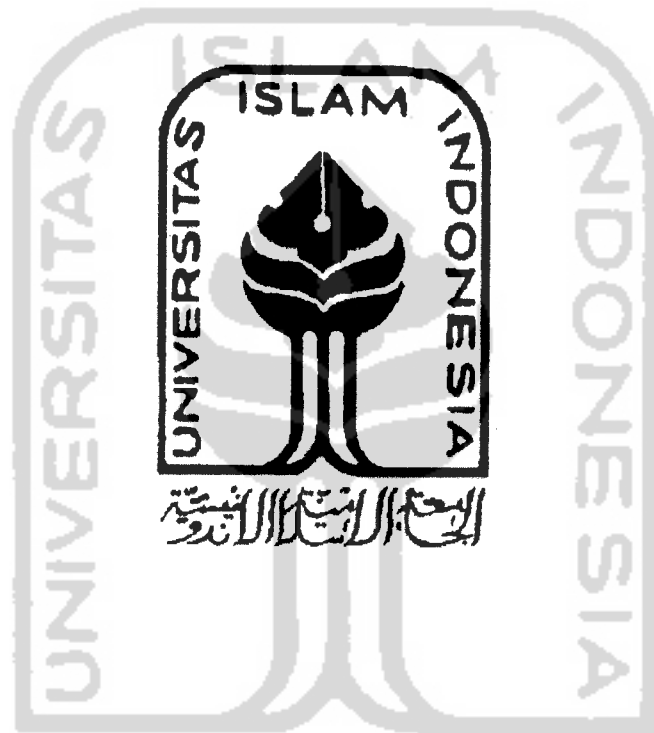


**PERBANDINGAN SIFAT FISIK DAN PELEPASAN TABLET
PARASETAMOL PRODUK PATEN DENGAN PRODUK
GENERIK PADA SAAT AKAN KADALUWARSA**

SKRIPSI



Oleh:

**AGUS YUDO UTOMO
NIM : 99613063
NIRM : 990051012807120059**

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIFERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA**

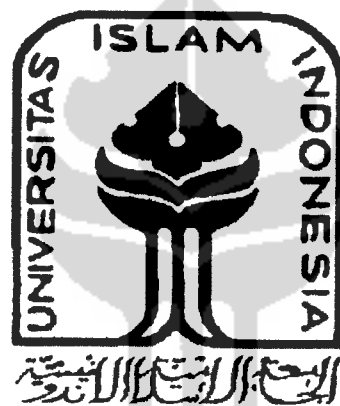
2003

**PERBANDINGAN SIFAT FISIK DAN PELEPASAN TABLET
PARASETAMOL PRODUK PATEN DENGAN PRODUK
GENERIK PADA SAAT AKAN KADALUWARSA**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si)
Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Oleh:

AGUS YUDO UTOMO

NIM : 99613063

NIRM : 990051012807120059

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIFERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2003**

LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI

Berjudul

**PERBANDINGAN SIFAT FISIK DAN PELEPASAN TABLET
PARASETAMOL PRODUK PATEN DENGAN PRODUK
GENERIK PADA SAAT AKAN KADALUWARSA**

Oleh :

AGUS YUDO UTOMO

NIM : 99613063

NIRM : 990051012807120059

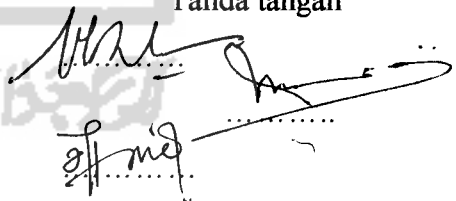
Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas
Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia

Tanggal ... 29 ... 08 ... 2003

Penguji

1. Mimiek Murruckmihadi Dra., SU., Apt., Hj
2. Dr. M. Masri, DEA., Apt
3. Atik Hidayati SSi., Apt

Tanda tangan



Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

(Jaka Nugraha, MSi.)

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

PERNYATAAN

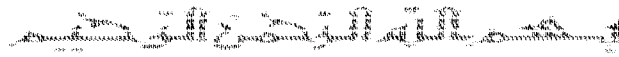
Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam Daftar Pustaka

Jogjakarta, Agustus 2003

Penulis,

Agus Yudo Utomo





“ayat-ayat allah selalu diterjemahkan lewat laku dan peristiwa di setiap harinya, terjemahkanlah sampai kita memahaminya”



SKRIPSI KEPERSEMBANGAN TERBUKTI

Ibuku tercinta dan ayahanda yang slalu berjuang dan tersenyum
demi anak anaknya,

Wiwit... aku dulu yang pake toga kan?... momo belajar..! aja
ngebur-burna dara terus!

seluruh teman temanku, nita (thanks a lot), lek sukir ...(cah
gemplung!), sory (aku sik yo?..), yuti, yuni..(imigran yha hee), Mardi
(piye mas mu?..), Gg (mangan ra..?), mbesi FC (greeer).

Mba indri.....Cari pulau yang indah yha?

**“Segala yang terjadi sama persahabatan kita adalah bait-bait
cerita untuk kita reunikan suatu saat di masa yang datang”**

PRAKATA

Segala puji bagi Allah SWT atas limpahan rahmat-Nya, serta jalan kebaikan yang kadang tidak lazim sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi berjudul **“PERBANDINGAN SIFAT FISIK DAN PELEPASAN TABLET PARASETAMOL PRODUK PATEN DENGAN PRODUK GENERIK PADA SAAT AKAN KADALUWARSA”**.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Sains (S.Si) Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, jogjakarta.

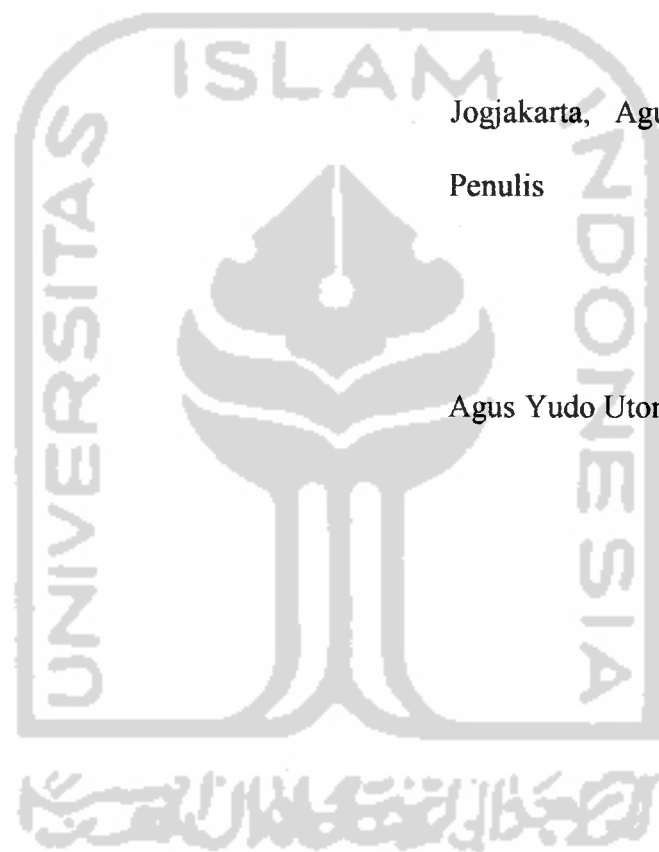
Dalam penyusunan skripsi ini, walaupun datang pada saat yang sangat berat, tapi tidak lepas dari dorongan dan bantuan berbagai pihak, oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT yang selalu menunjukkan hal, tuntunan dan pelajaran terbaik yang mengarahkan kita ke kebijakan hidup.
2. Ibunda dan Ayahnda yang selalu bersama ku, wiwit, momo.
3. Ibu Mimiiek Murukmihadi Dra.,SU.,Apt.,Hj., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan arahan penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Atik Hidayati S.Si.,Apt., Selaku dosen pembimbing ke dua yang telah memberikan bimbingan, arahan dan kesabaran hingga penyusunan skripsi ini.

5. Bapak Dr..M. Masri, DEA., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini,
6. Dekan FMIPA yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk menempuh pendidikan di FMIPA UII,
7. Ibu Suparmi Dra.,Msi., Apt selaku dosen pembimbing akademik.
8. Ketua Jurusan dan segenap dosen farmasi yang telah memberi bekal pengetahuan sampai menyelesaikan studi,
9. Staf dan karyawan Labolatorium Farmasi FMIPA UII.
10. Teman temanku semua... sori,sukir, nita, yuti yuni, mardi, doni, kebo, mbesi FC, Kita ada dalam jalan kita, kita memang berbeda kaki tapi kita punya tempat untuk selalu bersama.
11. Semua yang pernah menemaniku di jogja.
12. Mba evi yang membntuku dalam penelitian.
13. Mas irfan, mba ryan, mba imma, inge dan wasti (Sadar 98), terimakasih masukannya
14. Kepada suatu yang selalu menolong saya, walau aku bekerja saat semua kurang tepat tapi slalu ada yang menolong dan menuntun ku.., trimakasih, rahasiamu memang sulit ku terka.
15. Semua yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu. Saya Agus yudo mengucapkan banyak terima kasih.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca sangat diharapkan. Akhirnya penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan kefarmasian.

Terimakasih.



Jogjakarta, Agustus 2003

Penulis

Agus Yudo Utomo

DAFTAR ISI

PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
INTISARI	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tinjauan Pustaka	5
1. Tablet	5
2. Tablet Produk Paten dan Produk Generik	6
3. Bahan Aktif Dalam Pembuatan Tablet	7
4. Bahan Tambahan Dalam Pembuatan Tablet	8
5. Metode Pembuatan Tablet	10
6. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	13
7. Disolusi Obat	15

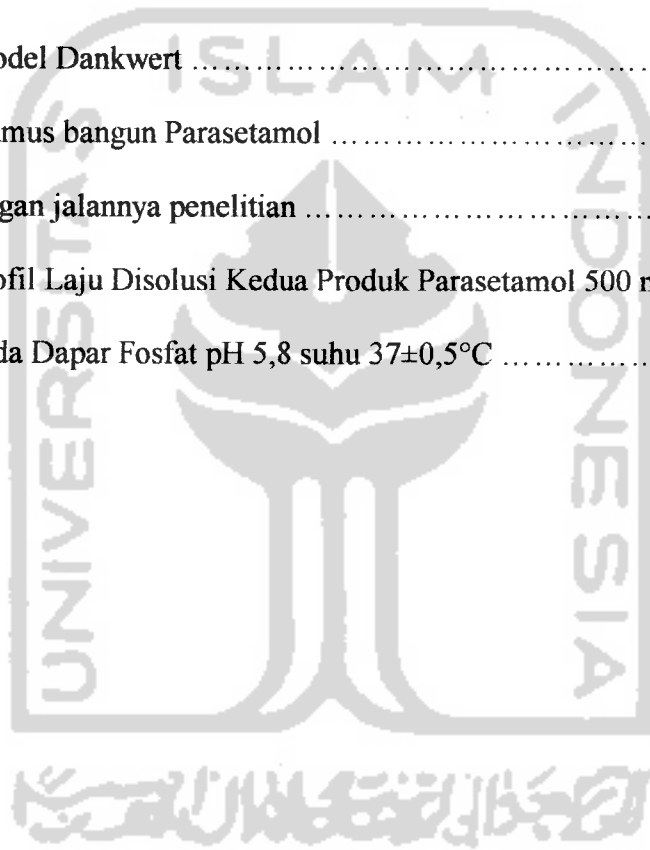
	8. Penetapan Kadar Zat Aktif	22
	9. Monografi Bahan Aktif	22
	B. Landasan Teori	23
	c. Hipotesa	24
BAB III.	CARA PENELITIAN	25
	A. Bahan dan Alat yang digunakan	25
	B. Jalannya Penelitian	25
	1. Pengambilan Sampel	25
	2. Skema Jalannya Penelitian	24
	3. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	27
	4. Uji Disolusi Tablet	28
	5. Penetapan Kadar Zat Aktif	30
	C. Cara Analisis	31
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	33
	A. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet	33
	1. Keseragaman Bobot Tablet	33
	2. Kekerasan Tablet	35
	3. Kerapuhan Tablet	36
	4. Waktu Hancur tablet	39
	B. Pemeriksaan Pelepasan Tablet (Disolusi)	41
	C. Pemeriksaan Kadar Parasetamol	49
	1. .Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan <i>operating time</i>	49

2. Pembuatan Kurva Baku	50
3. Penetapan Kadar Zat Aktif Dalam Tablet	51
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	53
A. Kesimpulan	53
B. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	56



DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
Gambar 1.	Skema proses disolusi sediaan Tablet/Kapsul	16
Gambar 2.	Model lapisan difusi	17
Gambar 3.	Model <i>barier</i> antar muka	18
Gambar 4.	Model Dankwert	18
Gambar 5.	Rumus bangun Parasetamol	22
Gambar 6.	Bagan jalannya penelitian	26
Gambar 7.	Profil Laju Disolusi Kedua Produk Parasetamol 500 mg/tablet pada Dapar Fosfat pH 5,8 suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$	46



DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
Tabel I	Persyaratan keseragaman bobot dalam FI Ed III	27
Tabel II	Data hasil uji keseragaman bobot tablet	33
Tabel III	Data hasil uji kekerasan tablet	35
Tabel IV	Data hasil uji kerapuhan tablet	36
Tabel V	Data hasil uji waktu hancur tablet	39
Tabel VI	Seri konsentrasi parasetamol dan absorbannya untuk kurva baku.....	43
Tabel VII	Rerata (\pm SD) parasetamol terdisolusi dari kedua produk tablet parasetamol selama 60 menit	45
Tabel VIII	Efisiensi Disolusi selama 30 menit (ED30) dari kedua Produk ..	48
Tabel IX	Hasil pembuatan kurva baku Penetapan Kadar	50
Tabel X	Data hasil uji kadar parasetamol	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1. Hasil Keseragaman Bobot Tablet Parasetamol Untuk Kedua Produk Yang diujikan.....	57
Lampiran 2. Hasil Uji Kekerasan Tablet Parasetamol Untuk Kedua Produk Yang diujikan	58
Lampiran 3. Hasil Uji Kerapuhan Tablet Parasetamol Untuk Kedua Produk Yang diujikan	59
Lampiran 4. Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Parasetamol Untuk Kedua Produk Yang diujikan	60
Lampiran 5. Scanning Panjang Gelombang serapan Maksimum Sinar UV Parasetamol Dalam Larutan Dapar Fosfaat pH 5,8	61
Lampiran 6. Scanning Kurva Baku Parasetamol dalam Dapar Fosfat pH5,8 ..	62
Lampiran 7. Serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20, 25, dan 30 pada uji disolusi kedua produk tablet parasetamol yang diujikan.....	63
Lampiran 8. Contoh perhitungan kadar parasetamol terdisolusi hasil uji Disolusi tablet parasetamol produk paten dan generik yang diujikan	65
Lampiran 9. Hasil Analisis Compare Means Paired T Test untuk ED30	67
Lampiran 10. Data Hasil Uji Penetapan Kadar Tablet Parasetamol	68
Lampiran 11. Sertifikat Bahan Baku Pembanding Parasetamol	71

INTISARI

Proses kontrol kualitas dan fabrikasi akan menentukan efektifitas suatu produk sediaan, tablet sebagai sediaan yang sangat familiar di masyarakat harus memiliki stabilitas yang optimum agar mampu memberikan efek pengobatan yang diinginkan. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan sifat fisik dan pelepasan produk tablet parasetamol paten dengan generik yang diujikan pada saat akan kadaluwarsa.

Pada penelitian dilakukan uji sifat fisik, pelepasan obat dan penetapan kadar zat aktif. Data yang diperoleh kemudian dianalisis secara teoritis dan secara statistik melalui analisis *compare means t test paired* dengan taraf kepercayaan 95 %.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi perbedaan waktu hancur dan laju pelepasan obat antara produk paten dengan produk generik yang diujikan dan tablet produk paten yang diujikan memiliki kerapuhan yang tidak memnuhi syarat yang ditetapkan.

Kata kunci : Parasetamol, Sifat fisik , Laju Disolusi, Akan Kadaluwarsa

ABSTRACT

The quality control and fabrication process will certainly affect the effectivity of a drug. Tablet as well known dosage form should has optimum stability to give an optimum efficacy. This research aims to compare physical characteristics and drug dissolutions between patent and generic paracetamol tablets, which evaluated not long time before expiry date.

In this research, several tests were done, including : physical characteristics, drugs releasing and active ingredients quantity test. The data obtained were analyzed both theoretically and statistically. The tatistical analysis using "*compare means t test paired*" analysis with certainty degree 95 %.

The results how that there are differences of disintegration time and drugs dissolution time between patent and generic products, and the friability of patent product didn't match with the requirements.

Key words : paracetamol, physical characteristics, drugs releasing, being expiry date

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Kemajuan intelektualitas masyarakat terhadap dunia kesehatan dan pengobatan yang semakin pesat, menuntut farmasis untuk selalu mengembangkan cara pembuatan obat dan formulasi sediaan obat. Peningkatan kualitas obat dan efisiensi pembuatannya merupakan hasil yang ingin dicapai agar dapat lebih diterima masyarakat luas.

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling banyak digunakan dan disenangi dibanding dengan sediaan obat dalam bentuk lain, dimana bahan obatnya berbentuk sediaan padat, dan biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. (Ansel,1985)

Keuntungan tablet dibanding sediaan farmasetika lainnya antara lain dosis relatif tepat, relatif mudah dalam penggunaannya, cukup stabil dalam penyimpanan, mudah dalam transportasi dan dari segi ekonomi harganya murah (Gonsel dan Kanig, 1970).

Fabrikasi perlu dilakukan dalam industri karena kualitas obat tidak begitu saja terjadi tetapi didesain dan dibangun dari sebuah produk selama proses pembuatan dan harus divalidasi atau di cek kondisinya seragam atau tidak. Adapun kontrol yang dilakukan diantaranya : kontrol sebelum fabrikasi atau mengetahui keseragaman kadar, keseragaman bentuk, kelarutan, dan wadah serta

tempat obat. Kemudian kontrol selama fabrikasi untuk mengetahui homogenitas, kekeringan granul, dan yang terakhir kontrol sesudah fabrikasi berguna mengetahui keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet.

Dari fabrikasi inilah suatu produk tablet dapat diketahui stabilitasnya sehingga dapat menentukan waktu kadaluwarsa. Tanggal kadaluwarsa membatasi waktu lamanya obat dapat disalurkan oleh ahli farmasi atau digunakan oleh pasien tersebut, sehingga tanggal ini menunjukkan waktu selama waktu mana produk tersebut dapat diharapkan tetap potensinya dan tetap stabil pada kondisi penyimpanan yang dimaksud (Ansel, 1985).

Jadi sebelum waktu kadaluwarsa tersebut obat diedarkan untuk di konsumsi oleh pasien, sehingga pada masa peredaran diharapkan stabilitas tablet tetap terjaga. Dalam masa peredarannya, stabilitas tablet dapat terganggu oleh faktor fisik contohnya penyimpanan maupun faktor kimia seperti terhidrolisisnya zat aktif, sehingga sangat memungkinkan terjadi perubahan sifat fisik dan kimia dari tablet tersebut dimana akan mengakibatkan efektifitas tablet berkurang.

Produk tablet haruslah memiliki stabilitas yang cukup baik sampai dengan batas waktu yang ditentukan yaitu batas kadaluwarsa karena batas kadaluwarsa ini juga sudah mempertimbangkan faktor faktor lain seperti penyimpanan dan wadah. Berdasarkan hal di atas maka perlu dilakukan uji sifat fisik dan pelepasan tablet khususnya tablet parasetamol pada saat akan kadaluwarsa, selain itu juga dilakukan perbandingan sifat fisik tablet khususnya tablet parasetamol produk paten dengan produk generik saat akan kadaluwarsa. Dilakukannya perbandingan

produk paten dan generik ini adalah untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang nyata antara tablet parasetamol produk paten dengan produk generik yang diujikan khususnya stabilitasnya saat akan kadaluwarsa.

B. PERUMUSAN MASALAH

Suatu tablet memiliki jaminan stabilitas tertentu dari pabrik sampai dengan batas waktu yang telah ditentukan, sehingga pada rentang waktu tersebut efektifitasnya masih optimum. Sedangkan produk tablet sebelum mencapai konsumen banyak sekali mengalami kondisi yang dapat mempengaruhi stabilitasnya seperti transportasi, penyimpanan dan faktor-faktor lainnya yang bisa merubah kekerasan tablet, mengurangi daya hancur dan laju pelarutan dari produk tablet tersebut, dan perubahan fisika kimia yang lainnya., padahal suatu produk tablet yang baik akan memiliki stabilitas yang baik sampai dengan produk tersebut mencapai waktu kadaluwarsa. Seperti telah diketahui bahwa produk obat itu ada dua yaitu produk paten dan produk generik, kedua produk inipun harusnya memiliki kestabilan yang standar dan tidak berbeda signifikan untuk satu satu efek obat yang sama dan dosis yang sama dimana dibuat dalam sediaan yang sama pula. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang sifat fisik dan pelepasan tablet khususnya tablet parasetamol pada saat akan kadaluwarsa, dengan membandingkan antara produk paten dengan produk generik.

C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membandingkan sifat fisik dan pelepasan obat tablet parasetamol produk paten dengan produk generik saat akan kadaluwarsa.
2. Untuk mengetahui apakah sifat fisik, pelepasan obat dan kadar zat aktif pada saat akan kadaluwarsa masih memenuhi syarat-syarat yang ditetapkan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Tablet

Nama tablet berasal dari *tabuletta* yang berarti lempeng pipih, papan tipis. Tablet adalah sediaan padat kompak, yang dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung, pipih atau sirkuler. Garis tengah tablet pada umumnya berukuran 5-17 mm, sedangkan bobot tablet 0,1-1 g. Kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih, dengan satu atau tanpa zat tambahan.

Zat tambahan yang di gunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, pengikat, pelicin, pembasah atau zat lain yang cocok (Anonim, 1979; Voight, 1995)

Untuk mendapatkan tablet yang baik maka bahan yang akan dikempa menjadi tablet harus memiliki sifat : (Sheth *et al.*, 1980).

- a. Mudah mengalir, artinya jumlah bahan yang mengalir dari *hopper* kedalam ruang cetak selalu sama untuk setiap saat, dengan demikian bobot tablet tidak memiliki variasi yang besar.
- b. Kompresibel, maksudnya adalah bahan menjadi kompak jika dikempa sehingga dihasilkan tablet yang cukup keras yang stabil dalam penyimpanan.

- c. Mudah lepas dari cetakan, dimaksudkan agar tablet yang terjadi mudah lepas, tidak ada bagian yang melekat pada cetakan sehingga permukaan halus dan licin.
- d. Mudah melepaskan zat aktif, tablet yang baik adalah tablet yang selain mempunyai sifat fisik yang baik juga mempunyai kemampuan melepaskan zat aktif nya dengan cepat, sehingga efek obatnya juga diperoleh dengan cepat (Sheth ; 1980).

Sebagai salah satu bentuk sediaan obat, tablet harus memenuhi syarat-syarat tertentu sehingga ketika masuk kedalam tubuh dapat menghasilkan efek seperti yang diharapkan.

Beberapa kriteria yang harus dipenuhi oleh suatu tablet yang baik adalah:

- a. Kekerasan yang cukup dan tidak rapuh, sehingga kondisinya tetap baik selama fabrikasi, pengemasan, dan pengangkutan hingga ke konsumen.
- b. Dapat melepaskan obatnya sampai pada ketersediaan hayati.
- c. Memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet dan kandungan obatnya.
- d. Mempunyai penampilan yang khas, baik mengenai bentuk, warna, maupun ciri-ciri yang lain, sehingga tablet yang diproduksi mudah untuk diidentifikasi.

2. Tablet Produk Paten Dan Produk Generik

Obat generik adalah dengan nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan INN (*International Nonproprietary Names*) WHO untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat paten adalah obat dengan nama dagang yaitu nama pemberian pabrik yang membuatnya. Obat generik hanya

menggunakan nama yang sesuai dengan zat yang dikandungnya, walau diproduksi oleh pabrik yang berlainan, sedangkan obat paten menggunakan nama dagang yang bermacam macam tergantung pabrik yang memproduksinya walau jenis obatnya sama.

Produksi obat generik dibatasi pada obat-obat yang telah diketahui bioavailabilitasnya baik yang berkaitan dengan fase farmasetika atau farmakokinetika. Obat yang bioavailabilitasnya belum cukup diketahui tidak diproduksi sebagai obat generik (Anonim, 1994). Pembuatan obat generik ini adalah untuk menghemat biaya pembuatan dan promosi obat seperti biaya bahan baku, promosi, distribusi dan pelayanan. Obat generik menjadi murah daripada obat paten untuk jenis yang sama dan mempunyai efek pengobatan yang sama pula karena perbedaan promosi dan kemasan (Anonim, 1989), jadi pada dasarnya stabilitas obat generik tetap memenuhi standarisasi dan uji bioekivalensi obat seperti pada obat paten. Obat paten lebih mahal dari obat generik karena disebabkan kemasan dibuat mewah untuk menarik pembeli dan tiap pabrik mempromosikannya dengan nama dagang masing-masing dengan gencar (Anonim 1989).

3. Bahan Aktif Dalam Pembuatan Tablet

Dalam membuat suatu formulasi tablet, yang sering dilakukan modifikasi untuk menghasilkan tablet yang baik dan stabil adalah bahan tambahan (*eksipien*), tetapi selain itu juga harus diperhatikan bahan aktif yang digunakan. Yang harus diperhatikan dari bahan aktif ini adalah kompresibilitasnya yang dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk serbuk (kristal atau amorf) dan pengempaan ulang dari

granul bahan aktif untuk menaikkan kompresibilitas dan densitasnya. (Sheth *et al.*, 1980).

4. Bahan Tambahan Dalam Pembuatan Tablet

Untuk membuat tablet diperlukan bahan tambahan yang dibedakan berdasarkan fungsinya. Bahan tambahan tersebut antara lain :

1. Bahan pengisi (*filler*)

Bahan pengisi merupakan bahan yang ditambahkan pada formula dengan jumlah zat aktif yang relatif kecil, sehingga diperoleh tablet dengan besar dan bobot tertentu. Bahan pengisi dimaksudkan untuk memperbesar volume tablet. Pada prinsipnya bahan pengisi dipilih yang bersifat netral (inert), stabil serta dapat memperbaiki pengikatan antar partikel penyusun dan sifat alir formulasi yang ada. Berdasar kelarutannya dalam air, bahan pengisi dapat dibedakan menjadi dua golongan, yaitu bahan pengisi yang larut dalam air dan yang tidak larut dalam air. Bahan pengisi yang larut dalam air antara lain : laktosa, sukrosa, manitol, dan sorbitol. Sedangkan yang tidak larut dalam air antara lain : dikalsium fosfat, amilum, mikrikristalin selulosa (Sheth *et al.*, 1980).

2. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat dimaksudkan agar tablet tidak pecah atau retak dan dapat melekat. Bahan pengikat digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan padat, oleh karena sifat adhesive dan kohesivitasnya. Bahan ini diperlukan untuk mengikat antar partikel serbuk sehingga dapat membentuk granul. Terdapat dua macam tipe penambahan bahan pengikat, yaitu penambahan dalam bentuk kering dan penambahan dalam bentuk basah (larutan). Umumnya penambahan dalam bentuk

kering membutuhkan konsentrasi lebih banyak daripada jika ditambahkan dalam bentuk larutan. Pengaruh pengikat adalah memperbaiki kekuatan dan kerapuhan granul dan tablet (Krycer, 1988).

3. Bahan penghancur (*Disintegan*)

Bahan penghancur adalah bahan yang ditambahkan pada pembuatan tablet dengan maksud tablet hancur menjadi bagian-bagiannya apabila berada dalam medium berair.

Bahan penghancur yaitu golongan bahan yang bila kontak dengan air akan mengembang, *hydrate*, mengalami perubahan volume atau posisi, bereaksi secara kimia (Fudholi, 1983).

Prinsip kerja bahan penghancur adalah melawan daya dari bahan pengikat dan kekuatan fisik tablet sebagai akibat dari tekanan mekanik pada proses kompresi. Makin kuat kerja bahan pengikat, maka perlu bahan penghancur yang lebih efektif. Terdapat tiga cara dalam penambahan bahan penghancur yaitu penambahan secara internal, eksternal, dan kombinasi eksternal dan kombinasi eksternal-internal. Perbedaan antara ketiga cara tersebut terletak pada tiga tahapan penambahannya.

Cara penambahan bahan penghancur dalam formulasi tablet :

- a. Sebelum granulasi (*internal addition*), bahan penghancur dicampur dan digranul bersama-sama bahan obatnya.
- b. Setelah granulasi (*eksternal addition*), bahan penghancur ditambahkan bersama-sama bahan pelicin pada granul kering yang sudah diayak.

- c. Kombinasi *eksternal-internal*, penambahan bahan penghancur dilakukan dalam dua tahap yaitu saat granulasi dan bersama-sama bahan pelicin (Sheth *et al.*, 1980).

4. Bahan pelicin

Bahan pelicin ditambahkan dalam pembuatan tablet, berfungsi sebagai :

- a. *Lubricant*, yaitu untuk mengurangi gesekan yang terjadi antara dinding ruang cetak dengan tepi tablet selama proses penabletan.
- b. *Glidant*, yaitu untuk memperbaiki sifat alir granul, sehingga lebih mudah mengalir.
- c. *Antiadherent*, yaitu untuk mencegah supaya bahan yang dikempa tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan.

5. Metode Pembuatan Tablet

Metode pembuatan tablet secara garis besar dibagi menjadi dua metode yaitu metode granulasi dan metode kempa langsung (*direct compression*).

a. Metode Granulasi

Metode granulasi adalah proses mengubah bahan berbentuk serbuk menjadi granul yang mempunyai sifat mudah mengalir dan mudah dikempa (Parrott, 1971).

Secara umum tujuan dari granulasi adalah :

1. Memperbaiki keseragaman distribusi zat berkhasiat.
2. Memperbaiki sifat alir dari bahan-bahan yang digunakan.
3. Membantu pengikatan serbuk menjadi granul sehingga memudahkan pada waktu penabletan (Carstensen, 1973)

Metode granulasi dibagi menjadi dua, yaitu metode granulasi basah dan metode granulasi kering.

1. Metode granulasi basah

Metode ini merupakan proses untuk mengubah serbuk menjadi bentuk granul dengan jalan penambahan larutan pengikat yang sesuai. Kelarutan bahan pengikat juga dapat mempengaruhi pemilihan metode yang dipakai, karena larutan itu harus mampu berdispersi dengan mudah ke dalam masa (Lachman, 1994). Dalam metode ini bahan obat atau zat aktif dan bahan tambahan dibuat granul dengan bantuan larutan pengikat. Granul yang dihasilkan setelah dikeringkan dan diayak ditambah bahan pelicin dan bahan penghancur yang tidak ikut digranul untuk selanjutnya dikempa menjadi tablet.

2. Granulasi kering

Metode ini khususnya untuk bahan-bahan obat yang mempunyai sifat alir jelek, tidak tahan panas dan kelembaban, serta tahan terhadap tekanan yang tinggi (Ansel, 1989).

Granulasi kering dilakukan dengan cara menekan masa serbuk pada tekanan tinggi sehingga diperoleh tablet besar yang disebut *slug*. Masa *slug* kemudian dihancurkan dan diayak hingga diperoleh granul dengan ukuran partikel yang diinginkan dan memiliki sifat alir yang baik dibandingkan dengan sifat aslinya.

b. Metode kempa langsung.

Metode kempa langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet bahan-bahan yang berbentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakter fisiknya, setelah bahan dicampur langsung ditablet dengan ukuran tertentu. Metode ini dilakukan pada bahan-bahan (baik bahan obat maupun bahan tambahan) yang bersifat mudah mengalir dan memiliki sifat kohesif yang memungkinkan untuk langsung dikompres dalam mesin tablet tanpa menggunakan granulasi (Rudnic dan Schwartz, 1995).

Untuk zat aktif berdosisi besar, jika sifat alir dan kompresibilitasnya jelek memerlukan bahan tambahan yang efektif dalam hal sifat alir dan kompresibilitasnya (Aulton, 1998).

Sedangkan untuk zat aktif yang berdosisi kecil tidak bermasalah dalam proses pengempaan, namun harus diperhatikan tentang homogenitasnya.

Metode ini dinilai mempunyai banyak keuntungan antara lain :

- a. Penghematan waktu yang besar.
- b. Sesuai untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan kelembaban tinggi.
- c. Menghindari kemungkinan terjadinya perubahan zat aktif akibat pengkristalan kembali yang tidak terkendali selain proses pengeringan.
- d. Menghindari zat aktif dari tumbukan mekanik yang berlebihan bila digunakan metode granulasi kering yang memungkinkan terjadinya perubahan fisik.
- e. Secara ekonomis merupakan penghematan besar, karena relatif hanya menggunakan sedikit alat dan energi.

- f. Sangat memungkinkan untuk diadakan otomatisasi (Fudholi, 1983).

6. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Tablet perlu dievaluasi sifat-sifat fisiknya untuk mengetahui apakah memenuhi persyaratan yang ada. Pemeriksaan yang dilakukan meliputi :

a. Keseragaman Bobot Tablet.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi III, untuk tablet tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg, dari 20 tablet yang diuji, penyimpangan bobot rata-rata tidak boleh lebih dari 2 tablet yang mempunyai penyimpangan bobot 5 % dan tidak ada satu tablet pun yang menyimpang bobotnya lebih dari 10 % masing-masing dihitung terhadap bobot tablet rata-rata (Anonim, 1979).

Adanya variasi bobot tablet disebabkan oleh beberapa faktor antara lain :

1. Ukuran dan distribusi ukuran granul yang akan ditabletkan. Pada pengisian ruang cetak dalam volume yang sama dengan granul yang ukurannya berbeda dapat dihasilkan berat tablet yang berbeda.
2. Sifat alir granul, bila campuran granul tidak mengalir dengan baik, maka akan menghasilkan sejumlah serbuk yang tidak seragam dalam ruang cetak, akibatnya akan menghasilkan berat tablet yang berbeda (Gunsel dan Kanig, 1976).

b. Kekerasan Tablet

Suatu batasan yang dipakai untuk mengetahui ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanis seperti guncangan dan terjadinya kerusakan selama pembungkusan, pengangkutan dan sebagainya. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, porositas, sifat dari bahan yang dikempa, jumlah bahan

pengikat serta metode dalam pembuatan tablet. Biasanya kekerasan tablet yang baik antara 4-8 Kg (Parrott, 1971)

Penentuan kekerasan tablet ditetapkan saat produksi supaya penyesuaian tekanan yang dibutuhkan dapat di atur peralatannya (Ansel, 1989)

d. Kerapuhan Tablet

Kerapuhan merupakan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik terutama pengkikisan dan guncangan. Besaran yang digunakan adalah presentase bobot yang hilang selama pengujian. Diperiksa dengan alat yang dinamakan *Friability tester* (Anonim, 1995).

Kerapuhan yang lebih besar dari 1% biasanya dianggap tablet kurang baik (Sandell, 1982).

d. Waktu hancur tablet

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam medium yang sesuai, sehingga tidak ada bagian tablet yang tersisa diatas kasa penguji. Yang mempengaruhi waktu hancur tablet adalah sifat fisika kimia granul, kekerasan, porositas tablet (Parrott, 1971 dan Sandell, 1982).

Pada sediaan tablet supaya dapat melepaskan obatnya salah satu diantaranya melalui tahap deagregasi yaitu hilangnya daya kohesi granul atau agregat yang menghasilkan dispersi komponen penyusunan dalam bentuk partikel-partikel halus (Fudholi, 1982).

Tablet dipengaruhi oleh sifat fisik bahan penolong dan proses pembuatan tablet. Selain itu ada beberapa faktor yang berpengaruh terhadap waktu hancur



antara lain banyaknya bahan pengikat, tekanan kompresi dan porositas tablet (Lowenthal, 1972).

Menurut USP alat untuk menguji waktu hancur yaitu berupa keranjang dengan 6 buah tabung gelas sepanjang 3 inci yang terbuka dibagian atas dan bagian bawah keranjang ada saringan ukuran 10 mesh. Untuk mengujinya, tiap tabung diisi satu tablet kemudian keranjang diletakkan dalam beaker berisi 1 liter air, cairan lambung buatan atau cairan usus buatan pada $37^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Keranjang itu bergerak turun naik dan tablet harus berada 2,5 cm dari permukaan atas cairan dan 2,5 cm dari dasar beaker. Gerakan turun naik keranjang berisi tablet diatur oleh sebuah motor yang bergerak sepanjang 5-6 cm pada frekuensi 28-32 kali per menit (Lachman *et al.*, 1984).

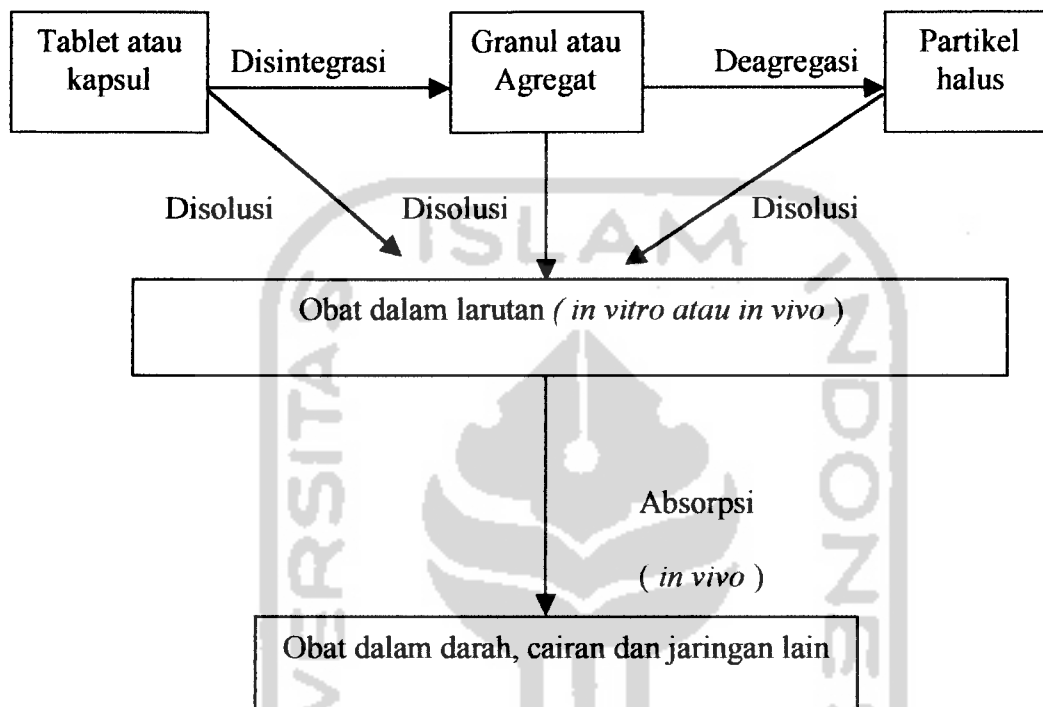
Kecuali dinyatakan lain, waktu hancur tablet tidak boleh lebih dari 15 menit (Anonim, 1979).

7. Disolusi Obat

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk kedalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Secara sederhana, disolusi adalah proses zat padat melarut. Secara prinsip, proses ini dikendalikan oleh afinitas antara zat padat dan pelarut.

Dalam penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi kedalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan, merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik

disolusi obat dari sediaan. Wagner (1971) menggambarkan proses disolusi ini seperti terlihat pada gambar berikut ini :



Gambar 1. Skema proses disolusi sediaan Tablet/Kapsul (Wagner, 1971)

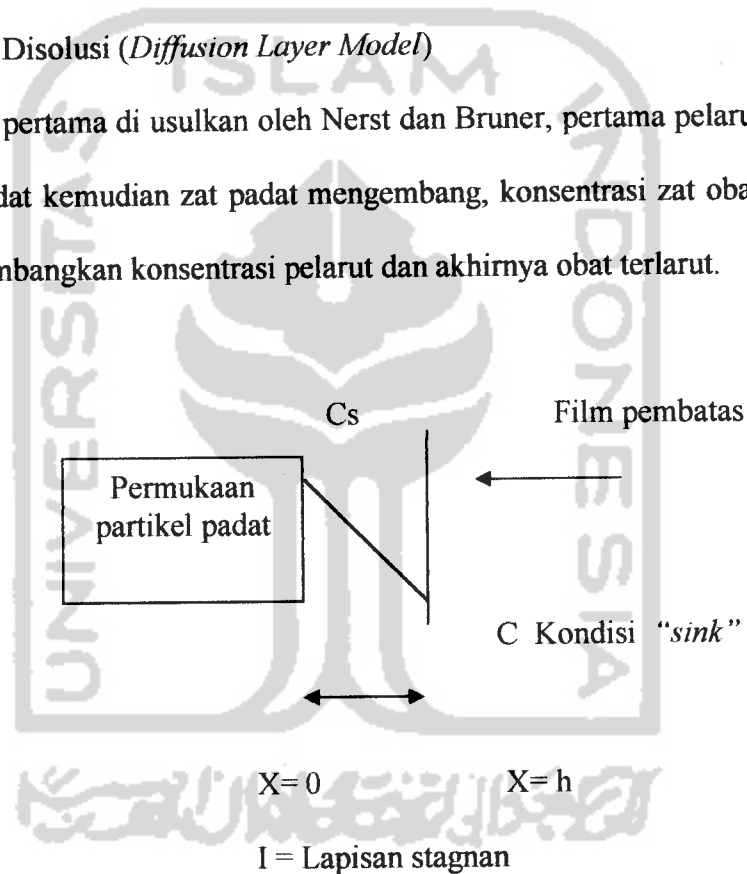
Dari skema di atas dapat disimpulkan bahwa kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatasan kecepatan sebelum obat berada dalam darah. Apabila sediaan padat berada dalam saluran cerna, ada dua kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan. Bahan berkhasiat dari sediaan padat tersebut pertama-tama harus larut, sesudah itu barulah obat yang berada dalam larutan melewati membran saluran cerna.

a. Teori disolusi

Supaya partikel padat terdisolusi, molekul solut pertama-tama harus memisahkan diri dari permukaan padat, kemudian bergerak menjauhi permukaan memasuki pelarut. Untuk memahami mekanisme disolusi, ada beberapa model mekanisme disolusi yaitu:

1. Model Lapisan Disolusi (*Diffusion Layer Model*)

Model ini pertama di usulkan oleh Nerst dan Bruner, pertama pelarut akan memasuki zat padat kemudian zat padat mengembang, konsentrasi zat obat akan menurun menyeimbangkan konsentrasi pelarut dan akhirnya obat terlarut.



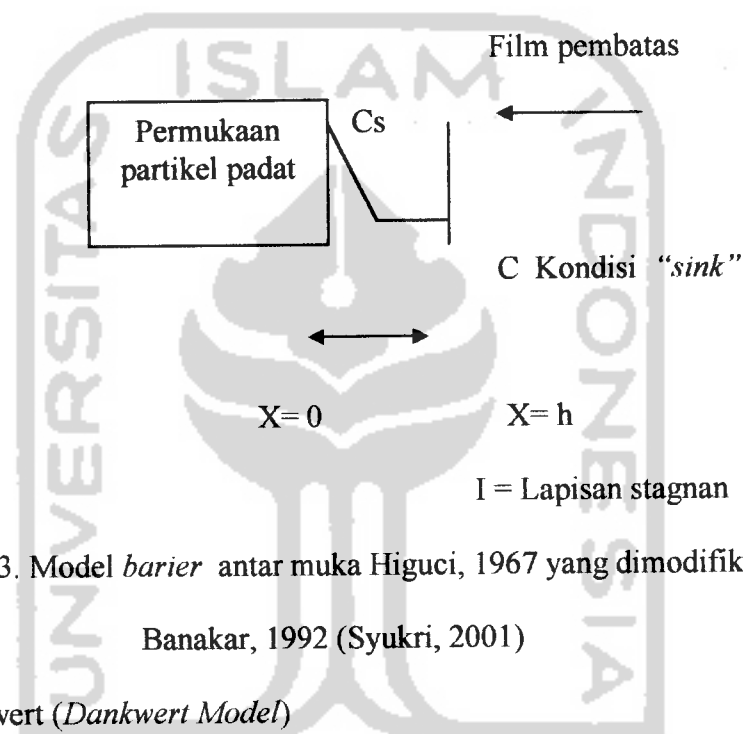
Gambar 2. Model lapisan difusi oleh Higuchi, 1967 yang dimodifikasi

Banakar, 1992 (Syukri, 2001)

Reaksi pada permukaan padat-cair berlangsung cepat. Begitu molekul solut melewati antar muka "*liquid film-bulk film*", pencampuran secara cepat akan terjadi dan gradien konsentrasi akan hilang.

2. Model Barrier Antar Muka (*Interfacial Barrier Model*)

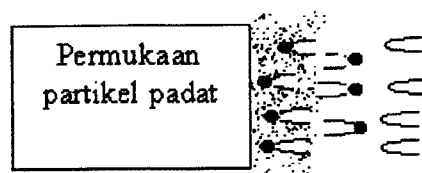
Model ini mirip dengan metode lapisan difusi. Cuma di metode ini ada halangan antar muka sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi, jadi reaksi yang terjadi pada permukaan padat. Sebagai hasilnya, dianggap adanya kesetimbangan padatan-larutan.



Gambar 3. Model *barier* antar muka Higuci, 1967 yang dimodifikasi Banakar, 1992 (Syukri, 2001)

3. Metode Dankwert (*Dankwert Model*)

Model ini beranggapan bahwa transport solut menjauhi permukaan padat, terjadi melalui cara paket makroskopik pelarut mencapai antar muka padat-cair karena terjadi pusaran difusi secara acak.



Gambar 4. Model Dankwert Higuci, 1967 yang dimodifikasi Banakar, 1992 (Syukri, 2001)

Kecepatan disolusi ini memiliki hubungan bermakna dengan absorpsi, obat-obat yang memiliki kecepatan disolusi sangat lambat biasanya juga memiliki kelarutan yang sangat kecil. Obat-obat yang memiliki kecepatan disolusi instrinsik yang kurang dari $0,1 \text{ mg menit}^{-1}\text{cm}^{-2}$ biasanya menimbulkan masalah serius pada absorpsinya, sedangkan obat-obat yang memiliki kecepatan disolusi instrinsik yang lebih besar dari $1,0 \text{ mg menit}^{-1}\text{cm}^{-2}$, pada umumnya kecepatan disolusi bukan menjadi langkah penentu, tetapi kecepatan absorpsinya.

Studi kecepatan disolusi diawali tahun 1897 oleh Noyes dan Whitney dengan menggunakan asam benzoat dan timbal klorida, yang kemudian diperoleh persamaan Noyes-Whitney sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = k S (C_s - C) \dots\dots\dots(1)$$

dengan : $\frac{dC}{dt}$ = Kecepatan disolusi

k = tetapan kecepatan disolusi

s = luas permukaan padatan bahan obat yang terdisolusi

C_s = kelarutan bahan obat (jenuh)

C = Kadar bahan obat yang terlarut dalam cairan medium

Dengan mempertahankan volume pelarut besar terhadap titik kejenuhan (antara 5 sampai 10 kali lebih besar), akan dicapai kondisi “*sink*”. Kondisi ini menjadi salah satu parameter eksperimental yang perlu diperhatikan selama uji disolusi, atau dengan kata lain $C_s \gg C$.

Pada uji disolusi, apabila kondisi “*sink*” maka persamaan disolusi dapat disederhanakan menjadi :

$$\frac{dC}{dt} = K S C_s \dots\dots\dots(2)$$

dengan: S = luas permukaan

K = karakteristik zat pada temperatur konstan dalam pelarut tertentu

C_s = konsentrasi larutan jenuh

Faktor- faktor lain yang mempengaruhi hasil uji kecepatan pelepasan obat :

a. Faktor teknologi dan formulasi sediaan.

1. Metode Fabrikasi

Adanya perbedaan metode fabrikasi seperti metode granulasi dan tekanan kompresi akan menyebabkan perbedaan kecepatan pelepasan obatnya.

2. Bahan Tambahan

Bahan tambahan seperti bahan pengisi, penghancur, pengikat, dan pelicin akan mempengaruhi waktu hancur tablet dan kecepatan pelepasan obatnya.

(Abdou, 1990).

b. Faktor yang berhubungan dengan sifat fisika-kimia obat

1. Kelarutan Obat

Kelarutan obat penting dalam kontrol kecepatan pelepasan obat dari suatu bentuk sediaan.

2. Ukuran Partikel

Ukuran partikel menentukan luas permukaan efektif, sehingga akan mempengaruhi kecepatan pelepasan obat. (Shargel & Yu, 1985)

c. Faktor kondisi lingkungan

1. Komposisi Medium Disolusi

Komposisi cairan medium yang berbeda akan mengakibatkan perbedaan pH, tegangan muka, dan viskositas medium. Kenaikan medium akan menaikkan kecepatan pelarutan obat-obat yang bersifat asam lemah. Sebaliknya penurunan pH medium akan menaikkan kecepatan pelarutan obat-obat yang bersifat basa lemah. Kenaikan viskositas medium akan menurunkan pelarutan suatu bahan obat.

2. Kecepatan Pengadukan

Semakin cepat gerakan medium maka kecepatan pelepasan obat semakin besar.

3. Faktor Alat

Bentuk pengaduk, cara pengadukan, dan bentuk wadah atau labu yang digunakan juga mempengaruhi kecepatan pelepasan suatu bahan obat yang diuji.

4. Suhu Medium

Apabila suhu medium naik maka tenaga gerak molekul-molekul yang ada semakin besar. Hal ini akan menyebabkan lebih mudah terjadinya proses difusi melalui lapisan film kedalam larutan, sehingga kecepatan pelepasan obat menjadi lebih besar.

8. Penetapan Kadar Zat Aktif

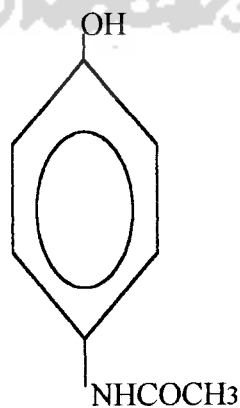
Selain harus memenuhi syarat fisik tablet yang baik maka kualitas tablet yang baik harus mempunyai kadar zat aktif yang seragam. Kandungan rata – rata zat aktif yang mengandung zat aktif sangat poten dan berkadar rendah tidak kurang dari 90 % dan tidak boleh lebih dari 110 % dari kadar yang tertera pada etiket. Sedangkan tablet yang mengandung zat aktif dosis besar kandungan rata – rata zat aktifnya tidak kurang dari 95 % dan tidak boleh lebih dari 105 % dari yang tertera pada etiket (Anonim, 1979).

9. Monografi Bahan Aktif

a. Parasetamol

Parasetamol mempunyai nama lain: *acetaminophen*, *asetaminofen*, *N-asetil 4 aminofenol*. Asetaminofen menandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0 % $C_8H_9NO_2$. Dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan mempunyai BM 151,6.

Berupa serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit, larut dalam air mendidih dan dalam NaOH 0,1 N, mudah larut dalam etanol (Anonim, 1995).



Gambar 5. Rumus bangun Parasetamol (Anonim, 1979)

Kelarutan: larut dalam 70 bagian air, 7 bagian etanol 95 % p dan 13 bagian aseton p, 40 bagian gliserol p dan dalam 9 bagian propilenglikol p, larut dalam larutan alkali hidroksida. Penetapan kadar dilakukan dengan cara spektrofotometri atau nitrimetri (Anonim, 1979).

B. LANDASAN TEORI

Tablet dan jenis-jenis modifikasinya merupakan sediaan yang paling populer. Dewasa ini diperkirakan paling tidak 40 % dari seluruh obat diformulasikan dalam bentuk tablet. Bentuk sediaan tablet memiliki beberapa keuntungan dibanding sediaan oral lain, karena dapat dibuat secara masinel dan harganya murah, takaran tepat, mudah diberikan dan dikontrol, dikemas secara baik, praktis transportasi dan penyimpanan serta mudah ditelan.

Stabilitas fisik tablet merupakan faktor yang sangat berpengaruh terhadap efektifitas obat, tablet memiliki stabilitas fisik yang baik akan menghasilkan efek yang optimum untuk konsumen. Suatu produk tablet setelah di fabrikasi dan memenuhi syarat yang ditentukan, maka akan diedarkan dan di konsumsi oleh pasien dengan batas waktu tertentu yang di sebut waktu kadaluwarsa.

Untuk itu penelitian tentang sifat fisik dan pelepasan obat pada saat akan kadaluwarsa dengan membandingkan antara produk paten dengan produk generik perlu dilakukan.

C. HIPOTESIS

Dengan menguji sifat fisik dan pelepasan obat untuk tablet parasetamol yang di ujikan pada saat akan kadaluwarsa maka akan diperoleh hasil yang tidak sesuai dengan ketentuan yang berlaku, dan dengan membandingkan antara produk paten dengan produk generik akan menghasilkan sifat fisik dan pelepasan obat yang signifikan.



BAB III

CARA PENELITIAN

A. Bahan Dan Alat Yang Digunakan

1. Bahan-bahan yang digunakan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain (kecuali dinyatakan lain mempunyai tingkat kualitas *pharmaceutical grades*) : Produk tablet parasetamol paten dan generik, Parasetamol, NaOH 0,1 N, aquadest, Media disolusi : 900 ml larutan dapar fosfat pH 5,8.

2. Alat-alat yang digunakan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut : Timbangan listrik type LS> GDT (Ohaus), *stopwatch*, *abrasive tester* (Erweka G.m.b.h Type TAP), *hardness tester* (Stoke skala 0-20 Kg, Hoshines Tube), *disintegration tester* (Erweka G.m.b.h Type Z.T-2), alat penghisap debu, *Disolution tester* (alat tipe 2; 50 rpm), Thermostat dengan penangas air, Penyangga sample Alat tipe 2 : 50 rpm, Motor pemutar, *Spektrofotometer UV*, alat-alat gelas,

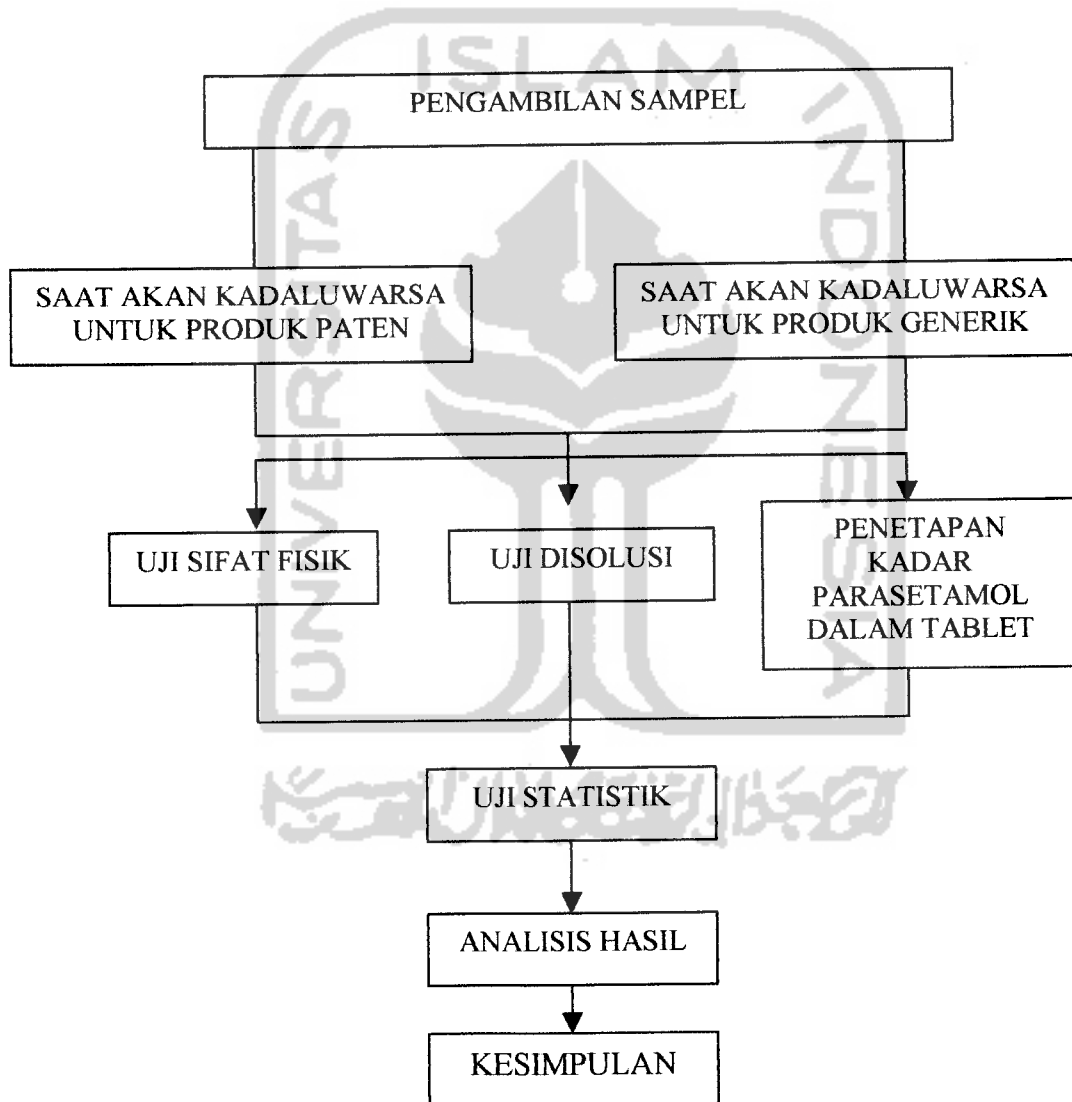
B. Jalannya Penelitian

1. Pengambilan Sampel

Sampel yang digunakan adalah tablet Parasetamol 500 mg dengan nama produk paten adalah Itamol dari pabrik Berlico Mulia Farma dan produk generik

adalah parasetamol 500 mg dari pabrik Kimia Farma. Sampel yang dipilih adalah sampel 3 bulan sebelum waktu kadaluwarsa. Penelitian dilaksanakan pada bulan juni sehingga sampel yang diambil adalah yang kadaluwarsa pada bulan september 2003

2. Skema Jalannya Penelitian



Gambar 6. Bagan jalannya penelitian

3. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman bobot

Sejumlah 20 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu-persatu, tidak boleh lebih dari lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A (5 %), dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom B (10 %).

Pada uji keseragaman bobot dihitung harga koefisien variasinya. Persyaratan dalam Farmakope Edisi III (Anonim, 1979) adalah sebagai berikut :

Tabel I. Persyaratan keseragaman bobot dalam Farmakope Indonesia Edisi III

Bobot rata-rata dalam mg	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
1. 25 atau kurang	15	30
2. 26-150	10	20
3. 151-300	7,5	15
4. lebih dari 300	5	10

b. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet diperiksa dengan alat Stokes-Monsanto *Hardness Tester*. Sebuah tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertikal. Putar skrup pada ujung lain, sehingga tablet tertekan. Mula-mula skala pada keadaan nol kemudian tekanan dinaikkan sedemikian rupa perlahan, pemutaran dihentikan sampai tablet pecah. Tekanan tablet dibaca pada skala yang dicapai pada saat tablet pecah yang dinyatakan dalam satuan Kg.

c. Kerapuhan Tablet

Sejumlah 20 tablet dibebas debukan dengan aspirator. Timbang seksama dengan neraca analitik, kemudian dimasukkan kedalam *friabilation tester*. Alat dijalankan selama 4 menit atau 100 putaran. Tablet dikeluarkan, dibebas debukan lagi dan ditimbang. Kerapuhan dihitung dengan cara:

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{M_1 - M_2}{M_1} \times 100 \% \dots\dots\dots(3)$$

M_1 = Bobot mula-mula

M_2 = bobot setelah perlakuan

d. Waktu hancur tablet

Sebanyak 5 tablet dimasukkan kedalam keranjang dari alat *disintegration tester*, kemudian keranjang tersebut dimasukkan kedalam penangas air dengan temperatur 37° C dan alat tersebut dijalankan terus sampai semua fraksi pecah semua. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada lagi bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, catat waktu hancurnya. Tablet dinyatakan memiliki sifat hancur yang baik bila waktu hancurnya tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan 60 menit untuk tablet bersalut.

4. Uji Disolusi Tablet

a. Pembuatan Larutan Kalium Dihidrogenfosfat 0,2 M

Larutkan 7,218 g Kalium dihidrogen fosfat dalam air bebas karbondioksida P dan encerkan hingga 100,00 ml.

b. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Ph 5,8

Dibuat dengan mencampur 50,0 ml Kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan sejumlah NaOH 0,2 N sebanyak 3,6 ml dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida P secukupnya hingga 200,0 ml.

c. Pembuatan Larutan Stock Parasetamol 75 µg/ml

Timbang seksama 7,5 mg parasetamol dan tambahkan 2,5 ml NaOH 0,1 N kemudian masukkan ke dalam labu takar 100 ml. Encerkan dengan dapar fosfat pH 5,8 secukupnya hingga 100 ml.

d. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimal Parasetamol

Dibuat larutan parasetamol dengan kadar 7,5 µg/ml yaitu diambil 1 ml larutan stock parasetamol 75 µg/ml kemudian encerkan dengan dapar fosfat pH 5,8 hingga 10 ml. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200 – 300 nm.

e. Pembuatan Kurva Baku

Dari larutan stock parasetamol, diambil volume tertentu dan diencerkan hingga diperoleh seri kadar 4,5; 6; 7,5; 9; 10,5 µg/ml. Kemudian serapan dibaca pada panjang gelombang serapan maksimum. Serapan yang terbaca harus berada dalam rentang 0,2 – 0,8.

f. Uji Disolusi (Metode Paddle)

Dimasukkan satu tablet kedalam tabung disolusi yang berisi larutan dapar fosfat pH 5,8 sebanyak 900 ml dengan suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Putar pengaduk (*paddle*) dengan kecepatan 50 rpm. Diambil larutan sebanyak 5 ml pada menit ke -5, 10, 15, 20, 25 dan 30. Setiap larutan yang diambil diganti dengan medium yang

mempunyai suhu yang sama sebanyak 5,0 ml. Serapan dibaca pada panjang gelombang maksimum dan kadarnya dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku yang diperoleh.

5. Penetapan Kadar Zat Aktif

a. Penetapan Panjang Gelombang Maksimum Parasetamol Dalam Air

Kurang lebih 150,0 mg Parasetamol, ditambahkan NaOH 0,1 N 50 ml dan 100 ml air, dikocok hingga larut dan diencerkan dengan air secukupnya hingga 200 ml, diambil 10 ml filtrat dan tambahkan NaOH 0,1 N 10 ml, Kemudian diencerkan dengan air hingga 100,0 ml. Larutan ini dibaca serapannya pada spektrofotometer UV ditentukan panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum.

b. Penetapan *Operating Time*

Larutan dengan kadar parasetamol tertentu (perlakuan seperti pada penetapan panjang gelombang maksimal) dilakukan pembacaan serapan pada panjang gelombang maksimum dengan interval waktu tertentu, misalnya menit ke 5, 15, 25, 30, 60.

c. Pembuatan Kurva Baku

Ditimbang seksama lebih kurang 150 mg Parasetamol dimasukkan dalam labu takar 200 ml, kemudian ditambah 50,0 ml NaOH 0,1 N dan 100 ml aquadest, dikocok selama 15 menit, ditambahkan aquadest hingga 200,0 ml lalu diambil 5,0 ml dan diencerkan dengan aquades hingga 50,0 ml diambil 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0 ml. Dan ditambahkan 5,0 ml NaOH 0,1 N, kemudian masing-masing diencerkan hingga 50,0 ml dengan aquadest dan dibaca serapannya pada panjang

gelombang dan *operating time* yang memberikan serapan maksimal yang telah ditentukan sebelumnya.

d. Penetapan Kadar Parasetamol

Sejumlah 20 tablet ditimbang kemudian digerus sampai homogen. Ditimbang seksama bahan yang setara dengan 150,0 mg. Parasetamol ditambah 50,0 ml NaOH 0,1 N dan 100,0 ml aquadest dikocok selama 15 menit sampai larut, kemudian diencerkan dengan aquadest sampai 200,0 ml, saring. Filtrat diambil 5,0 ml diencerkan dengan aquadest sampai 50,0 ml. Dari larutan tersebut diambil 5,0 ml, ditambah 5,0 ml NaOH 0,1 N dan diencerkan dengan aquadest sampai 50,0 ml. Larutan tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang optimum. Kadar dapat dihitung menggunakan persamaan kurva baku Parasetamol.

C. Cara Analisis

Analisis hasil pengujian berbagai parameter tersebut dilakukan dengan dua cara, yaitu :

1. Pendekatan Teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan terhadap persyaratan-persyaratan dalam Farmakope Indonesia, USP, Ph Ned dan Kompedia lain.

2. Pendekatan Statistik.

Analisis data digunakan metode statistik melalui analisis *Compare Means* dengan uji t Test dengan tingkat kepercayaan 95 %

Variabel yang digunakan diklasifikasikan sebagai berikut :

1. Variabel bebas : - produk tablet

2. Variabel terkontrol : - jenis tablet
- metode dan alat uji
- Waktu kadaluwarsa tablet

3. Variabel tergantung : - sifat-sifat fisik tablet
- laju pelepasan obat
- Kadar zat aktif



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur

1. Keseragaman Bobot Tablet

Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet disajikan dalam tabel berikut ini

Tabel II. Data hasil uji keseragaman bobot tablet

Jenis Produk	Parameter	Keseragaman bobot (gram)
Tablet Paten	X	0,605
	SD	0,016
	CV	2,644
Tablet generik	X	0,604
	SD	0,005
	CV	0,827

Salah satu syarat obat adalah memiliki kemanjuran dan keamanan yang optimum, keseragaman bobot sebagai salah satu prasarat suatu tablet untuk memenuhi syarat produk obat sehingga suatu tablet akan memiliki keamanan dan kemanjuran yang baik jika memiliki keseragaman bobot yang baik. Sedangkan faktor-faktor yang mempengaruhi keseragaman bobot adalah sifat alir campuran granul serta kondisi mesin pencetak yang digunakan. Sifat alir granul yang baik

dan konstant akan membuat granul mengalir dari *hopper* ke ruang pencetak dengan jumlah yang seragam sehingga akan diperoleh bobot tablet yang relatif sama sehingga variasi bobot tablet juga kecil, oleh karena itu masa yang memiliki kompresibilitas dan fluiditas yang baik akan menghasilkan keseragaman bobot yang baik. Mesin yang digunakan juga berpengaruh terhadap keseragaman bobot, mesin harus memiliki tekanan yang konstant, volume dan pergerakan bagian pencetak yang konstant pula. Jika suatu mesin memiliki tekanan kompresi tablet yang tidak sama maka akan berpengaruh terhadap volume massa yang di cetak dan akhirnya berpengaruh pada keseragaman bobot tablet yang dihasilkan, Selain itu lamanya penabletan juga berpengaruh terhadap variasi keseragaman bobot tablet karena semakin lama proses penabletan maka masa akan kering sehingga akan menurunkan sifat alir dari massa atau granul tersebut, padahal jika granul kering maka akan terjadi tarik menarik antar partikel yang disebabkan oleh elektroststika. Variasi bobot tablet dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel dan sifat alirnya (Gunsel & Kanig, 1976).

Hasil pengujian keseragaman bobot tablet menunjukkan bahwa pengujian pada tablet parasetamol pada keadaan tablet akan kadaluwarsa tidak mempengaruhi keseragaman bobot baik untuk produk paten maupun generik. Hal ini terlihat dari hasil pengujian didapatkan koefisien variasi kurang dari 5 % untuk masing masing produk.

Sebagai parameter keseragaman bobot tablet telah disebutkan dalam Farmakope Indonesia edisi III, (1979) yaitu untuk tablet tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg tidak lebih dari 2 tablet yang menyimpang

bobotnya lebih dari 5 % dan tidak 1 tablet pun yang lebih dari 10 % dari bobot rata-rata tablet. Pada pengujian keseragaman bobot, tidak satupun tablet yang menyimpang lebih dari 10 % dari bobot rata-rata baik produk paten maupun generik, dan tidak lebih dari 2 tablet menyimpang dari 5 % bobot rata-rata. Jadi dapat dikatakan bahwa keseragaman bobot pada produk tablet parasetamol baik paten maupun generik pada saat akan kadaluwarsa masih memenuhi syarat.

2. Kekerasan Tablet

Hasil pemeriksaan kekerasan tablet disajikan dalam tabel berikut ini :

Tabel III. Data hasil uji kekerasan tablet

Jenis Produk	parameter	Kekerasan (mg)
Tablet paten	X	11,896
	SD	1,116
Tablet Generik	X	10,348
	SD	1,073

Kekerasan tablet merupakan parameter ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, atau guncangan. Kekerasan tablet sangat dipengaruhi oleh metode pembuatan tablet, tekanan kompresi, kekerasan granul dan jumlah bahan pengikat. Dalam satu formula obat terlebih dalam satu batch biasanya faktor faktor tersebut telah di kendalikan kecuali faktor kompresi. Penentuan kekerasan tablet ditetapkan saat produksi supaya penyesuaian tekanan yang dibutuhkan dapat diatur peralatannya (Ansel, 1989).

Adakalanya tekanan kompresi berbeda satu dengan lainnya karena adanya perbedaan densitas. Suatu granul jika memiliki ukuran yang besar dan fines kecil

maka membutuhkan tekanan yang kecil karena granul granul tersebut mudah menata diri dalam ruang kompresi. Biasanya kekerasan tablet yang baik antara 4-8 kg (parrot, 1971).

Dari uji kekerasan tablet didapatkan hasil kekerasan yang cukup besar yaitu rata-rata 11,896 kg untuk produk paten dan 10,348 kg untuk generik. Hasil ini lebih tinggi dari harga kekerasan menurut parrot yaitu 4-8 kg, tapi sebenarnya kekerasan ini tidak menjadi masalah jika tablet tersebut memiliki waktu hancur yang baik, serta memiliki laju pelepasan obat yang memenuhi syarat karena kekerasan ini hanya untuk melindungi tablet dari goncangan, tekanan, dan pengepakan sehingga tablet tetap tahan dan dalam bentuk yang tetap baik. Dari analisis statistik kedua produk itu sendiri ternyata tidak berbeda bermakna, dengan taraf kepercayaan 95 % didapatkan hasil uji t di bawah 0.05 yang berarti bahwa kekerasan kedua produk tidak berbeda bermakna.

3. Kerapuhan Tablet

Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet disajikan dalam tabel berikut ini :

Tabel IV. Data hasil uji kerapuhan tablet

Jenis Produk	parameter	Kerapuhan (%)
Tablet paten	X	1,835
	SD	1,997
Tablet Generik	X	0,329
	SD	0,417

Selain kekerasan tablet sebagai parameter dari ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti goncangan dan pengkikisan, kerapuhan tablet juga merupakan parameter ketahanan tablet, akan tetapi kerapuhan ini

menggambarkan ketahanan tablet yang berasal dari tepi tablet dan permukaan yang berbentuk sudut sedangkan kekerasan tablet menggambarkan ketahanan seluruh tablet terutama bagian tengah tablet. Jadi yang berperan dalam uji kerapuhan tablet adalah bagian luar permukaan tablet. Seperti halnya kekerasan tablet kerapuhan tablet ini di pengaruhi oleh partikel granul, ukuran granul, kerja bahan pengikat dan tekanan kompresi.

Variasi bentuk partikel granul seperti ukuran butir yang tidak homogen akan menyebabkan porositas naik sehingga tablet akan mudah rapuh, suatu granul jika mempunyai kandungan air yang kurang, kelembaban granulpun kurang maka akan mengakibatkan ikatan kohesi antar partikel rendah ini mengakibatkan ikatan antar partikel juga lemah dan kerapuhanpun meningkat. Begitu juga tekanan kompresi, semakin lemah tekanan kompresi mengakibatkan semakin rapuh suatu tablet.

Tablet yang baik mempunyai susut bobot tablet setelah di uji kerapuhan tidak lebih dari 1 % dihitung terhadap bobot tablet mula-mula (Fonner *et al*, 1981). Dari hasil uji kerapuhan didapatkan tablet paten yang diujikan memiliki kerapuhan yang lebih besar dari tablet generik yang diujikan, ini disebabkan banyak faktor seperti perlakuan pengempaan, metode fabrikasi dan formulasi seperti diketahui bahwa proses preformulasi sampai dengan produksi antara pabrik cukup bervariasi, hal ini mengakibatkan kualitas dan kuantitas tablet berbeda walau masih dalam rentang yang di syatkan. Perkembangan ilmu teknologi modern membuktikan, bahwa formulasi obat yang sudah baik dalam

suatu pabrik bisa sama sekali berubah bila dibuat di pabrik lain dengan penggunaan alat-alat yang berbeda (Syukri, 2002)

Kerapuhan tablet dari produk paten ternyata cukup besar yaitu 1,835 % sedangkan tablet produk generik yaitu 0.329 % (masih memenuhi syarat). Hal ini karena ada simpangan deviasi cukup besar, pada replikasi satu menghasilkan 3,60 % susut sedangkan replikasi lainnya menghasilkan 0,141 % hasil ini mempengaruhi simpangan kerapuhan antar variabel sehingga menjadikan rata rata yang cukup tinggi. Kerapuhan yang tinggi dari produk tablet paten ini dapat disebabkan beberapa faktor, misalnya karena umur tablet dan fabrikasi dari produk tersebut. Pengujian pada waktu akan kadaluwarsa mengakibatkan produk tablet telah mengalami peredaran yang cukup lama. Untuk tablet itu sendiri kandungan air atau kelembabannya sudah berkurang cukup banyak sehingga ikatan antar partikel khususnya yang bagian permukaan akan melemah dan mengakibatkan tablet menjadi rapuh, tapi seharusnya hal ini sudah dapat di perhitungkan pihak kontrol kualitas dalam suatu pabrik sediaan sehingga mereka mampu memberi batas waktu kadaluwarsa. Faktor lain yang cukup berperan adalah proses transportasi dan penyimpanan, suhu cukup berperan dalam proses kerapuhan tablet dimana suhu akan mempercepat oksidasi sehingga kandungan air akan cepat berkurang dan tablet akan mudah rapuh.

Pada uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua produk karena menghasilkan probabilitas 0.191 yang lebih besar dari 0.05 maka kerapuhan antara dua produk tidak berbeda bermakna.

4. Waktu Hancur tablet

Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet disajikan dalam tabel berikut ini :

Tabel V. Data hasil uji waktu hancur tablet

Jenis Produk	parameter	Waktu hancur (menit)
Tablet paten	X	6,371
	SD	1,588
Tablet Generik	X	1,66
	SD	0,08

Waktu hancur merupakan tahap awal suatu tablet melepaskan zat aktifnya, atau waktu yang diperlukan untuk hancurnya tablet menjadi partikel-partikel penyusunnya. Uji waktu hancur cukup penting karena merupakan salah satu variabel pengendali kualitas tablet sedikit banyak menggambarkan cepat atau lambatnya tablet hancur dalam cairan pencernaan. Suatu produk tablet akan mengalami disintegrasi menjadi granul-granul atau agregat barulah akan ter larut dalam *in vivo* atau *in vitro* dan pada akhirnya akan diabsorpsi *in vivo* dan obat tersebut akan memasuki peredaran darah, cairan dan jaringan lain.

Waktu hancur dipengaruhi oleh sifat fisika kimia granul, kekerasan dan porositas tablet (Parrott, 1971). Sselain itu juga dipengaruhi oleh ikatan antar partikel, hidrofilitas, serta jumlah dan macam bahan penghancur. Setiap pabrik akan mempunyai metode dan formula sendiri dan ini akan menghasilkan variasi sifat fisik yang berbeda meskipun masih dalam rentang yang disyaratkan. Suatu tablet jika memiliki porositas yang minimum, mengakibatkan pori-pori tablet kecil dan massa akan mampat, sehingga kontak air dengan tablet akan lama, air

tak segera mengadakan penetrasi kedalam tablet karena pori-porinya kecil. Hal ini mengakibatkan tablet akan membutuhkan waktu yang lama untuk mengembang dan pecah.

Pada uji waktu hancur produk paten didapatkan rata-rata 6,371 menit, waktu ini lebih lama dari produk generik yang hanya membutuhkan 1,588 menit. Perbedaan formulasi dan fabrikasi adalah faktor utama yang berpengaruh dalam hasil uji waktu hancur ini. Secara keseluruhan pengujian waktu hancur pada saat akan kadaluwarsa untuk kedua produk tablet tersebut masih dalam rentang yang disyaratkan karena menurut Farmakope Indonesia edisi III, (1979) waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak bersalut tidak boleh lebih dari 15 menit.

Dalam analisis statistik menggunakan uji t dengan taraf kepercayaan 95 % didapatkan hasil yang signifikan, hal ini berarti menunjukkan ada perbedaan yang nyata antara waktu hancur dari produk paten dan generik. Variabel-variabel yang membantu perbedaan antar produk cukup banyak misalnya komponen formulasi seperti pengisi, zat pendisintegrasi, pengikat, pewarna, dan ukuran partikel. Selama pengemasan, pengapalan, dan penyimpanan, integritas dari tablet tersebut bisa diubah oleh tumbukan fisik yang kuat atau perubahan dalam kondisi kelembaban, temperatur, atau melalui interaksi komponen-komponen wadah. Masing-masing faktor yang dicatat bisa mempunyai pengaruh terhadap laju disintegrasi (penghancuran) tablet, disolusi obat, dan akibatnya terhadap laju dan besarnya absorpsi obat (Ansel, 1989).

B. PEMERIKSAAN PELEPASAN TABLET (DISOLUSI)

Sebelum melakukan penentuan laju disolusi parasetamol, dilakukan *scanning* panjang gelombang serapan maksimum parasetamol dalam media disolusi dapar fosfat pH 5,8. Panjang gelombang serapan maksimum adalah panjang gelombang dimana memberikan absorbansi yang maksimum. Diperoleh panjang gelombang maksimum parasetamol pada 239 nm.

Alasan dilakukan pengukuran pada panjang gelombang serapan maksimum adalah (Mulja dan Suherman, 1995) :

1. Perubahan serapan untuk setiap satuan kadar adalah paling besar pada panjang gelombang serapan maksimum, sehingga akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimum pula.
2. Sekitar panjang gelombang serapan maksimum bentuk pita (kurva) serapan adalah datar atau perubahan serapan dengan perubahan panjang gelombang yang kecil akan minimum sehingga hukum Lambert Beer akan dipenuhi dengan baik.

Persamaan Lambert Beer ini juga berlaku dengan syarat bahwa jenis sinar harus monokromatis, tidak terjadi *fotoluminisensi*, tidak adanya penyerapan sinar pada penampang, tidak dipengaruhi oleh adanya senyawa lain yang menyerap pada panjang gelombang yang sama, sinar yang melewati tidak mengalami pembiasan. Sehingga dengan mengukur pada panjang gelombang maksimum maka akan didapatkan analisis yang maksimum dan perubahan panjang gelombang yang minimum.

Analisis dengan spektrofotometer UV selalu melibatkan pembacaan absorban radiasi elektromagnetik oleh molekul atau radiasi elektromagnetik yang diteruskan (transmittan).

Kurva baku dibuat dari larutan baku kerja (*reference standard*) parasetamol yang diamati dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum yaitu 239 nm. Seri konsentrasi yang digunakan adalah 4,5 ; 6 ; 7,5 ; 9 dan 10,5 µg/ml. Diamati absorban dari masing-masing larutan seperti yang tertera pada tabel , kemudian dibuat kurva konsentrasi versus absorban. Apabila larutan diamati pada kuvet 1 cm, kadar lebih kurang 1 µg specimen per ml, sering menghasilkan serapan sebesar 0,2-0,8 didaerah UV atau cahaya tampak (Farmakope Indonesia edisi IV, 1995) sehingga pengukuran absorbansi dengan menggunakan trasmitan memiliki rentang yang paling baik antara 0,2-0,8 dimana dinyatakan dengan :

$$A = - \log T \dots\dots\dots(4)$$

Sedangkan kesalahan konsentrasi dinyatakan dengan :

$$\frac{\Delta C}{C} = \frac{0,4343}{\log T} \times \frac{\Delta T}{T} \dots\dots\dots(5)$$

Dari rumus diatas dapat diperhitungkan kesalahan pembacaan A atau T pada analisis metode Spektrofotometri UV, pembacaan A (0,2 - 0,8) atau %T (15 % - 65 %) akan memberikan persentasi kesalahan analisis yang dapat diterima (0,5 - 1 %) untuk $\Delta T = 1 \%$ (Mulja dan Suherman, 1995).

Tabel VI. Seri konsentrasi parasetamol dan absorbannya untuk kurva baku

Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan
4,500	0,310
6,000	0,405
7,500	0,503
9,000	0,597
10,500	0,689

Dari hasil perhitungan diperoleh persamaan garis kurva baku parasetamol $y = 0,063x + 0,026$, dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,9.

Uji disolusi terhadap tablet parasetamol produk generik dan paten dilakukan untuk mengetahui bioekivalensi secara *in vitro* pada saat akan kadaluwarsa. Prinsip disolusi ini sebenarnya adalah pengkorelasian laju pelarutan dengan laju penyerapan dan jumlah zat aktif yang terlarut dimana menggambarkan jumlah zat aktif yang terserap. Kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatas kecepatan (*rate limiting step*) sebelum obat berada dalam darah. Uji ini memberikan gambaran efektifitas sediaan obat karena sediaan padat setelah berada dalam saluran cerna, sebagai pembatas kecepatan ada dua kemungkinan yaitu bahan berkhasiat terlarut dan baru melewati membran saluran cerna.

Sejumlah faktor yang harus dipertimbangkan dalam uji disolusi ; pertama ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan ; kedua jumlah pengadukan dan sifat pengadukan; ketiga suhu media pelarut harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindarkan; dan keempat sifat media pelarutan. Uji disolusi pada penelitian ini menggunakan wadah yang mempunyai

alat bulat dengan kapasitas 1000 ml (volume disolusi 900 ml). Kapasita yang cukup besar ini untuk mengamati kemaknaan pelarutan bahan-bahan yang sukar larut dalam air. Model pengaduk yang digunakan adalah metode *paddle* dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Suhu media pelarut diatur pada 37 ± 0.5 °C, mengkondisikan pada suhu tubuh. Sebagai media pelarutan digunakan dapar fosfat karena ditubuh manusia terdapat sistem buffer campuran $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ dan HPO_4^{2-} . Pelarutan dilakukan pada pH tetap, merupakan cara yang paling sederhana dan paling banyak dilakukan. Media dapar fosfat yang digunakan adalah pH 5,8 . Dengan perkiraan harga $\text{pK}_a = 7,2$ dengan menggunakan persamaan Handerson-Hasselbach, dapat diperkirakan bahwa absorpsi oral (60-69 %) terjadi di duodenum (pH 5-6) yang merupakan peralihan antara cairan asam dan basa. Hal ini sesuai dengan teori “difusi non-ionik atau hipotesis pH partisi”

$$\text{PH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{C bentuk terionkan (I)}}{\text{C bentuk tak terionkan (NI)}} \dots\dots\dots(6)$$

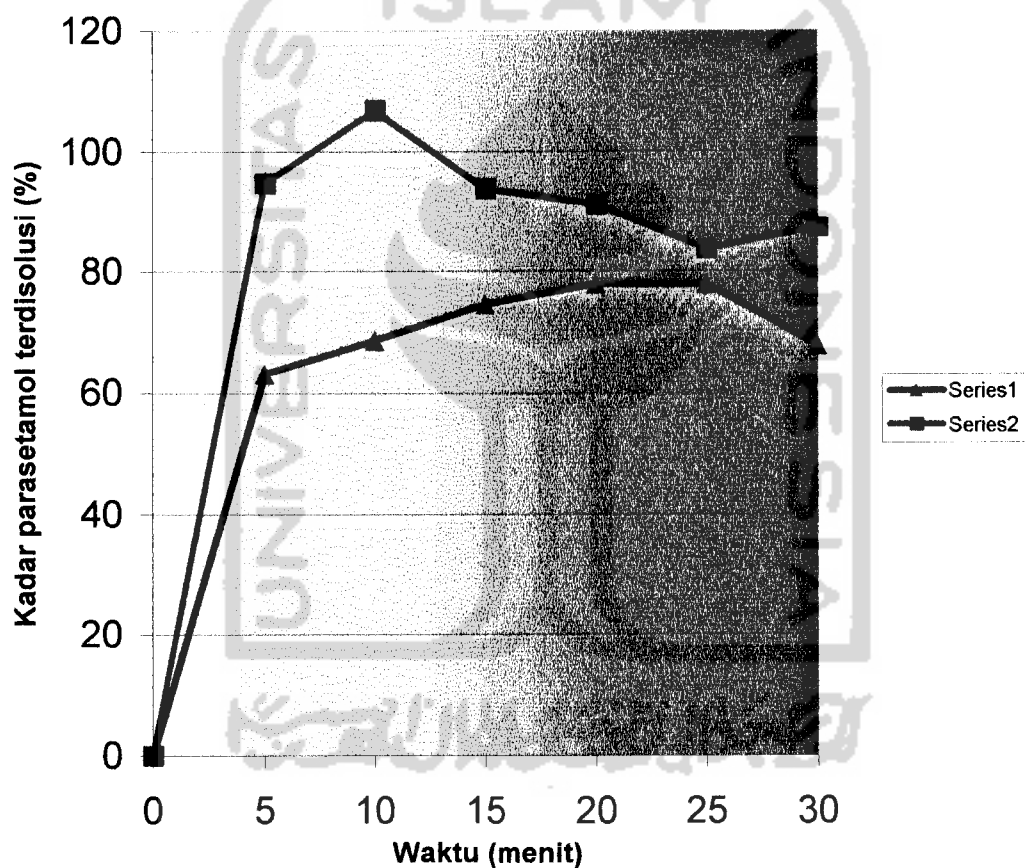
Penetapan kadar parasetamol terlarut dilakukan dengan mengukur sampel dari masing-masing waktu sampling pada spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum. Laju disolusi kedua produk tablet parasetamol dapat dilihat pada tabel berikut ini

Tabel VII. Rerata (\pm SD) parasetamol terdisolusi dari kedua produk tablet parasetamol selama 30 menit

	Waktu (menit)					
	5	10	15	20	25	30
Paten (%)	63,047 \pm 5,72	68,523 \pm 7,525	74,552 \pm 12,694	77,897 \pm 2,856	77,880 \pm 8,232	67,695 \pm 9,969
Generik (%)	94,700 \pm 5,963	106,763 \pm 11,244	93,804 \pm 4,484	91,207 \pm 2,336	83,7894 \pm ,202	87,269 \pm 6,002

Dari tabel tersebut terlihat bahwa terjadi variasi kadar antara kedua produk. Perbedaan dalam bioavailabilitas antara produk-produk obat dari zat terapeutik sama bisa jadi karena perbedaan preformulasi zat aktif, bahan tambahan dalam formulasi yang digunakan, metode dari pabrik pembuat yang digunakan, kerasnya prosedur kontrol kualitas dalam proses pembuatan, dan bahkan metode penanganan, pengemasan, dan penyimpanan (Ansel, 1989). Variabel-variabel yang dapat membantu perbedaan antar produk adalah banyak misalnya selama pembuatan tablet, bahan atau jumlah bahan yang berbeda dari komponen formulasi seperti pengisi, zat pendisintegrasi, pengikat, pelumas, zat warna, pemberi rasa, dan bahkan penyalut yang digunakan, ukuran kristal dari suatu komponen farmasi atau terapeutik bisa bervariasi antar formulasi. Tablet bisa bervariasi dalam bentuk, ukuran, dan kekerasan tergantung *punch* dan *die* yang dipilih untuk digunakan oleh pembuat tersebut dan tekanan kompresi yang digunakan dalam proses tersebut. Selama pengemasan, pengapalan, dan penyimpanan, integritas dari tablet tersebut bisa diubah oleh tumbukan fisik yang

kuat atau perubahan dalam kondisi kelembaban, temperatur, atau melalui interaksi dengan komponen-komponen wadah. Masing –masing faktor yang dicatat bisa mempunyai pengaruh terhadap laju disintegrasi (penghancuran) tablet, disolusi obat, dan akibatnya terhadap laju dan besarnya absorpsi obat (Ansel,1989).



Keterangan : Series 1 = Produk Paten
Series 2 = Produk Generik

Gambar 7. Profil Laju Disolusi Kedua Produk Parasetamol 500 mg/tablet pada Dapar Fosfat pH 5,8 suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Pada data produk tablet paten laju disolusi selama 30 menit hanya sekitar 67,695 %, hasil ini jauh dari yang disyaratkan yaitu sekitar 80 % dari jumlah yang tertera di etiket sedangkan untuk produk generik masih memenuhi syarat yang ditentukan dimana menghasilkan 87,269 %. Seperti yang telah dikatakan diatas bahwa proses fabrikasi dan pemasaran dapat menyebabkan perbedaan sifat laju pelepasan tablet apalagi pengujian ini dilakukan pada saat umur tablet sudah mulai habis sehingga kemungkinan terdekomposisinya zat aktif cukup besar, hal ini menjadikan kadar zat aktif tidak lagi sesuai di etiket. Hasil ini akan semakin membuktikan bahwa zat aktif telah terdekomposisi saat penetapan kadar didapatkan pengurangan zat aktif. Tetapi sebenarnya faktor utama dari perbedaan ini adalah proses fabrikasi, pengemasan dan formulasi tablet itu sendiri, pada produk paten yang di ujikan ternyata proses fabrikasi yang dilakukan tidak mampu mempertahankan laju disolusi sampai saat kadaluwarsa.

Pada hasil efisiensi Disolusi (ED30) selama 30 menit didapatkan produk paten memiliki ED30 sebesar 66,433 % dan produk generik sebesar 88,105 %, efisiensi disolusi menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pelarutan dalam waktu t terhadap luas daerah persegi empat yang membatasi ordinat 100 % dan absis t (Aiache, 1993), berikut data hasil ED 30 :

Tabel VIII. Efisiensi Disolusi selama 30 menit (ED30) dari kedua Produk

Replikasi	ED30 Produk Tablet dalam %	
	Paten	Generik
1	68,556	84,596
2	68,613	71,413
3	67,605	85,015
4	70,567	81,223
5	72,040	84,245
6	66,433	88,105
Mean	78,69	82,432
SD	9,80	5,31

Jadi waktu efisiensi disolusi ini menunjukkan seberapa besar keefektifan zat aktif terdisolusi pada waktu yang ditentukan, pada 30 menit ternyata produk paten yang di ujikan hanya memiliki efisiensi yang lebih kecil dari produk generik yang di ujikan, Hal ini berkaitan erat dengan % kadar terdisolusinya zat aktif tablet dimana pada perhitungan kadar terdisolusi juga di dapatkan produk generik memiliki kadar terdisolui yang lebih baik dari produk paten. Semakin besar efisiensi disolusi, mendekati 100 % maka semakin baik suatu produk tablet, dan akan semakin efektif dalam pengobatan. Bila yang menjadi tujuan adalah untuk memperoleh kadar yang tinggi di dalam darah, maka cepatnya obat dan tablet melarut biasanya menjadi sangat menentukan, karena itu laju larut dapat berhubungan langsung dengan efiaksi (kemanjuran) dari tablet dan perbedaan dbioavailabilitas dari berbagai formula. (Lachman, L., H.A., Kanig, J.L., 1994).

Faktor-faktor yang mempengaruhi efisien disolusi sebenarnya cukup banyak seperti saat penabletan, dimana jika luas kontak medium tidak teratur maka akan ada celah sehingga medium bisa masuk, dan akan memperbesar luas kontak mukanya, sehingga akan mempercepat pelarutan. Tekanan kompresi juga

berpengaruh, jika tekanan besar maka bentuk bahan akan berubah sehingga kecepatan pelarutan berbeda, bentuk kristal bahan juga sangat berpengaruh karena akan menjadikan perbedaan sifat fisika kimia, dan hal ini juga berpengaruh pada kecepatan pelarutan. Faktor faktor ini sangat mungkin terjadi antara kedua produk karena dibuat oleh pabrik yang berbeda.

Kemudian kedua produk ini di uji statistik menggunakan t paired, hasil yang didapatkan ternyata kedua produk berbeda bermakna artinya efisiensi disolusi antara produk paten yang di ujikan dengan produk gnerik yang diujiakan memiliki hasil efisiensi disolusi yang berbeda antara satu dengan yang lainnya.

C. Pemeriksaan Kadar Parasetamol

Penetapan kadar parasetamol sebenarnya bisa dilakukan dengan berbagai macam cara seperti dengan metode nitrimetri, kolorimetri atau dengan metode Kjeldahl. Penggunaan metode Spektrofotometri ini didasarkan bahwa parasetamoi mempunyai gugus yang mampu menyerap radiasi pada panjang gelombang 180 – 380 nm atau disebut dengan panjang gelombang Ultra violet. Prinsip penetapan kadar spektrofotometri ultra violet didasarkan pada gugus kromofor yang ada pada parasetamol dan dengan pelarut NaOH dapat dibaca pada kisaran panjang gelombang ultra violet.

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum dan *operating time*

Penetapan panjang gelombang makimal ini berhubungan dengan spesifitas senyawa itu sendiri, pada kisaran 180-380 nm akan didapatkan panjang gelombang maksimum, pajang gelombang ini menunjukkan spesifitas dari parasetamol itu sendiri. Dengan adanya gugus kromofor dimana merupakan gugus

aromatik, ikatan rangkap terkonjugasi dan di tambah lagi dengan adanya gugus auksokrom akan menggeser panjang gelombang yang lebih panjang. Apabila ada auksokrom yang terikat pada kromofor maka akan bergeser pada panjang gelombang yang lebih panjang (Fatah, 1982).

Setelah dilakukan penetapan panjang gelombang maksimum didapatkan panjang gelombang maksimum sebesar 239 nm untuk pelarut air. Pada penetapan *operating time* parasetamol menunjukkan absorbansi maksimum pada menit ke 30 setelah reaksi, jadi pembacaan parasetamol dapat dilakukan pada menit 30-60.

2. Pembuatan Kurva Baku

Hasil pembuatan kurva baku parasetamol disajikan dalam tabel berikut ini

:

Tabel IX. Hasil pembuatan kurva baku Penetapan Kadar

Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan	Keterangan
4,500	0,317	$r = 0,999$ $b = 0,0664$ $a = 0,0153$ $y = 0,0664x + 0,0153$
6,000	0,412	
7,500	0,510	
9,000	0,617	
10,500	0,713	

Dari tabel didapatkan *slope* sebesar 0,0664 dan *intercept* sebesar 0,0153 dengan harga koefisien korelasi 0.99 yang lebih besar dari r tabel ($\alpha = 5\%$) = 0,9 yang menunjukkan korelasi linier karena r hitung $>$ r tabel, dan persamaan kurva baku $y = 0,00664x + 0,0153$, yang selanjutnya digunakan untuk menghitung nilai kadar parasetamol dalam tablet.

3. Penetapan Kadar Zat Aktif Dalam Tablet

Hasil pemeriksaan kadar parasetamol disajikan dalam tabel berikut ini :

Tabel X. Data hasil uji kadar parasetamol

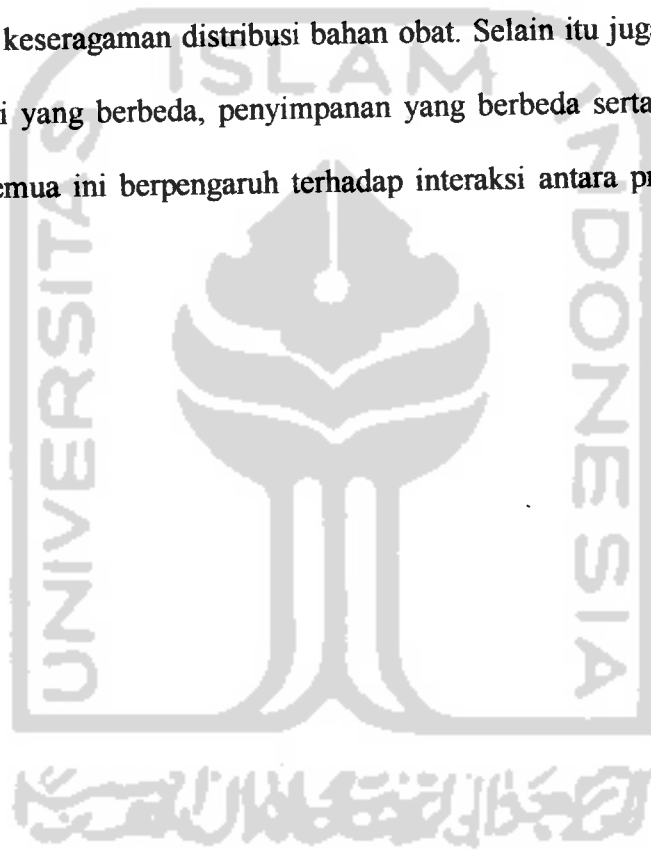
Jenis Produk	Parameter	Kadar Zat Aktif (mg)
Tablet paten	X	454,181
	SD	7,506
Tablet Generik	X	488,821
	SD	13,880

Hasil penetapan kadar parasetamol kedua produk menunjukkan adanya simpangan deviasi yang cukup besar yaitu 7,506 untuk produk paten dan 13,880 untuk produk generik, hal ini karena terjadi variasi kadar pada replikasi. Variasi terjadi karena tidak seragam distribusi bahan obat pada pencampuran serbuk/granulasi, pemisahan dari serbuk/granulasi selama berbagai proses pembuatan dan penyimpangan berat (Lachman dkk, 1974)

Pada produk paten didapatkan hasil rata rata kadar parasetamol sebesar 454,181 mg atau sekitar 90,836 %. Dalam Farmakope Indonesia edisi III, (1979) yaitu untuk tablet yang mengandung zat aktif dosis besar kandungan rata rata zat aktifnya tidak kurang dari 95 % dan tidak boleh lebih dari 105 % dari yang tertera pada etiket (Anonim, 1979).

Parasetamol 500 mg merupakan tablet dengan dosis besar, hasil penetapan kadar produk paten yang didapatkan ternyata dibawah harga yang disyaratkan, hal ini kemungkinan berhubungan erat dengan saat pengujian dimana produk yang di ujikan sudah mendekati waktu kadaluarsa sehingga zat aktif mulai mengalami

dekomposisi atau degradasi sehingga kadar tidak lagi memenuhi syarat yang ditetapkan. Untuk produk generik di dapatkan rata rata kadar 488,821 mg atau sekitar 97,754 %, hasil ini masih memenuhi syarat kadar zat aktif, perbedaan kadar kedua produk tablet yang diujikan juga bisa dimungkinkan karena perbedaan proses fabrikasi kedua produk seperti perbedaan pengempaan, proses pencampuran dan keseragaman distribusi bahan obat. Selain itu juga bisa karena proses transportasi yang berbeda, penyimpanan yang berbeda serta wadah yang berbeda karena semua ini berpengaruh terhadap interaksi antara produk dengan lingkungan.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Produk tablet paten yang diujikan memenuhi persyaratan uji sifat fisik kecuali pada uji kekerasan dan kerapuhan, sedangkan untuk tablet produk generik yang diujikan memenuhi persyaratan uji sifat fisik kecuali pada uji kekerasan.
2. Produk tablet paten yang diujikan ternyata tidak memenuhi persyaratan pelepasan (disolusi), serta tidak terpenuhinya kadar Zat aktif dalam tablet.
3. Pengujian statistik untuk membandingkan kedua produk tablet didapatkan tidak ada perbedaan yang nyata antara kedua produk yang diujikan kecuali pada waktu hancur tablet.

B. Saran

Disarankan penelitian selanjutnya pada tablet lainnya dengan sampel yang diperbanyak serta pengujian secara *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M., 1990, *Dissolution, Remington's Pharmaceutical Science*, 18th Edition, 481, Mack Publishing, Easton, Pennsylvania.
- Anief, Moh, 2000, *Ilmu Meracik Obat*, edisi VIII, 214-216, Gadjah Mada University Press: jogjakarta.
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, 6-8, 514 Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6-8, 514, 515.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, 107-108, 649, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh F. Ibrahim, Edisi IV, 246-247, 269, UIP, Jakarta.
- Fudholi, A., 1983, Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk, *Medika*, No. 7, Tahun 9, 586-593, Grafiti Medika Press, Jakarta.
- Gunsel, W.C., and Kanig, J.L., 1976, Tablet in Lachman, L., Lieberman, H.A, Kanig, J.L., (Eds), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2nd Edition, 293-329, Lea and Febiger, philadelphia.
- Mulja, H., dan Suherman, 1995, *Analisis Instrumental*, 26-39, Airlangga University Press: Surabaya.
- Parrott, E.L., 1971 *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutic*, 3nd ed., 73-86, Burger Publishing Company, Mineapolis.
- Sandell, E, 1982, *Pharmaceutics*, 2nd ed., 183-195, Swedish Pharmaceutics Press, Stockholm.
- Shargel, L., dan Yu, A. B. C., 1985, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi II, 96-100, 167-169, 181-189, Diterjemahkan oleh Fasich dan Siti Sjamsiah, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Sangraw, R.F., 1980, Compressed Tablets in Lachman, I., Lieberman, H.A (editor), *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*, Vol, I, 109-184, Marcel Dekker Inc., New York.

Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, 31-61 UII Press: Jogjakarta.

Syukri, Y, 2001, *Diktat Biofarmasetika II*,35-37,39-41, FMIPA Farmasi :
jogjakarta

Voight, R., 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh
Noerono, S., Edisi V, 201-222, UGM Press, Yogyakarta.





LAMPIRAN 1

Hasil Keseragaman Bobot Tablet Parasetamol Untuk Kedua Produk Yang
Diuji (gram)

No	Produk Tablet	
	Tablet Paten (g)	Tablet Generik (g)
1	0,590	0,605
2	0,617	0,599
3	0,615	0,601
4	0,599	0,603
5	0,577	0,602
6	0,607	0,604
7	0,585	0,598
8	0,628	0,607
9	0,635	0,594
10	0,626	0,605
11	0,614	0,612
12	0,587	0,606
13	0,586	0,614
14	0,617	0,605
15	0,587	0,606
16	0,622	0,600
17	0,607	0,602
18	0,596	0,615
19	0,605	0,608
20	0,605	0,607

LAMPIRAN 2

Hasil Uji Kekerasan Tablet Parasetamol Untuk Kedua Produk Yang Diujikan

No	Produk Tablet	
	Tablet Paten (g)	Tablet Generik (g)
1	11,9	10,05
2	13,2	11,32
3	9,7	11,05
4	12,2	9,99
5	12,78	8,30
6	11,6	11,38

UJI T-Test UNTUK KEKERASAN

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PATEN	11.9450	6	1.1207	.4575
	GENERIK	10.3483	6	1.1759	.4801

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 PATEN & GENE	6	-.349	.498

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 PATEN - GENE	1.5967	1.8861	.7700	-.3827	3.5760	2.074	5	.093

Hipotesis

Hipotesis untuk kasus ini :

Ho : Kedua produk adalah sama atau tidak ada perbedaan yang nyata

H1 : Kedua produk mempunyai perbedaan yang nyata

Pengambilan Keputusan

1. Jika probabilitas $> 0,05$ maka Ho diterima
2. Jika probabilitas $< 0,05$ maka Ho ditolak

Keputusan :

Probabilitas $0,93 > 0,05$, maka Ho diterima

LAMPIRAN 3

Hasil Uji Kerapuhan Tablet Parasetamol Untuk Kedua Produk Yang Diujikan

No	Produk Tablet					
	Produk Paten			Produk Generik		
1	M1	M2	Kerapuhan	M1	M2	Kerapuhan
2	12,074	12,056	0,149 %	10,246	10,119	1,239 %
3	11,857	11,430	3,60 %	12,108	12,094	0,115 %
4	12,074	11,876	1,639 %	12,108	12,092	0,132 %
5	12,056	12,039	0,141 %	12,101	12,092	0,074 %
6	11,915	11,897	0,151 %	12,131	12,089	0,346%
	12,057	11,409	5,335 %	12,694	12,685	0,070 %

UJI T-Test untuk KERAPUHAN

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 PATEN	1.83583	6	2.18869	.89353
1 GENERIK	.32933	6	.45719	.18665

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 PATEN & GENERIK	6	-.475	.341

Paired Samples Test

	Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower				Upper
Pair 1 PATEN - GEN	1.50650	2.43926	.99582	1.05334	4.06634	1.513	5	.191

Hipotesis

Hipotesis untuk kasus ini :

Ho : Kedua produk adalah sama atau tidak ada perbedaan yang nyata

H1 : Kedua produk mempunyai perbedaan yang nyata

Pengambilan Keputusan

1. Jika probabilitas > 0,05 maka Ho diterima
2. Jika probabilitas < 0,05 maka Ho ditolak

Keputusan :

Probabilitas 0,191 > 0,05, maka Ho diterima

LAMPIRAN 4

Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Parasetamol Untuk Kedua Produk Yang diujikan

No	Produk Tablet	
	Tablet Paten (detik)	Tablet Generik (detik)
1	7,56	1,55
2	8,53	1,71
3	5,98	1,62
4	6,78	1,81
5	3,46	1,61
6	5,90	1,70

Uji T-Test untuk waktu hancur

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PATEN	6.3717	6	1.7401	.7104
	GENERIK	1.6667	6	9.223E-02	3.765E-02

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PATEN & GENERIK	6	.223	.672

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	PATEN - GENERIK	4.7050	1.7219	.7029	2.8980	6.5120	6.893	5	.001

Hipotesis

Hipotesis untuk kasus ini :

Ho : Kedua produk adalah sama atau tidak ada perbedaan yang nyata
 H1 : Kedua produk mempunyai perbedaan yang nyata

Pengambilan Keputusan

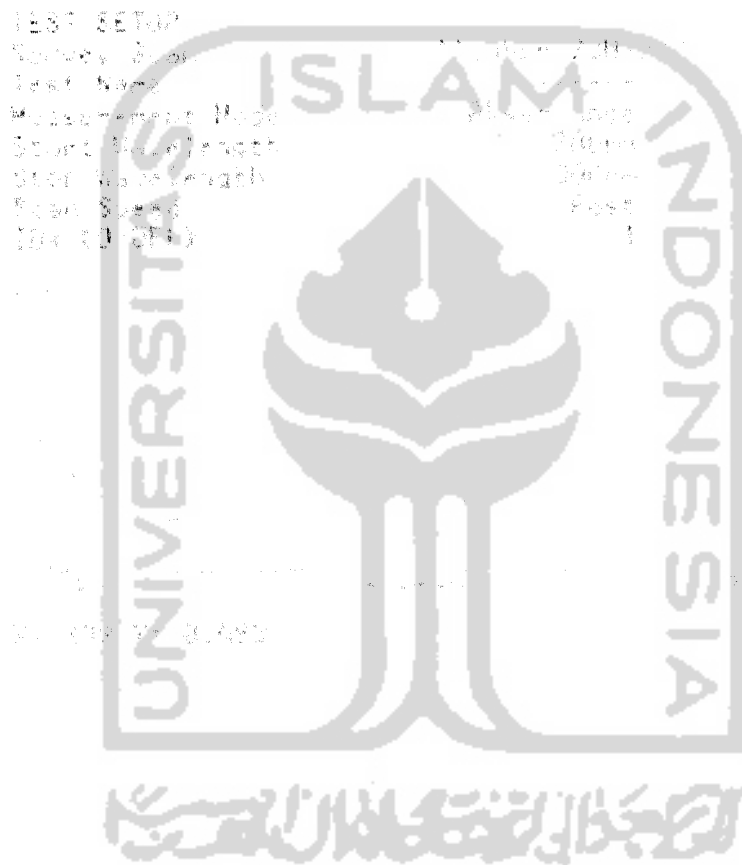
1. Jika probabilitas > 0,05 maka Ho diterima
2. Jika probabilitas < 0,05 maka Ho ditolak

Keputusan :

Probabilitas 0.01 < 0.05, maka H1 diterima

LAMPIRAN 5

Scanning Panjang Gelombang serapan Maksimum Sinar UV Parasetamol Dalam
Larutan Dapar Fosfaat pH 5,8



Scanning panjang gelombang serapan maksimum sinar UV parasetamol dalam
dapar fosfat pH 5,8

LAMPIRAN 6

Scanning Kurva Baku Parasetamol dalam Dapar Fosfat pH5,8

Uji Kurva Baku Parasetamol 1112a 20Mar03
 Test Name
 Date of Analysis Measured 20Mar03
 Method used 2025a
 Ref. to Standard Direction 01F
 Curve File 1112a

Curve File 1112a
 Slope 0.063
 Intercept 0.026
 Std Dev 0.002
 Corr Coeff 1.000

Std Error - Standard 1112a 20Mar03
 Test Name
 Date of Analysis Measured 20Mar03
 Method used 2025a
 Ref. to Standard Direction 01F
 Curve File 1112a

x y
 4,500 0,310
 6,000 0,405
 7,500 0,503
 9,000 0,597
 10,500 0,689

Curve File 1112a
 Slope 0.063
 Intercept 0.026
 Std Dev 0.002
 Corr Coeff 1.000

Curve File 1112a
 Slope 0.063
 Intercept 0.026
 Std Dev 0.002
 Corr Coeff 1.000

Kurva Baku Parasetamol

Kadar (µg/ml)	Serapan	Keterangan
4,500	0,310	$r = 1,000$ $b = 0,063$ $a = 0,026$ $y = 0,063x + 0,026$
6,000	0,405	
7,500	0,503	
9,000	0,597	
10,500	0,689	

LAMPIRAN 7

Serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20, 25, dan 30 pada uji disolusi kedua produk tablet parasetamol yang diujikan

Waktu (Menit)		Produk Paten		Produk generik	
		Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	a	0,520	50 x	0,733	50 x
	b	0,450	50 x	0,755	50 x
	c	0,524	50 x	0,651	50 x
	d	0,425	50 x	0,650	50 x
	e	0,455	50 x	0,655	50 x
	f	0,430	50 x	0,690	50 x
10	a	0,567	50 x	0,685	50 x
	b	0,524	50 x	0,914	50 x
	c	0,546	50 x	0,805	50 x
	d	0,539	50 x	0,684	50 x
	e	0,540	50 x	0,750	50 x
	f	0,570	50 x	0,780	50 x
15	a	0,775	50 x	0,721	50 x
	b	0,623	50 x	0,652	50 x
	c	0,555	50 x	0,648	50 x
	d	0,778	50 x	0,650	50 x
	e	0,656	50 x	0,680	50 x
	f	0,568	50 x	0,720	50 x
20	a	0,563	50 x	0,681	50 x
	b	0,544	50 x	0,664	50 x
	c	0,588	50 x	0,629	50 x
	d	0,570	50 x	0,670	50 x
	e	0,530	50 x	0,659	50 x
	f	0,580	50 x	0,664	50 x
25	a	0,566	50 x	0,558	50 x
	b	0,565	50 x	0,646	50 x
	c	0,495	50 x	0,616	50 x
	d	0,560	50 x	0,584	50 x
	e	0,670	50 x	0,620	50 x
	f	0,500	50 x	0,630	50 x

30	a	0,394	50 x	0,603	50 x
	b	0,568	50 x	0,601	50 x
	c	0,495	50 x	0,700	50 x
	d	0,400	50 x	0,602	50 x
	e	0,570	50 x	0,611	50 x
	f	0,490	50 x	0,685	50 x



LAMPIRAN 8

Contoh perhitungan kadar parasetamol terdisolusi hasil uji disolusi tablet parasetamol produk paten dan generik yang diujikan

Waktu (Menit)	A	Pengenceran	Kadar Parasetamol terdisolusi					
			mg/1000ml	mg/1000ml	mg/900ml	Faktor	Setelah	%
				x pengenceran		koreksi	koreksi	Terdisolusi
5	0,520	50 x	7,841	392,063	352,857	0	352,857	70,571
10	0,567	50 x	8,587	429,365	386,428	1,960	388,388	77,677
15	0,775	50 x	11,888	594,444	535	4,114	539,114	107,822
20	0,563	50 x	8,523	426,190	383,571	7,086	390,657	78,131
25	0,566	50 x	8,571	428,571	385,714	9,216	394,930	78,986
30	0,395	50 x	5,857	292,587	263,571	11,358	274,929	54,985

1. Kadar mg/900ml diperoleh dengan memasukkan serapan yang diperoleh pada persamaan garis lurus x 0,9 (karena kurva baku dalam mg/1000ml)
2. Pengambilan medium tiap selang waktu sebanyak 5 ml, lalu diganti dengan medium disolusi yang baaru dengan volume dan suhu yang sama, sehingga tiap pengambilan terjadi pengurangan konsenttrasi dalam medium disolusi. Agar konsentrasi dalam medium dapat dianggap tetap maka konsentrasi medium disolusi yang diambil tersebut dijadikan faktor koreksi . Faktor koreksi ini dijumlahkan dengan konsentrasi yang didapatkan pada pengukuran selanjutnya.

$$\text{Faktor koreksi pas menit ke } -10 = 5\text{ml}/900\text{ml} \times 352,857 = 1,960$$

3. Persentase parasetamol terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar parasetamol terdisolusi dengan kadar awal parasetamol
- Persentase parasetamol terdisolusi pada menit ke -5 adalah
- $$352,857/500 \times 100 \% = 70,571 \%$$



LAMPIRAN 9

Analisis Statistik Compare Means Paired Sample T Test terhadap ED30

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PATEN	68.96900	6	2.02848	.82813
	GENERIK	82.43283	6	5.82589	2.37841

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	PATEN & GENE	6	-.190	.718

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)	
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
				Lower	Upper				
Pair 1	PATEN - GEN	13.46383	6.52332	.66314	.30964	.61802	-5.056	5	.004

Hipotesis

Hipotesis untuk kasus ini :

Ho : Kedua produk adalah sama atau tidak berbeda yang nyata

H1 : Kedua produk mempunyai perbedaan yang nyata

Pengambilan Keputusan

1. Jika probabilitas $> 0,05$ maka Ho diterima
2. Jika probabilitas $< 0,05$ maka H1 diterima

Keputusan

Probabilitas $0,04 < 0,05$ maka H1 diterima

LAMPIRAN 10

Data Hasil Uji Penetapan Kadar Tablet Parasetamol

a. Penetapan Panjang Gelombang parasetamol Dalam Air

Panjang gelombang	absorbansi (A)
200	0,969
203	0,694
206	0,491
209	0,278
212	0,209
215	0,207
218	0,238
221	0,28
224	0,33
227	0,363
230	0,393
233	0,436
236	0,473
239	0,493
242	0,492
245	0,476
248	0,447
251	0,398
254	0,335
257	0,275
260	0,236
263	0,18
266	0,138
269	0,11
272	0,094
275	0,081
278	0,071
281	0,06
284	0,048
287	0,035
290	0,023
296	0,002
299	-0.007

LAMPIRAN 10 (LANJUTAN)

b. Penetapan Operating Time parasetamol dalam Air

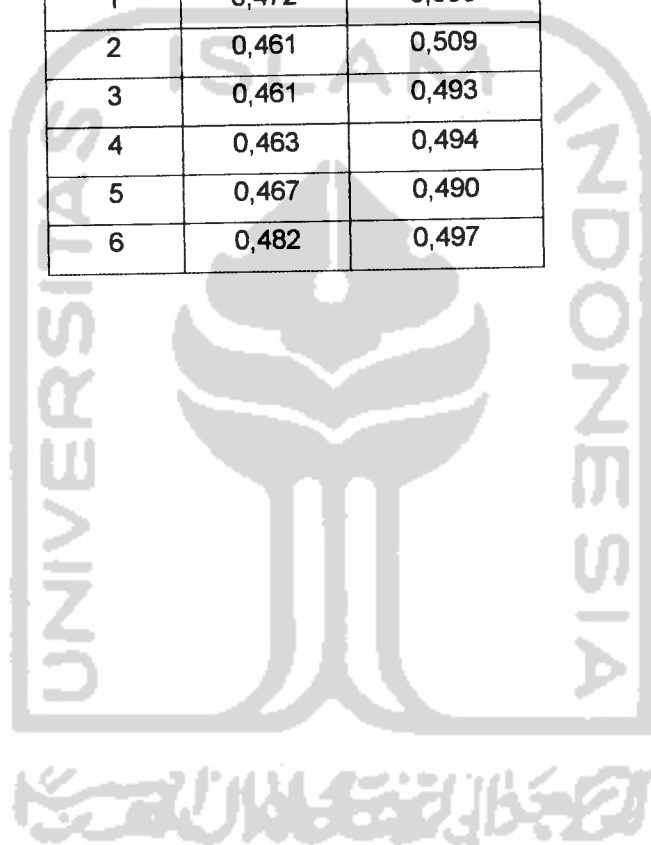
Waktu(menit)	Serapan (Y)
0	0,582
6	0,582
10	0,581
15	0,581
20	0,582
25	0,581
30	0,582
35	0,582
40	0,582
45	0,582
50	0,582
55	0,582
60	0,582

c. Kurva Baku ($\mu\text{g/ml}$)

Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan	Keterangan
4,500	0,317	$r = 0,999$ $b = 0,0664$ $a = 0,0153$ $y = 0,0664x + 0,0153$
6,000	0,412	
7,500	0,510	
9,000	0,617	
10,500	0,713	

LAMPIRAN 10 (LANJUTAN)**d. Penetapan Kadar Parasetamol**

No (Replikasi)	Produk Tablet (Serapan)	
	Tablet Paten	Tablet Generik
1	0,472	0,530
2	0,461	0,509
3	0,461	0,493
4	0,463	0,494
5	0,467	0,490
6	0,482	0,497



LAMPIRAN 11

Scanning Sertifikat Bahan Baku Pembanding Parasetamol



RHODIA WUXI PHARMACEUTICAL CO.,LTD.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

CUSTOMER: PT KONLMEX

PRODUCT NAME	PARACETAMOL (ACETAMINOFIEN)	GRADE	Powder
BATCH NO.	200207A1102	PACKAGING SIZE	50 KG/DRUM
BATCH ANALYSIS RECORD NO.	000891	UNIT QUANTITY	20 DRUM
MANUFACTURING DATE	2002.07.22	RETEST DATE	2006.07
TEST	SPECIFICATION	RESULTS	
1. MELTING RANGE	165°C--172°C	169.5-170.2°C	
2. WATER	≤0.5%	0.09%	
3. RESIDUE ON IGNITION	≤0.1%	0.01%	
4. CHLORIDES	≤0.01%	<0.003%	
5. SULFATE	≤0.02%	<0.015%	
6. SULFIDE	Must Comply With USP	Comply	
7. HEAVY METALS	≤0.001%	<0.001%	
8. FREE P-AMINOPHENOL	≤0.005%	<0.002%	
9. LIMIT OF P-CHLOROACETANILIDE	≤0.001%	<0.001%	
10. REACTIVELY CARBONIZABLE SUBSTANCES	Must Comply With USP	Comply	
11. ORGANIC VOLATILE IMPURITIES	Must Comply With USP	Compliance Guaranteed	
12. ASSAY	98.0-101.0%	100.26%	

CONCLUSION: IT COMPLETES WITH THE REQUIREMENTS OF THE USP26. WE ALSO GUARANTEE THE PRODUCT TO COMPLY WITH BP2001, BP2000 AND BP4.

QA MANAGER:

DATE: 2002.07.22

Xi Guang No. Xi Road, Wuxi, Jiangsu, China, 214136 中国江苏省无锡市广裕路8号 邮编: 214136
Tel: 86-510-3262268 Fax: 86-510-3262269 电话: 86-510-3262266 传真: 86-510-3262267

LXW 010008

SUNG BUNION

BOLIVIA BOLIVIA INCA BOLIVIA

Y8151 21-R-202