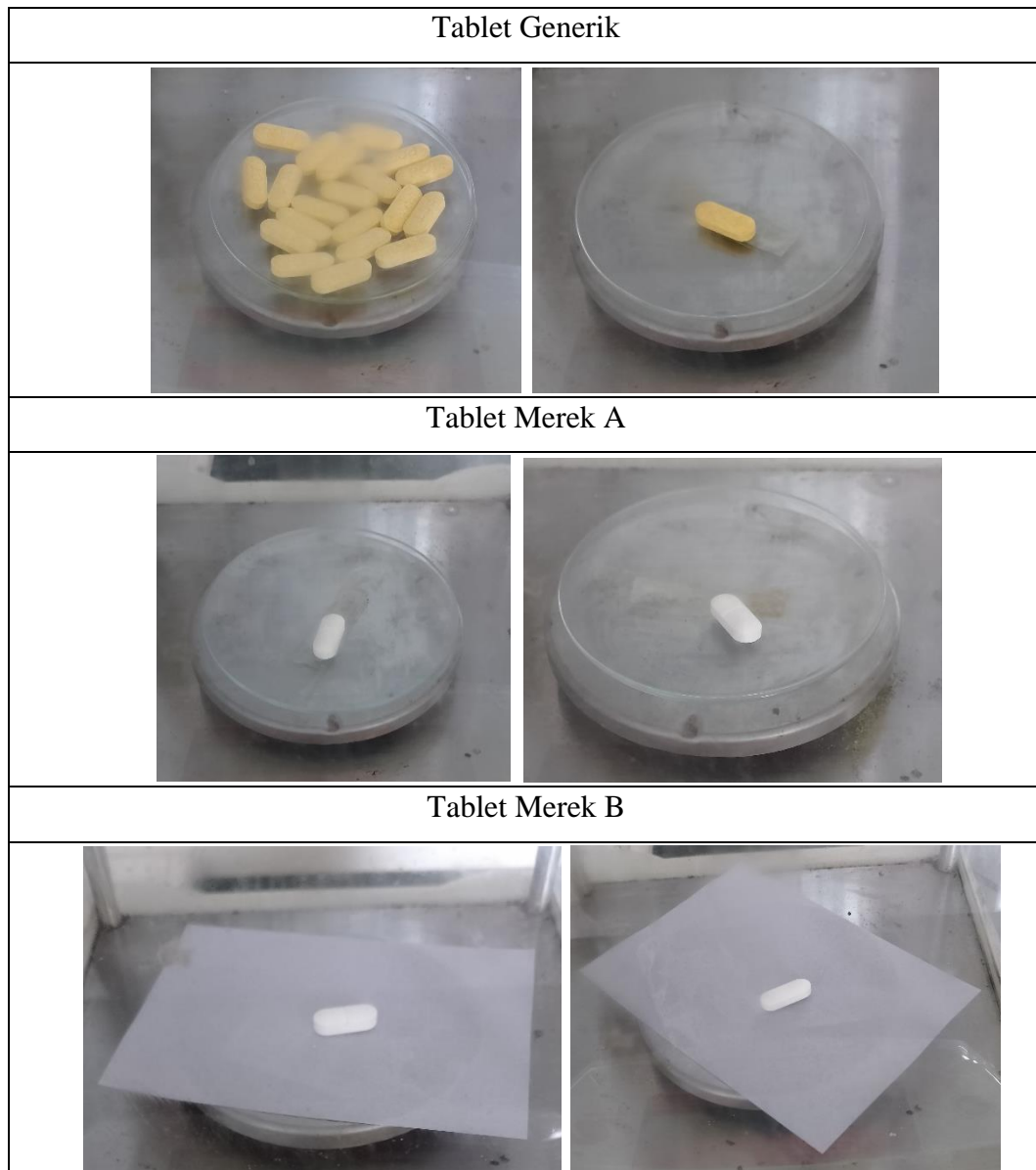
$$\begin{aligned} DE &= \frac{\int_a^t y dt}{y_{100t}} \times 100\% \\ &= \frac{0-15}{30 \cdot 100} \times 100\% \\ &= \frac{(201,4 + 448,175 + 517,225 + 568,725 + 616,775 + 643,25)}{3000} \times 100\% \\ &= 99,9\% \end{aligned}$$

Lampiran 19. Contoh Perhitungan f_2

Generik - Merek A									
T (menit)	R	T	Rt - Tt	(Rt-Tt) ²	((Rt-Tt) ² /n)+1	$\frac{-}{\sqrt{\quad}}$	$\frac{-}{\sqrt{\quad}} \times 100$	log	log x 50
5	80,56	80,8	-0,24	0,0576	1	1	100	2	100
10	98,56	99,58	-1,02	1,0404					
15	108,18	107,57	0,61	0,3721					
20	119,31	119,31	0	0					
25	127,4	128,16	-0,76	0,5776					
30	129,9	129,5	0,4	0,16					
				2,2077					

Generik - Merek B									
T (menit)	R	T	Rt - Tt	(Rt-Tt) ²	((Rt-Tt) ² /n)+1	$\frac{-}{\sqrt{\quad}}$	$\frac{-}{\sqrt{\quad}} \times 100$	log	log x 50
5	80,56	80,7	-0,14	0,0196	2	1	100	2	100
10	98,56	97,11	1,45	2,1025					
15	108,8	108,8	0	0					
20	119,31	121,16	-1,85	3,4225					
25	127,4	126,1	1,3	1,69					
30	129,9	129,95	-0,05	0,0025					
				7					




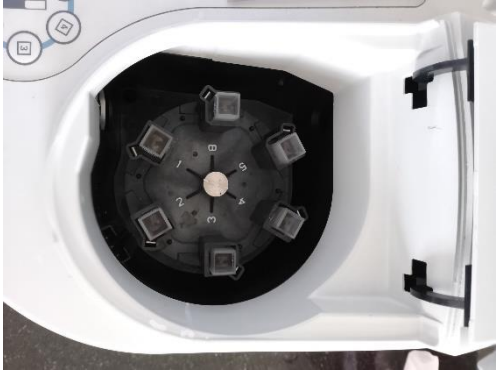


Merek A - Merek B									
T (menit)	R	T	Rt - Tt	(Rt-Tt) ²	((Rt-Tt) ² /n)+1	$\frac{-}{\sqrt{\quad}}$	$\frac{-}{\sqrt{\quad}} \times 100$	log	log x 50
5	80,8	80,7	0,1	0,01	3,58207	1,89	189,2	2	100
10	99,58	97,11	2,47	6,1009					
15	107,57	108,8	-1,23	1,5129					
20	119,31	121,16	-1,85	3,4225					
25	128,16	126,1	2,06	4,2436					
30	129,5	129,95	-0,45	0,2025					
				15,4924					

Lampiran 20. Tablet Paracetamol Generik dan Bermerek

Lampiran 21. Uji Mutu Fisik Tablet

	
Uji Keseragaman Bobot	Uji Keseragaman Ukuran
	
Uji Kerapuhan Tablet	Uji Kekerasan Tablet
	Uji Waktu Hancur

Lampiran 22. Penetapan Kadar

	
<p>Larutan Induk Paracetamol</p>	<p>Pembuatan Larutan Standart</p>
	
<p>Sampel yang akan diuji</p>	<p>Persiapan sampel dan pembacaan pada spektrofotometri UV</p>
	
<p>Uji Disolusi</p>	<p>Penetapan kadar terlarut</p>