

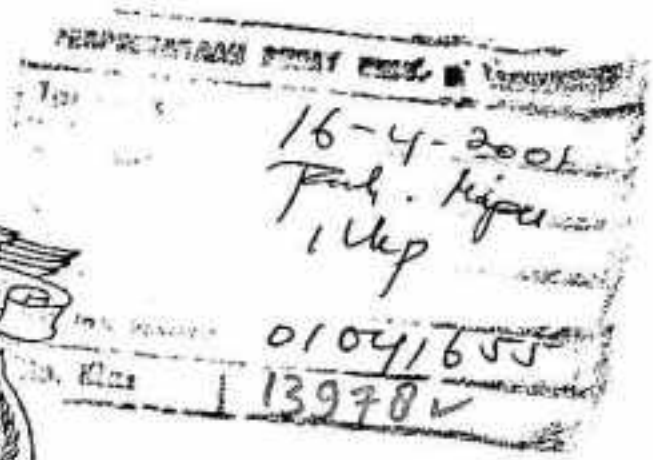


UJI KUALITAS DAN PROFIL DISOLUSI TABLET AMOKSISILIN GENERIK
YANG BEREDAR DI PASARAN

OLEH

FAHRUDDIN

93 03 071



FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

UJUNG PANDANG

1999

UJI KUALITAS DAN PROFIL DISOLUSI TABLET AMOKSISILIN GENERIK
YANG BEREDAR DI PASARAN

OLEH
FAHRUDDIN
93 03 071

Skripsi untuk melengkapi tugas dan
memenuhi syarat untuk memperoleh
gelar sarjana

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
UJUNG PANDANG
1999

SKRIPSI

OLEH

FAHRUDDIN

93 03 071



FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

UJUNG PANDANG

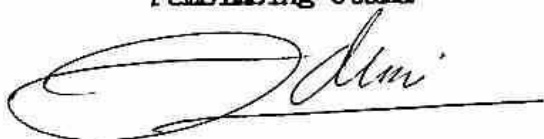
1899

ii

UJI KUALITAS DAN PROFIL DISOLUSI TABLET AMOKSISILIN GENERIK
YANG BEREDAR DI PASARAN

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama



Drs. H.M. IDRIS EFEENDI, S.U.
NIP. 130 288 857

Pembimbing Pertama



Dra. ALIYAH, M.S.
NIP . 131 630 988

Pada tanggal :

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penyusun panjatkan ke hadirat Allah *swt*, Tuhan Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, yang senantiasa mencurahkan berkah dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.

Melalui skripsi ini penulis mengucapkan terima kasih dan menyampaikan penghargaan kepada Bapak Drs.H.M.Idris Effendi, S.U. sebagai pembimbing utama dan Ibu Dra.Aliyah, M.S. sebagai pembimbing pertama, yang dengan tulus dan ikhlas telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis sampai skripsi ini selesai.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin
2. Ketua Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin
3. Ibu Dra.Aidar Ressang (almarhumah) dan Ibu Dra.Rahmawati Syukur, sebagai Penasehat Akademik
4. Kepala Laboratorium Farmasetika Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin
5. Bapak dan Ibu dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin

6. Seluruh staf karyawan Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin
7. Rekan-rekan mahasiswa Jurusan Farmasi, terutama buat mahasiswa angkatan 93

atas segala bantuan yang telah diberikan selama penulis aktif kuliah hingga selesainya tugas akhir ini.

Dengan penuh rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada Ayahanda H. Muhammad Junus dan Ibunda Hj. Bunga yang tercinta, serta kakak-kakakku yang tersayang, yang telah banyak memberikan dorongan moril dan bantuan materil sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.

Akhir kata, penulis mempersembahkan skripsi yang sederhana ini untuk melengkapi wacana pustaka tentang kefarmasian dan dapat memberi andil guna pengembangan ilmu farmasi di masa yang akan datang

Ujung Pandang, Agustus 1999

Penulis

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang uji kualitas dan profil disolusi tablet amoksisilin generik dan paten dengan tujuan untuk menentukan kualitas dan membandingkan profil disolusi tablet amoksisilin.

Selain dilakukan uji disolusi, juga dilakukan uji kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet untuk menentukan kualitas fisis tablet.

Uji disolusi dilakukan dalam media air pada suhu $37 \pm 0,5$ °C menggunakan pengaduk keranjang pada kecepatan putaran 100 putaran per menit. Pengambilan larutan dilakukan pada menit ke 30, 60, 90 dan ke 120. Kandungan amoksisilin ditentukan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 229 nm. Data yang diperoleh berupa jumlah zat terlarut diolah untuk memperoleh nilai tetapan laju disolusi (k), waktu paro ($t_{1/2}$), dan efisiensi disolusi ($\%ED$), kemudian dianalisis secara statistika dengan rancangan acak lengkap.

Hasil pengujian kekerasan, kerapuhan, waktu hancur maupun disolusi tablet menunjukkan bahwa semua produk generik dan paten memenuhi syarat tablet yang telah ditentukan. Profil disolusi tablet amoksisilin generik yang digambarkan oleh nilai tetapan laju disolusi (k), waktu paro ($t_{1/2}$), dan efisiensi disolusi ($\%ED$), menunjukkan bahwa tablet amoksisilin generik pabrik A berbeda tidak nyata dengan tablet amoksisilin paten pabrik D. Sebaliknya profil disolusi tablet amoksisilin generik pabrik C berbeda nyata dengan tablet amoksisilin

generik pabrik B berbeda tidak nyata dengan tablet amoksisilin paten pabrik D pada taraf signifikansi 5%. Adapun nilai \bar{X}_{ED} tablet amoksisilin generik pabrik B berbeda nyata dengan tablet amoksisilin paten pabrik D.

ABSTRACT

The study of tablet quality and dissolution profiles generic and patent amoxicilline tablets have been done. The purpose of this study is to determine quality of generic amoxicilline tablets than patent amoxicilline tablets.

The first step the study of dissolution test, the hardness, friability, and disintegration time test of tablets was conducted to determine physical quality of tablets.

Dissolution test into water medium were determined at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ with basket shaker at 100 rpm basket speed. Samples of solution were taken after 30, 60, 90, and 120 minutes. Amoxicilline dissolved was determined by spectrofotometer UV at 229 nm wave length. The datas of solute which has been obtained was then calculated to get dissolution rate constant (k), half life ($t_{1/2}$), and dissolution efficiency ($\%ED$) values, and then were statistically analyzed using completely randomized design.

The result of hardness, friability, disintegration time and dissolution test, showed that all of the generic and patent product the requirements of good manufacturing practise. Dissolution profiles was described by k , $t_{1/2}$, and $\%ED$ value of generic amoxicilline tablets from manufacturer A is not significant than patent amoxicilline tablets from manufacturer D. Inversely, dissolution profiles of generic amoxicilline tablets from manufacturer C is significant than patent amoxicilline tablets from manufacturer D. Where as dissolution

profiles of generic amoxicilline tablets from manufacturer B is not significant than patent amoxicilline tablets from manufacturer D at level significant of 0.05. %ED value of generic amoxicilline tablets from manufacturer B is significant than %ED of patent amoxicilline tablets from manufacturer D.

DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II POLA PENELITIAN	3
BAB III TINJAUAN PUSTAKA	5
III.1 Uraian umum obat generik	5
III.2 Uraian umum tablet	6
III.3 Uraian umum disolusi	9
A. Teori disolusi	9
B. Kondisi hilang	12
C. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi	13
1. Faktor teknologi	13
2. Faktor formulasi	14
3. Faktor fisikokimia obat	15
4. Faktor yang berhubungan dengan lingkungan uji disolusi	16
D. Kegunaan uji disolusi	17
III.4 Uraian umum amoksisilin	17
A. Nama kimia	17



B. Rumus bangun / rumus kimia	18
C. Sifat fisiko kimia	18
D. Spektrum dan mekanisme aksi	18
E. Efek samping	19
F. Resistensi	19
G. Indikasi	19
III.5 Uraian umum spektrofotometri	19
BAB IV PELAKSANAAN PENELITIAN	22
IV.1 Alat-alat yang digunakan	22
IV.2 Bahan-bahan yang digunakan	22
IV.3 Pengambilan sampel	23
IV.4 Uji sifat fisis tablet amoksisilin	23
A. Uji kekerasan tablet	23
B. Uji kerapuhan tablet	23
C. Uji waktu hancur tablet	24
IV.5 Uji disolusi tablet amoksisilin	24
IV.6 Penetapan kadar secara spektrofotometer UV	25
A. Penentuan panjang gelombang maksimum	25
B. Pembuatan kurva baku	25
C. Penetapan kadar larutan uji disolusi	25
IV.7 Pengolahan dan analisis data	25
A. Pengolahan data	25
B. Analisis data	26
BAB V HASIL PENELITIAN	27
BAB VI PEMBAHASAN HASIL	30
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	34

VII.1 Kesimpulan	34
VII.2 Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35

DAFTAR TABEL

Tabel

1	Hasil Uji Kekerasan Tablet Amoksisilin	38
2	Hasil Uji Kerapuhan Tablet Amoksisilin	39
3	Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Amoksisilin	40
4	Hasil Pengukuran Serapan Amoksisilin Trihidrat dalam Air pada Panjang Gelombang Maksimum (229 nm) untuk Membuat Kurva Baku	41
5	Hasil Pengukuran Serapan Tablet Amoksisilin yang Terdisolusi Tiap Satuan Waktu di Dalam Media Disolusi Air	42
6	Hasil Perhitungan Kadar (mg) Tablet Amoksisilin yang Terdisolusi Tiap Satuan Waktu	43
7	Hasil Perhitungan Persen Tablet Amoksisilin yang Terdisolusi Tiap Satuan Waktu	44
8	Hasil Perhitungan Tetapan Laju Disolusi (k) Tablet Amoksisilin	45
9	Hasil Perhitungan Waktu Paro ($t_{1/2}$) Tablet Amoksisilin	45
10	Hasil Perhitungan Persen Efisiensi Disolusi (%ED) Tablet Amoksisilin	46

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN

A	SKEMA KERJA	47
B	CONTOH PERHITUNGAN KADAR AMOKSISILIN YANG TERDISOLUSI TIAP SATUAN WAKTU MENGGUNAKAN PERSAMAAN KURVA BAKU	48
C	CONTOH PERHITUNGAN EFISIENSI DISOLUSI	49
D	HASIL PERHITUNGAN AMOKSISILIN YANG TERLARUT DAN TERSISA DARI TABLET AMOKSISILIN	51
E	ANALISIS STATISTIKA NILAI TETAPAN LAJU DISOLUSI (k) TABLET AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN MENGGUNAKAN RANCANGAN ACAK LENGKAP	55
F	ANALISIS STATISTIKA NILAI WAKTU PARO ($t_{1/2}$) TABLET AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN MENGGUNAKAN RANCANGAN ACAK LENGKAP	57
G	ANALISIS STATISTIKA NILAI EFISIENSI DISOLUSI (%ED) TABLET AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN MENGGUNAKAN RANCANGAN ACAK LENGKAP	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar

1	Alat disolusi (metode keranjang)	65
2	Spektrum serapan amoksisilin trihidrat baku	66
3	Kurva baku amoksisilin trihidrat	67
4	Kurva disolusi tablet amoksisilin generik dan paten dalam medium air	68
5	Kurva disolusi tablet amoksisilin generik dan paten dalam medium air	69

BAB I PENDAHULUAN

Peranan obat sangat penting dalam pembangunan di bidang kesehatan. Dalam GBHN diamanatkan bahwa penyediaan obat yang merata dengan harga terjangkau, perlu ditingkatkan. Oleh karena itu, pemerintah mengeluarkan peraturan No. 085/MENKES/PER/89 tanggal 28 Januari 1989 tentang penggunaan obat generik. Harga obat generik lebih murah dari obat paten (1).

Obat generik adalah obat yang beredar dengan nama resmi sesuai zat aktif yang dikandungnya dan dikemas secara sederhana. Sebaliknya obat paten memakai nama dagang dari pabrik yang memproduksinya, walaupun zat aktif yang dikandungnya sama. Untuk menarik konsumen, obat paten dikemas dan dipromosikan dengan berbagai cara yang mengakibatkan harga obat ini menjadi mahal. Oleh karena itu pemanfaatan obat generik akan meningkatkan keterjangkauan obat oleh masyarakat luas. Namun di sisi lain, masyarakat masih meragukan kualitas obat generik. Masyarakat cenderung menilai kualitas obat digambarkan dengan harga yang tinggi. Karena itu mereka menganggap obat yang mahal lebih baik dari obat yang murah (1). Permasalahan yang muncul yaitu apakah perbedaan harga jual antara obat generik dan obat paten tersebut mempengaruhi kualitas obat. Untuk membuktikan hal ini, perlu dilakukan pengujian kualitas terhadap kedua jenis produk tersebut, dengan hipotesis tidak ada perbedaan nyata antara kedua produk yang dianalisis.

Salah satu ukuran kualitas sediaan obat adalah disolusi, karena disolusi dapat menggambarkan kecepatan pelarutan obat, sedangkan pelarutan obat merupakan bagian penting sebelum absorpsi sistemik (2). Oleh sebab itu pada penelitian ini, pengujian kualitas obat selain dilakukan pengujian fisis juga dilakukan pengujian disolusi.

Amoksisilin adalah salah satu antibiotik dari golongan penisilin semi sintetik yang sukar larut dalam air. Amoksisilin mempunyai spektrum antibakteri serupa dengan ampisilin, stabil terhadap asam lambung dan tidak tahan terhadap beta-laktamase, tetapi penyerapan pada saluran cerna lebih baik dibanding ampisilin. Amoksisilin bersifat bakterisid dengan indeks terapeutik yang tinggi dan sering digunakan sebagai obat pilihan untuk pencegahan dan pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri tertentu, pada penderita yang tidak alergi (3).

Penelitian ini dimaksudkan untuk melakukan uji sifat fisis dan uji disolusi dari beberapa tablet amoksisilin generik dan paten yang beredar di pasaran, dengan tujuan untuk menentukan kualitas dan membandingkan profil disolusi tablet amoksisilin generik terhadap tablet amoksisilin paten.

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbang an berupa data ilmiah kepada masyarakat agar mengetahui informasi tentang kualitas obat generik, khususnya tablet amoksisilin.

BAB II

POLA PENELITIAN

II.1 Pengambilan Sampel

Sampel berupa tablet amoksisilin generik yang diproduksi oleh tiga pabrik yang berbeda dan satu tablet amoksisilin paten sebagai pembanding.

II.2 Penyediaan Alat dan Bahan

Alat dan bahan disiapkan sesuai dengan kebutuhan penelitian.

II.3 Uji Sifat Fisik Tablet Amoksisilin

II.3.1 Uji Kekerasan Tablet

Tablet amoksisilin diukur kekerasannya dengan menggunakan alat uji kekerasan.

II.3.2 Uji Kerapuhan Tablet

Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat uji kerapuhan.

II.3.3 Uji Waktu Hancur Tablet

Tablet amoksisilin diuji dengan menggunakan alat uji disintegrasi.

II.4 Uji Disolusi Tablet Amoksisilin

Tablet amoksisilin diuji disolusinya di dalam media disolusi pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ menggunakan pengaduk keranjang dengan kecepatan putaran 100 putaran per menit.

II.5 Penetapan Kadar Secara Spektrofotometer UV

II.5.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

II.5.2 Pembuatan Kurva Baku

II.5.3 Penetapan Kadar Amoksisilin Hasil Disolusi

II.6 Pengumpulan dan Analisis Data

Data hasil uji disolusi ditabulasi dan diolah untuk memperoleh nilai tetapan laju disolusi (k), waktu paro ($t_{1/2}$), dan efisiensi disolusi (%ED). Nilai ini dianalisis secara statistika menggunakan rancangan acak lengkap dan dilanjutkan dengan uji Duncan.

II.7 Pembahasan Hasil

Pembahasan berdasarkan data yang diperoleh dan hasil analisis data.

II.8 Pengambilan Kesimpulan

Dari pembahasan hasil dapat disimpulkan kualitas tablet amoksisilin generik.

BAB III

TINJAUAN PUSTAKA

III.1 Uraian Umum Obat Generik

Obat generik adalah obat dengan nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan INN (*International Non proprietary Names*) WHO untuk zat berkhasiat yang dikandungnya (1), sedangkan menurut peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.085/MENKES/PER/89, yang dimaksud dengan obat generik adalah obat dengan nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia untuk zat berkhasiat yang dikandungnya (5). Jadi obat generik hanya menggunakan nama yang sesuai dengan zat berkhasiat yang dikandungnya, walaupun diproduksi oleh pabrik yang berlainan. Obat ini dikemas secara sederhana sehingga masyarakat dapat memperoleh obat murah dengan efek pengobatan yang sama (1).

Pemerintah dalam hal ini Menteri Kesehatan telah men-canangkan berlakunya penulisan resep dan atau penggunaan obat generik di semua fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah yang dituangkan dalam peraturan Menteri Kesehatan No.085/MENKES/PER /89 tanggal 28 Januari 1989, serta kewajiban apotek swasta untuk menyediakan dan melayani obat generik (1).

Sebaliknya, yang dimaksud dengan obat paten adalah obat dengan nama dagang dan menggunakan nama yang merupakan milik produsen obat yang bersangkutan. Dalam hal ini obat paten

menggunakan nama dagang yang beraneka ragam tergantung dari pabrik yang memproduksi walaupun zat berkhasiat atau jenis obat yang terkandung di dalamnya sama. Untuk menarik pembeli, dibuat kemasan yang mewah dan tiap pabrik perlu mempromosikan produknya melalui berbagai cara yang mengakibatkan harga obat meningkat secara tidak rasional (1).

Harga obat paten jauh lebih mahal dari obat generik dan harga itu berkisar antara empat sampai lima kali terhadap obat generik. Karena itu pemanfaatan obat generik akan meningkatkan keterjangkauan obat oleh masyarakat luas (1).

III.2 Uraian Umum Tablet

Farmakope Indonesia edisi III (6) mendefinisikan tablet sebagai sediaan kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang dapat digunakan yaitu zat pengisi, zat pengembang, zat pelicin, zat pengikat, zat pembasah atau zat lain yang cocok.

Sedangkan definisi menurut *USP* dan *NF* (7) adalah bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan tambahan yang sesuai dan dapat berbeda dalam bentuk, ukuran, bobot, dan aspek lainnya tergantung pada jumlah bahan obat dan cara pemakaian tablet.

Tablet dibuat terutama dengan cara kompresi, menggunakan mesin yang mampu menekan bahan bentuk serbuk atau granul

dengan menggunakan berbagai bentuk dan ukuran *punch* dan *die*, sehingga diperoleh bentuk dan ukuran tablet yang berbeda (8).

Tablet kompresi harus memenuhi persyaratan fisis, antara lain : kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi tablet. Faktor-faktor ini harus diperhatikan selama proses produksi, baik produksi dalam satu *batch* maupun produksi dari satu *batch* ke *batch* yang lain, sehingga akan menjamin keseragaman yang bukan hanya penampakkannya saja tetapi juga efek terapinya (8,9).

1. Kerapuhan tablet

Ketahanan terhadap kehilangan bobot, menunjukkan tablet tersebut dapat bertahan terhadap goresan ringan atau kerusakan dalam penanganan, pengemasan dan pengapalan. Untuk itu perlu menentukan kerapuhan tablet dengan menggunakan suatu alat uji kerapuhan. Menurut *Lachman* (9), batas kerapuhan tablet yang diperbolehkan tidak lebih dari 0,8%.

2. Kekerasan tablet

Proses kompresi umumnya menggunakan tekanan, semakin besar tekanan semakin keras tablet yang dihasilkan. Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah tetapi juga cukup lunak untuk dapat hancur dan melarut dengan sempurna atau dapat segera dipatahkan untuk tablet yang perlu dibagi pemakaiannya (8,9).

Kekerasan tablet umumnya 4 sampai 8 kg. Untuk tablet isap dan pelepasan terkendali kekerasannya 10 sampai 20 kg

sedangkan tablet kunyah sekitar 3 kg (9).

3. Waktu hancur tablet

Agar komponen obat dapat tersedia untuk di absorpsi dalam saluran cerna, maka tablet harus dapat hancur terlebih dahulu dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh untuk melarut. Farmakope Indonesia edisi III (6) membatasi untuk tablet biasa waktu hancur tidak lebih dari 15 menit, sedangkan tablet bersalut gula tidak lebih dari 60 menit.

4. Disolusi tablet

Kelarutan obat sangat penting terutama sediaan obat dalam bentuk padat yang diberikan oral. Absorpsi obat akan terjadi jika zat aktif mencapai sistem sirkulasi dan proses ini ditentukan oleh disolusi obat. Jika disolusi zat aktif merupakan tahap penentu, laju disolusi mempercepat distribusi zat aktif dalam plasma (9).

Sediaan tablet memiliki keuntungan dan kerugian dibandingkan sediaan lain. Adapun keuntungan tablet adalah :

1. Bentuk sediaan utuh, sediaan oral terbaik untuk ketepatan ukuran, dan variabilitas kandungan yang paling rendah
2. Biaya pembuatan paling rendah
3. Bentuk sediaan oral yang paling ringan dan kompak
4. Bentuk sediaan oral yang paling mudah dan murah untuk dikemas serta dikirim
5. Pembuatan label produk paling mudah dan murah
6. Mudah ditelan

7. Dapat diproduksi secara besar-besaran
8. Memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik dan stabilitas mikrobiologik yang paling baik.

Sedangkan kerugian tablet adalah :

1. Beberapa obat tidak dapat dikompresi menjadi padat dan kompak, tergantung pada keadaan amorfnya, flokulasi atau rendahnya bobot jenis
2. Obat yang sukar dibasahi atau bentuk cairan sukar atau tidak mungkin diformulasi dalam bentuk tablet
3. Obat yang rasanya pahit, berbau atau obat yang peka terhadap oksigen dan kelembaban udara perlu.

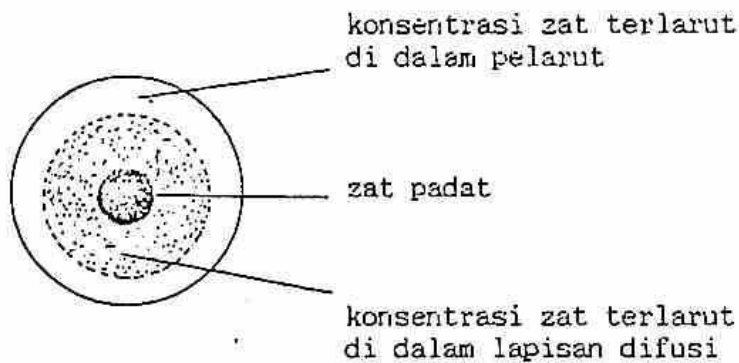
III.3 Uraian Umum Disolusi

A. Teori Disolusi

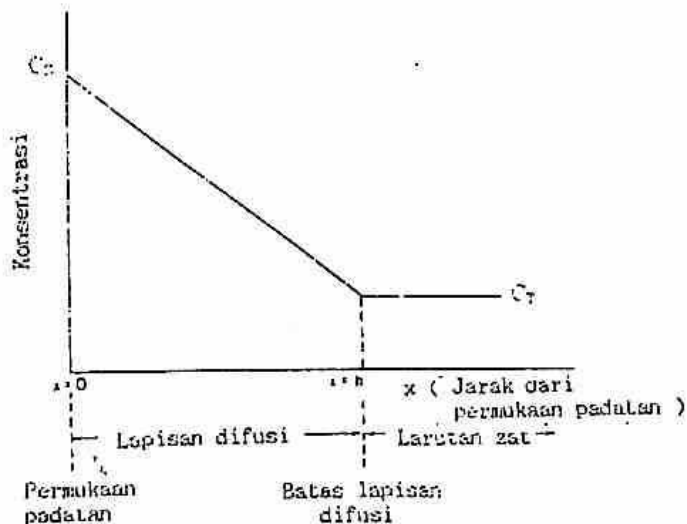
Disolusi adalah proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam media pelarut, sedangkan laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang dapat larut dalam waktu tertentu pada kondisi antar permukaan cair-padat, suhu dan komposisi media yang dibakukan (10). Tetapan laju disolusi merupakan suatu besaran yang menunjukkan jumlah bagian senyawa obat yang larut dalam media per satuan waktu. Uji disolusi yang diterapkan pada sediaan obat bertujuan untuk mengukur serta mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media pelarut yang diketahui volumenya pada waktu dan suhu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didisain untuk menguji parameter disolusi (11)

Tahap disolusi meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel yang dikenal sebagai lapisan difusi (*stagnant layer*). Kemudian obat yang terlarut dalam lapisan ini berdifusi ke dalam pelarut dari konsentrasi yang tinggi ke konsentrasi yang rendah (2).

Disolusi suatu partikel obat padat dalam suatu pelarut dapat digambarkan sebagai berikut :



Lapisan yang terbentuk pada permukaan zat padat, kadarnya sama dengan kelarutan zat padat tersebut. Sedangkan pada tempat yang menjauhi permukaan zat padat, kadarnya akan semakin menurun hingga suatu keadaan kadar yang tetap (10).



Daerah antara permukaan zat padat dengan lapisan difusi $x=0$ terjadi keseimbangan antara padatan obat dengan lapisan tersebut. Dari titik $x = 0$ hingga $x = h$ pada lapisan difusi menunjukkan garis lurus yang menurun, berarti zat terlarut menurun dengan gradien konsentrasi (10,12).

Dari hukum I *Fick*, pada keadaan tetap,

$$J = - D \frac{\delta C}{\delta x}$$

dimana J adalah aliran difusi, D adalah koefisien difusi dan $\delta C/\delta x$ merupakan gradien konsentrasi dengan tangen arah :

$$\text{tg } \alpha = \frac{(C_s - C_t)}{h}$$

Dari persamaan *Fick* dapat dijabarkan menjadi persamaan *Noyes-Whitney* yang merupakan persamaan laju disolusi (10), yaitu :

$$\frac{dW}{dt} = k.S (C_s - C_t)$$

dimana :

dW/dt = laju disolusi (mg/detik)

k = tetapan laju disolusi (cm/detik)

S = luas permukaan obat yang kontak dengan media disolusi (cm^2)

C_s = kadar obat dalam lapisan difusi (mg/ml)

C_t = kadar obat yang terlarut dalam media disolusi pada waktu tertentu (mg/ml)

B. Kondisi hilang

Istilah kondisi hilang (*sink condition*) berasal dari pembuktian secara farmakologis bahwa kadar obat pada kedua sisi lapisan epitel dinding saluran pencernaan mendekati kesetimbangan dalam waktu singkat dan saluran pencernaan berfungsi penghilang alami, yaitu obat diabsorpsi pada saat obat tersebut larut. Jadi dalam kondisi *in vivo*, tidak ada peningkatan kadar (13).

Selama uji disolusi, kondisi hilang merupakan salah satu parameter percobaan yang harus dikendalikan, yaitu dengan senantiasa menambah media disolusi yang sama setelah pencuplikan agar kadar zat terlarut tidak lebih dari 10-15% kelarutan maksimumnya, sehingga tidak ada perubahan kadar dalam lapisan (13).

Dengan $C_t \lll C_s$, maka persamaan menjadi:

$$dW/dt = K S (C_s)$$

penjabaran selanjutnya, akan diperoleh persamaan :

$$\ln \frac{W^\infty}{(W^\infty - W_t)} = k \cdot t$$

penjabaran berikutnya, diperoleh persamaan Wagner (14) :

$$\log (W^\infty - W_t) = \log W^\infty - \frac{k \cdot t}{2,303}$$



dimana :

W_t = jumlah obat yang larut pada waktu t (mg)

W^∞ = jumlah obat yang larut pada waktu tak terhingga (mg)

k = tetapan laju disolusi (1/detik)

t = waktu (detik)

C. Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi (10)

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi zat aktif dari sediaan tablet dibagi atas : faktor teknologi, faktor formulasi, faktor fisika kimia obat dan faktor yang berhubungan dengan lingkungan uji disolusi.

1. Faktor teknologi :

a. Gaya kompresi dan porositas

Gaya kompresi mempengaruhi kekerasan, porositas, dan waktu hancur. Gaya kompresi yang optimum dapat memperkeras tablet, namun memiliki porositas yang dapat mengabsorpsi media disolusi sehingga mempercepat pelepasan obat dari sediaan.

b. Jenis mesin tablet

Pada mesin rotasi, *punch* atas dan bawah sama-sama memberikan tekanan homogen pada massa cetak. Namun mesin alternatif, tidak memberikan gaya yang homogen pada massa, oleh sebab itu zona yang keras pada tablet ialah permukaan yang langsung dikempa *punch* atas.

c. Metode pabrikasi

Granulasi kering pada umumnya menunjukkan waktu hancur yang lebih cepat sehingga disolusi juga cepat. Sedangkan pada granulasi basah, butuh penanganan khusus untuk dapat mempengaruhi pelepasan dan laju disolusi zat aktif dari sediaannya.

2. Faktor formulasi

Laju disolusi berhubungan erat dengan bahan pe-nambah yang digunakan terutama jika kadar zat aktif kecil

a. Jumlah dan jenis bahan pengisi

Bahan pengisi yang bersifat adsorben dapat memperlambat laju disolusi zat aktif, sedangkan bahan pengisi yang bersifat hidrofил cenderung meningkatkan laju disolusi zat aktif yang bersifat hidrofob.

b. Jumlah dan jenis bahan pengikat

Tergantung dari sifat dan konsentrasinya, suatu bahan pengikat dapat mempengaruhi pelepasan zat aktif dari sediaan. Jika bahan pengikat digunakan dalam jumlah yang besar dapat memperlambat pecahnya tablet, sehingga laju disolusi juga lambat.

c. Jumlah dan jenis bahan penghancur

Bahan penghancur berfungsi mempercepat pecahnya tablet. Untuk bahan penghancur yang larut dalam air hendaknya tidak melewati konsentrasi optimumnya, karena dapat meningkatkan viskositas, sehingga laju

disolusi lambat.

d. Jumlah dan jenis bahan lubrikan

Pada umumnya lubrikan bersifat hidrofob yang dapat menghalangi pembasahan dan disolusi zat aktif. Penggunaan pada konsentrasi di atas optimum, menyebabkan penyalutan zat aktif menjadi hidrofob sehingga laju disolusi lambat.

3. Faktor fisiko kimia obat

a. Ukuran Partikel

Laju disolusi berbanding lurus dengan luas permukaan partikel. Semakin kecil ukuran partikel atau semakin luas permukaan partikel tersebut, maka laju disolusi semakin meningkat. Namun ukuran partikel tersebut tidak boleh di bawah batas ukuran tertentu yang dapat menimbulkan kesukaran pembasahan karena terjadinya muatan elektrostatis.

b. Polimorfisa

Polimorfisa adalah suatu fenomena dimana zat mempunyai bentuk kristal lebih dari satu, dengan sifat kimia sama tetapi sifat fisika berbeda. Kristal yang metastabil (amorf) lebih larut dalam air dibanding yang stabil (kristal), sehingga laju disolusinya cepat.

c. Bentuk asam/basa atau garam

Pada umumnya zat aktif bentuk garam lebih larut dalam air daripada bentuk asam atau basanya. Sifat ini akan mempengaruhi laju disolusi bila menggunakan media disolusi pada pH tertentu.

d. Kompleksasi

Zat kompleks biasanya lebih larut dari zat bebasnya. Meskipun sangat sedikit zat kompleks yang terabsorpsi dalam tubuh, kompleksasi akan menambah kecepatan disolusi zat aktif yang sedikit larut.

4. Faktor yang berhubungan dengan lingkungan uji disolusi

a. Kecepatan pengadukan

Kecepatan pengadukan berbanding lurus dengan laju disolusi. Kecepatan pengadukan mempengaruhi pula ketebalan lapisan difusi, sehingga makin cepat pengadukan, ketebalan difusi semakin kecil dan laju disolusi meningkat.

b. Sifat media disolusi

Sifat media disolusi memegang peranan penting, misalnya pH, suhu, viskositas, tegangan permukaan

- i) pH media; laju disolusi zat aktif asam lemah naik dengan naiknya pH yaitu $[H^+]$ bertambah kecil dan sebaliknya, laju disolusi zat aktif

- basa lemah akan menurun dengan naiknya pH.
- ii) Suhu; koefisien difusi akan meningkat dengan naiknya suhu sehingga mempercepat disolusi.
 - iii) Viskositas; laju disolusi berbanding terbalik dengan viskositas media. Makin besar viskositas media, makin kecil disolusi zat aktif.
 - iv) Tegangan permukaan; surfaktan dapat memperkecil tegangan antar muka padatan-cairan, sehingga mempercepat pembasahan dari zat aktif dan laju disolusi juga dipercepat.

D. Kegunaan uji disolusi (11)

Uji disolusi mempunyai beberapa kegunaan, yaitu :

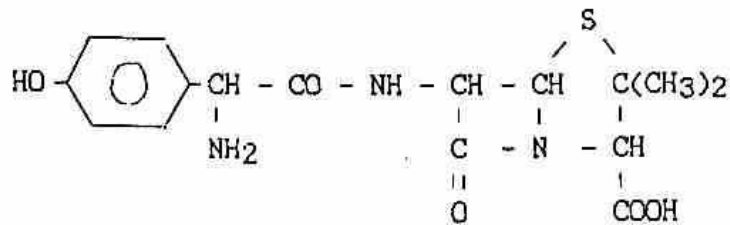
1. Mengontrol kualitas sediaan yang dilakukan dalam cara produksi obat yang baik.
2. Evaluasi keseragaman antar produk dari *batch* ke *batch*.
3. Pengembangan kualitas sediaan.
4. Meramalkan kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaan secara *in vivo*.

III.4 Uraian Umum Amoksisilin

A. Nama Kimia (15)

1. D (-) - α - amino - para hidroksi benzil penisilin
2. Asam (6R) - 6 [α -D - (4 -hidroksifenil) glisilamino] penisilinat

B. Rumus Bangun (15)



Rumus Kimia : $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

C. Sifat fisiko-kimia

Amoksisilin dalam larutan asam, mengandung tiga proton yang dapat terdisosiasi, yaitu pada gugus karboksil, gugus hidroksil aromatik, dan gugus α -amonium. Amoksisilin berupa serbuk kristal halus, putih atau hampir putih, dan rasa pahit. Kelembaban dan temperatur yang tinggi dapat mempengaruhi kestabilan. Satu gram larut dalam 370 ml air dan 1000 ml alkohol. Praktis tidak larut dalam kloroform, eter, dan pelarut minyak (16).

D. Spektrum dan mekanisme aksi

Amoksisilin merupakan senyawa penisilin semi sintetik dengan aktifitas antibakteri spektrum luas yang bersifat bakterisid. Aktifitasnya mirip ampisilin, efektif terhadap sebagian besar bakteri gram positif dan beberapa gram negatif yang patogen (3). Bakteri patogen yang sensitif terhadap amoksisilin adalah *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, *Pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenza*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*. Amoksisilin kurang efektif terhadap spesies *Shigella* dan bakteri penghasil

beta-laktamase (17).

E. Efek Samping

Pada pasien yang hipersensitif dapat terjadi reaksi alergi seperti urikaria, ruam kulit, pruritus, angioedema dan gangguan saluran cerna seperti diare, mual, muntah, glositis dan stomatitis (17,18).

F. Resistensi

Mikroba yang resisten terhadap amoksisilin adalah bakteri yang memproduksi penisilinase, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Clostridium* (17).

G. Indikasi

Amoksisilin efektif terhadap penyakit infeksi saluran pernafasan kronik dan akut, seperti pneumonia, faringitis (tidak untuk faringitis gonore), bronkitis dan laringitis; infeksi saluran cerna, seperti disentri basiler; infeksi saluran kemih, seperti gonore tidak terkomplikasi, uretris, sistitis, pielonefritis, dan infeksi lain, seperti septikemia, endokarditis (18).

III.5 Uraian Umum Spektrofotometri (21,22)

Analisis spektrofotometri merupakan suatu analisis instrumental yang membahas tentang interaksi atom atau molekul dengan radiasi elektromagnetik. Interaksi ini menghasilkan satu atau dua macam kejadian dari tiga macam kejadian yang mungkin yaitu hamburan (*scattering*), absorpsi (*absorption*) dan emisi (*emission*).

Pada spektrofotometer menggunakan cahaya monokromatis jika cahaya monokromatis dilewatkan melalui suatu larutan maka perbandingan intensitas sinar yang keluar (I) terhadap sinar yang masuk (I_0) disebut transmittan (T). Sedangkan harga negatif dari transmittan merupakan suatu serapan (A)

$$\frac{I}{I_0} = T$$

$$- \log T = \log \frac{I_0}{I} = A$$

Radiasi elektromagnetik yang dikenakan pada suatu molekul atau atom, sesuai dengan struktur molekul atau atom tersebut. Radiasi cahaya UV-Vis pada molekul atau atom akan menyebabkan terjadinya energi elektronik, sebagai akibat transisi antara dua tingkat energi elektron dari molekul atau atom. Sistem atau gugusan yang mengabsorpsi radiasi elektromagnetik UV-Vis disebut gugus kromofor. Hampir semua gugus kromofor merupakan ikatan kovalen yang tidak jenuh. Menurut hukum Lambert, absorban berbanding lurus dengan ketebalan lapisan yang disinari, dan menurut hukum Beer, yang berlaku hanya untuk cahaya monokromatik dan larutan sangat encer dimana absorban (A) dan konsentrasi (C) adalah proporsional. Sehingga hukum Lambert-Beer sebagai berikut

$$A = \sum c \cdot b$$

Absorban didefinisikan sebagai $-\log T$, sehingga

$$-\log T = \sum c \cdot b$$

Pelarut atau substituen lain dapat mempengaruhi pita absorpsi yaitu berpengaruh terhadap intensitas dan panjang gelombang. Hal-hal yang mempengaruhi intensitas dan panjang gelombang tersebut adalah :

1. Kromofor

Senyawa organik yang mempunyai struktur molekul dengan ikatan tidak jenuh lebih dari satu. Disebut senyawa yang terkonjugasi. Apabila ikatan tidak jenuh tersebut berselang-seling dengan ikatan tunggal.

2. Auksokrom

Gugus auksokrom adalah gugus fungsi yang mempunyai elektron non bonding, seperti $-OH$, $O-NH_2$ dan $-OCH_3$ yang mengabsorpsi radiasi UV jauh.

BAB IV
PELAKSANAAN PENELITIAN

IV.1 Alat-alat yang Digunakan :

1. Alat uji disolusi (Erweka DT)
2. Alat uji kekerasan
3. Alat uji kerapuhan (Erweka TAR)
4. Alat uji disintegrasi (Omron H3CR)
5. Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-240)
6. Pipet volume 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml
7. Timbangan analitik (Sartorius)
8. Labu tentukur 100ml (Pyrex)
9. *Stopwatch*
10. Gelas ukur 500 ml
11. Karet Pengisap (Assistent)
12. Kertas saring (Whatman)
13. Tangas air
14. Termometer
15. Sendok tanduk
16. Kertas timbang
17. Vial

IV.2 Bahan-bahan yang Digunakan :

1. Tablet amoksisilin 500 mg, generik dan paten
2. Air suling
3. Amoksisilin trihidrat p. a. (brataco chemika)

IV.3 Pengambilan Sampel

Sampel berupa tablet amoksisilin generik yang diproduksi oleh tiga pabrik yang berbeda dan satu tablet amoksisilin paten sebagai pembanding.

IV.4 Uji Sifat Fisik Tablet Amoksisilin

A. Uji Kekerasan Tablet (19)

Menggunakan alat uji kekerasan. Pengujian dilakukan terhadap 10 buah tablet, dengan cara sebuah tablet diletakkan diantara ruang penjepit kemudian dijepit dengan memutar alat penekan. Angka yang ditunjukkan oleh jarum penunjuk pada skala dinyatakan sebagai titik nol. Alat penekan diputar kembali sampai tablet retak atau pecah. Angka pada skala ini dicatat. Kekerasan tablet adalah selisih antara angka pada saat pecahnya tablet dengan angka yang dianggap sebagai titik nol.

B. Uji Kerapuhan Tablet (19)

Pengujian dilakukan terhadap 20 tablet dengan menggunakan alat uji kerapuhan, dengan cara 20 tablet dibersihkan dan ditimbang (W_1), kemudian dimasukkan ke dalam alat uji dan diputar dengan kecepatan putaran 25 putaran per menit selama 4 menit. Kemudian tablet dikeluarkan dari alat, dibersihkan dan ditimbang kembali (W_2).

Selanjutnya dihitung persen kerapuhannya dengan rumus

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



C. Uji Waktu Hancur Tablet (6)

Menggunakan alat uji disintegrasi, dengan cara sebagai berikut : 6 tablet masing-masing dimasukkan ke dalam tabung. Tabung dicelupkan ke dalam air suling bersuhu 36° - 38°C , volume diatur sedemikian rupa, sehingga pada kedudukan tabung tertinggi lempeng kasa tepat diatas permukaan air dan pada kedudukan terendah mulut tabung tepat di atas permukaan air. Kemudian keranjang diturunnaikkan secara teratur 30 kali per menit. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tertinggal di atas kasa.

IV.5 Uji Disolusi Tablet Amoksisilin (4)

Uji disolusi dilakukan terhadap masing-masing tablet amoksisilin menggunakan pengaduk keranjang dengan cara sebagai berikut : satu buah tablet yang akan diuji ditempatkan dalam keranjang, kemudian keranjang dicelupkan ke dalam labu yang berisi 900 ml air suling suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Keranjang diputar dengan kecepatan 100 putaran per menit. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke 30, 60, 90 dan ke 120, sebanyak 2 ml, kemudian masing-masing cuplikan diencerkan dengan air suling sampai 100 ml. Pada setiap pengambilan cuplikan, segera ditambahkan kembali air suling dengan volume dan suhu yang sama ke dalam labu disolusi untuk mengganti larutan yang diambil. Tablet amoksisilin memenuhi syarat apabila jumlah yang terdisolusi tidak kurang dari 80% selama 90 menit.

IV.6 Penetapan Kadar Secara Spektrofotometer UV

A. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Dibuat larutan amoksisilin dengan konsentrasi 10 bpj dalam air suling. Kemudian diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 200 - 300 nm, selanjutnya dibuat kurva antara serapan terhadap panjang gelombang.

B. Pembuatan Kurva Baku

Dibuat satu seri larutan amoksisilin dalam air suling dengan konsentrasi 5, 10, 15, 20, 25 bpj. Kemudian masing-masing konsentrasi diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum, selanjutnya dibuat kurva antara serapan terhadap konsentrasi.

C. Penetapan Kadar Larutan Uji Disolusi

Jumlah amoksisilin yang terdisolusi pada tiap satuan waktu tertentu diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dan kadarnya ditetapkan dengan bantuan kurva baku.

IV.7 Pengolahan dan Analisis Data (11)

A. Pengolahan Data

Data hasil uji disolusi ditabulasi dan dihitung untuk memperoleh nilai tetapan laju disolusi (k), waktu paro ($t_{1/2}$) dan efisiensi disolusi (%ED). Secara regresi nilai $-k/2,303$ merupakan koefisien arah dan persamaan garis lurus yang memenuhi persamaan *Wagner* :

$$\log (W^{\infty} - W_t) = \log W^{\infty} - \frac{k \cdot t}{2,303}$$

Dimana : W_t = jumlah obat yang larut pada waktu t (mg)
 W^∞ = jumlah obat yang larut pada waktu tak terhingga (mg)
 k = tetapan laju disolusi (1/detik)
 t = waktu (detik)

Sedangkan nilai waktu paro ($t_{1/2}$) diperoleh dari persamaan :

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$

Selanjutnya dari kurva yang terbentuk dapat dihitung efisiensi disolusinya (%ED) :

$$\%ED = \frac{\int_0^t Y \cdot dt}{Y_{100} \cdot t} \times 100 \%$$

B. Analisis Data

Nilai k , $t_{1/2}$, dan %ED yang diperoleh dianalisis secara statistika menggunakan rancangan acak lengkap, dan dilanjutkan dengan uji *Duncan*.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Hasil uji sifat fisis dan disolusi tablet amoksisilin generik dan paten adalah sebagai berikut :

V.1 Uji Sifat Fisis Tablet

A. Uji Kekerasan

Kekerasan rata-rata dari masing-masing tablet amoksisilin generik, dari pabrik A (G_A) = $6,35 \pm 0,47$ kg, dari pabrik B (G_B) = $5,80 \pm 0,48$ kg, dari pabrik C (G_C) = $6,50 \pm 0,53$ kg, dan tablet amoksisilin paten dari pabrik D (P_D) = $7,30 \pm 0,48$ kg. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

B. Uji Kerapuhan

Kerapuhan masing-masing tablet amoksisilin generik, $G_A = 0,22\%$, $G_B = 0,22\%$, $G_C = 0,14\%$, dan tablet amoksisilin paten $P_D = 0,16\%$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2.

C. Uji Waktu Hancur

Hasil uji rata-rata waktu hancur untuk masing-masing tablet amoksisilin generik, $G_A = 1'58''$, $G_B = 1'08''$, $G_C = 1'33''$, dan tablet amoksisilin paten $P_D = 3'03''$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 3.

V.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum amoksisilin dalam air suling diperoleh pada 229 nm. Hasil dapat dilihat pada Gambar 2.

V.3 Pembuatan Kurva Baku

Kurva baku amoksisilin memenuhi persamaan garis lurus :
 $Y = -0,025 + 0,02276 X$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4 dan Gambar 3.

V.4 Uji Disolusi Tablet

Persen rata-rata kadar amoksisilin yang terdisolusi meningkat pada setiap satuan waktu, dan pada menit ke 90, persen rata-rata amoksisilin yang terdisolusi untuk masing-masing tablet amoksisilin generik adalah $G_A = 89,53 \pm 2,41 \%$, $G_B = 85,43 \pm 5,10 \%$, $G_C = 84,90 \pm 4,16 \%$, dan tablet amoksisilin paten (PD) = $95,08 \pm 2,10 \%$. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 7 dan Gambar 4.

Tetapan laju disolusi (k) rata-rata untuk masing-masing tablet amoksisilin generik, $G_A = 0,02935 \pm 0,00375$ per menit, $G_B = 0,02682 \pm 0,00725$ per menit, $G_C = 0,02223 \pm 0,00241$ per menit, dan tablet amoksisilin paten (PD) = $0,03042 \pm 0,00187$ per menit. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 8.

Waktu paro ($t_{1/2}$) rata-rata masing-masing tablet amoksisilin generik, $G_A = 23,87 \pm 2,95$ menit, $G_B = 25,90 \pm 1,53$ menit, $G_C = 31,42 \pm 3,50$ menit, dan tablet amoksisilin paten

(P_D) = 22,84 ± 1,40 menit. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 9.

Efisiensi disolusi (%ED) rata-rata masing-masing tablet amoksisilin generik, G_A = 63,10 ± 3,40 %, G_B = 58,64 ± 0,29 %, G_C = 57,49 ± 2,13 %, P_D = 69,30 ± 5,51 %. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 10.

BAB VI

PEMBAHASAN HASIL

Hasil uji sifat fisis tablet yang meliputi uji kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet, ternyata tidak ada satu produk pun yang menyimpang dari nilai yang disyaratkan. Ini berarti produk tablet amoksisilin generik dan paten memenuhi persyaratan fisis tablet, sehingga baik tablet amoksisilin generik maupun paten memiliki kualitas fisis tablet yang baik. Dengan demikian produk tablet amoksisilin generik dan paten tersebut dapat dijamin memiliki daya tahan selama proses produksi, pengepakan dan pengapalan, bebas dari kerusakan seperti retak atau pecah-pecah (9).

Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa persen rata-rata kadar amoksisilin yang terdisolusi meningkat pada setiap satuan waktu (Tabel 7). Hal ini dapat pula dilihat dalam profil disolusi amoksisilin (Gambar 4). Kadar amoksisilin yang terdisolusi, meningkat secara nyata pada menit ke-30. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu antara lain faktor teknologi pembuatan tablet, seperti gaya kompresi yang optimum yang menyebabkan tablet memiliki porositas optimum, yaitu pori masih cukup besar untuk cairan berpenetrasi, tetapi harus cukup kecil agar zat disintegran mempercepat pelepasan obat dari sediaan dengan mekanisme pengembangan yang dapat menolak dinding pori (11). Selain faktor tersebut, juga kemungkinan disebabkan faktor formulasi dari tablet amoksisilin yang diuji, yaitu kemungkinan menggunakan bahan tambahan yang baik, sehingga

mempercepat waktu hancur tablet (Tabel 3).

Farmakope Indonesia Edisi IV (4) telah mensyaratkan bahwa dalam waktu 90 menit amoksisilin harus terdisolusi tidak kurang dari 80%. Syarat ini dipenuhi oleh masing-masing tablet amoksisilin generik, yaitu $G_A = 89,53\%$, $G_B = 85,43\%$, $G_C = 84,90\%$, dan tablet amoksisilin paten $P_D = 95,08\%$. Jadi tablet amoksisilin generik dapat menjamin ketersediaan obat dalam cairan tubuh.

Pada pengamatan profil disolusi amoksisilin, ternyata disolusi tablet amoksisilin generik G_A , G_B , G_C dan tablet amoksisilin paten P_D dalam media air memenuhi reaksi orde satu (dapat dilihat pada gambar 4 dan 5). Pada gambar 4 dimana sumbu datar menyatakan waktu (menit) dan sumbu tegak menyatakan kadar (%), memperlihatkan kurva berupa garis lengkung, ini berarti disolusi tidak mengikuti reaksi orde nol. Sedangkan kurva pada gambar 5, yang menyatakan hubungan waktu terhadap logaritma (log) kadar amoksisilin yang tersisa (%) terlihat kurva berupa garis lurus, hal ini berarti disolusi mengikuti orde satu, sehingga nilai tetapan laju disolusi amoksisilin (k) dapat diperoleh dari aplikasi persamaan Wagner.

Dari hasil pengolahan data nilai tetapan laju disolusi (k) dan waktu paro ($t_{1/2}$), setelah dianalisis secara statistika menggunakan rancangan acak lengkap, menunjukkan bahwa tetapan laju disolusi dan waktu paro dari tablet amoksisilin generik berbeda tidak nyata dengan tablet amoksisilin paten, yaitu dengan melihat nilai F hitung yang lebih kecil dari F tabel pada taraf signifikansi 1% (dapat dilihat pada Lampiran E dan Lampiran F). Jadi H_0 diterima.

Analisis selanjutnya menggunakan uji Duncan, memperlihatkan bahwa ada beda nyata nilai tetapan laju disolusi (k) dan waktu paro ($t_{1/2}$) antara tablet G_C dengan tablet P_D pada taraf signifikansi 5% (H_0 ditolak). Ini berarti tablet G_C memperlihatkan laju disolusi amoksisilin yang paling kecil dibanding dengan produk generik lainnya terhadap tablet P_D. Hal ini berarti pula bahwa tablet G_C membutuhkan waktu yang paling lama untuk terdisolusi menjadi setengah dari jumlah semula, dibanding dengan produk generik lainnya terhadap tablet P_D.

Dari hasil pengolahan data nilai efisiensi disolusi (%ED) setelah dianalisis secara statistika menggunakan rancangan acak lengkap menunjukkan bahwa nilai efisiensi disolusi amoksisilin dari tablet amoksisilin generik berbeda nyata dengan tablet amoksisilin paten, yaitu dengan melihat nilai F hitung yang lebih besar dari F tabel pada taraf signifikansi 5% (dapat dilihat pada Lampiran G). Jadi H_0 ditolak.

Analisis selanjutnya menggunakan uji Duncan, memperlihatkan bahwa ada beda tidak nyata nilai efisiensi disolusi (%ED) antara tablet G_A dengan tablet P_D pada taraf signifikansi 5% (H_0 diterima). Ini berarti tablet G_A memperlihatkan efisiensi disolusi amoksisilin yang paling besar dibanding dengan produk generik lainnya terhadap tablet P_D.

Dari hasil pengamatan profil disolusi amoksisilin menunjukkan bahwa profil disolusi tablet amoksisilin paten lebih baik dibanding dengan profil disolusi tablet amoksisilin generik.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan hasil dan analisis statistika maka dapat disimpulkan bahwa :
Kualitas tablet amoksisilin generik sama dengan kualitas tablet amoksisilin paten sehingga memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia.

VII.2 Saran

Untuk memperoleh data yang lebih lengkap dan akurat, disarankan untuk dilakukan uji *in vivo* atau bioavailabilitas dari tablet amoksisilin, agar hasilnya dapat dikorelasikan dengan hasil penelitian ini.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan hasil dan analisis statistika maka dapat disimpulkan bahwa kualitas tablet amoksisilin generik memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia Edisi IV (1995).

VII.2 Saran

Untuk memperoleh data yang lebih lengkap dan akurat, disarankan untuk dilakukan uji *in vivo* atau bioavailabilitas dari tablet amoksisilin, agar hasilnya dapat dikorelasikan dengan hasil penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siregar, C.J.P., (1990), " *Pengawasan Mutu Obat Generik Berlogo* " *Phyto Medica* , 1, (2), Jakarta, 142 - 146
2. Shargel, L., Yu, A.B.C., (1988), " *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan* ", Terjemahan oleh Fasich dan Siti Sjamsiah, Edisi Kedua, Airlangga University Press, Surabaya, 96
3. Siswandono, Seokardjo, B., (1995), " *Kinia Medisinal* ", Cetakan Pertama, Airlangga University Press, Surabaya, 240, 351, 364
4. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, (1995), " *Farmakope Indonesia*", Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 95, 1084-1085
5. Departaman Kesehatan Republik Indonesia, (1989), " *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Kewajiban Menuliskan Resep dan/atau Menggunakan Obat Generik di Semua Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah* ", XV, Departaman Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
6. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, (1979), " *Farmakope Indonesia*", Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 6-8
7. Martin, E.W., (1971), " *Dispensing of Medication* ", Edisi VII, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 772
8. Ansel, H.C., (1989), " *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* ", Terjemahan Ibrahim, F., Edisi IV, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 244 - 246

9. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (1976), " *Theory and Practice Industry Pharmacy*", Second Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 160-331
10. Abdou, M.H., (1989), " *Dissolution, Bioavailability and Bio-equivalence* ", Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 11-12, 53, 56, 58-59, 62, 66, 73, 84, 88, 145-146, 151, 153, 161, 166, 269
11. Wattimena, J.R. dan Siregar, C.J.P., (1986), " *Beberapa Aspek Pokok Pengujian Mutu Perbekalan Farmasi* ", PT. Intergrafika, Bandung, 2-31
12. Leeson, L.J., Carstensen, J.T., (1974), " *Dissolution Technology*" The Industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy of Pharmaceutical Science, Washington D.C., 2, 4
13. Gennaro A.R., (1990), " *Remington's Pharmaceuticals Sciences* ", 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton , Pennsylvania, 589, 594, 1451
14. Wagner, J.G., Pernarowski, M., (1971), " *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics* ", First Edition, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 115-120
15. Budavari, S., et al., (1994), " *The Merck Index; An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals* ", 8nd Edition, Published by Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA, 610
16. Connors, K.A., Amidon, G.L., Stella, V.J., (1986), " *Chemical Stability of Pharmaceutical*", John Willey and Sons, New York, 182

17. AMA Departement of Drugs, (1977), "*AMA Drug Evaluations*", Third Edition, Publishing Sciences Group Inc., Littleton, Massachusets 703
18. Ganiswara, S., (1995), "*Farmakologi dan Terapi*", Edisi Keempat Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 647 .
19. Parrott, E.L., Saski, W., (1977), "*Experimental Pharmaceutical Technology*", Fourth Edition, Burgess Publishing Company, Minneapolis, 68 -71
20. Moffat, A.C., (1986), "*Clarke's Isolation and Identification of Drugs*", Second Edition, The Pharmaceutical Press, London, 348
21. Mulja, M., Syahrani, A., (1990), "*Aplikasi Analisis Spektrofotometri UV-Vis*", Surabaya, 1-35
22. Ewing, G.W, (1976), "*Instrumental Methods of Chemical Analysis*" 4th ed., International Students, MC Graw Hill, New York, 34 - 35
23. Effendi, M.I., (1985), "*Kombinasi PVP Selak Sebagai Pengatur Pelepasan Zat Aktif Parasetamol Dalam Bentuk Granul dan Dispersi Padat*", Tesis Sarjana Utama Ilmu Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, 18

Tabel 1
 Hasil Uji Kekerasan Tablet Amoksisilin

Pengukuran	Kekerasan tablet (kg)			
	GA	GB	GC	PD
1	7	5,5	7	8
2	6	6	6	8
3	7	6	6	7
4	6	5	7	8
5	6,5	6	7	7
6	6	6	6	7
7	6	6	7	7
8	7	6	7	7
9	6	6,5	6	7
10	6	5	6	7
Kekerasan rata-rata	6,35 ± 0,47	5,80 ± 0,48	6,50 ± 0,53	7,30 ± 0,48
Syarat : 4 - 8 kg	+	+	+	+

Keterangan: GA = Tablet amoksisilin generik dari pabrik A

No. *batch* : 807092, kadaluarsa : 10-2002

GB = Tablet amoksisilin generik dari pabrik B

No. *batch* : C10666J, kadaluarsa : Okt 2002

GC = Tablet amoksisilin generik dari pabrik C

No. *batch* : 14 BX 150, kadaluarsa : Okt 2002

PD = Tablet amoksisilin paten dari pabrik D

No. *batch* : 8B 8841, kadaluarsa : Okt 2002

(+) = Memenuhi syarat

Tabel 2
 Hasil Uji Kerapuhan Tablet Amoksisilin

Tablet	Bobot 20 tablet (g)		Kerapuhan (%)	Syarat < 0,8%
	Sebelum uji	Setelah uji		
GA	14,0458	14,0156	0,22	+
GB	13,1932	13,1639	0,22	+
GC	13,9588	13,9392	0,14	+
PD	12,4809	12,4603	0,16	+

Keterangan : GA = Tablet amoksisilin generik dari pabrik A
 No. *batch* : 807092, kadaluarsa : 10-2002
 GB = Tablet amoksisilin generik dari pabrik B
 No. *batch* : C10666J, kadaluarsa : Okt 2002
 GC = Tablet amoksisilin generik dari pabrik C
 No. *batch* : 14 BX 150, kadaluarsa : Okt 2002
 PD = Tablet amoksisilin paten dari pabrik D
 No. *batch* : 8B 8841, kadaluarsa : Okt 2002
 (+) = Memenuhi syarat

Tabel 3

Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Amoksisilin

Pengukuran	Waktu hancur tablet			
	GA	GB	GC	PD
1	1'42''	1'03''	1'18''	2'32''
2	1'45''	1'02''	1'15''	3'30''
3	2'06''	1'01''	1'13''	2'51''
4	2'02''	1'04''	1'16''	3'07''
5	1'58''	1'34''	1'35''	3'04''
6	2'14''	1'07''	1'20''	3'05''
Rata-rata Syarat : < 15 menit	1'58'' +	1'08'' +	1'20'' +	3'02'' +

Keterangan : GA = Tablet amoksisilin generik dari pabrik A

No. *batch* : 807092, kadaluarsa : 10-2002

GB = Tablet amoksisilin generik dari pabrik B

No. *batch* : C10666J, kadaluarsa : Okt 2002

GC = Tablet amoksisilin generik dari pabrik C

No. *batch* : 14 BX 150, kadaluarsa : Okt 2002

PD = Tablet amoksisilin paten dari pabrik D

No. *batch* : 8B 8841, kadaluarsa : Okt 2002

(+)= Memenuhi syarat

Tabel 4

Hasil Pengukuran Serapan Amoksisilin Trihidrat Dalam Air
pada Panjang Gelombang Maksimum (229 nm)
untuk Membuat Kurva Baku

Konsentrasi larutan amoksisilin baku (bpj)	Serapan (A)
5	0,089
10	0,202
15	0,317
20	0,430
25	0,544

Keterangan : Persamaan garis regresi untuk kurva baku (gambar 3)
adalah $Y = -0,025 + 0,02276 X$ dengan koefisien korelasi
(r) = 0,999996911

Tabel 5

Hasil Pengukuran Serapan Tablet Amoksisilin yang Terdisolusi
Tiap Satuan Waktu di Dalam Media Disolusi Air

Tablet	Menit	Serapan		
		1	2	3
GA	0	0	0	0
	30	0,114	0,148	0,141
	60	0,188	0,153	0,202
	90	0,194	0,204	0,205
	120	0,218	0,220	0,224
GB	0	0	0	0
	30	0,118	0,130	0,136
	60	0,169	0,152	0,155
	90	0,187	0,205	0,180
	120	0,218	0,220	0,221
GC	0	0	0	0
	30	0,110	0,127	0,129
	60	0,182	0,143	0,145
	90	0,200	0,189	0,179
	120	0,214	0,206	0,213
PD	0	0	0	0
	30	0,120	0,156	0,198
	60	0,204	0,185	0,203
	90	0,217	0,209	0,219
	120	0,221	0,222	0,220

Keterangan : GA = Tablet amoksisilin generik dari pabrik A

No. *batch* : 807092, kadaluarsa : 10-2002

GB = Tablet amoksisilin generik dari pabrik B

No. *batch* : C10666J, kadaluarsa : Okt 2002

GC = Tablet amoksisilin generik dari pabrik C

No. *batch* : 14 BX 150, kadaluarsa : Okt 2002

PD = Tablet amoksisilin paten dari pabrik D

No. *batch* : 8B 8841, kadaluarsa : Okt 2002

Tabel 6

Hasil Perhitungan Kadar (mg) Tablet Amoksisilin yang Terdisolusi Tiap Satuan Waktu

Tablet	Menit	Kadar amoksisilin yang terdisolusi (mg)			
		1	2	3	Rata-rata
GA	0	0	0	0	0
	30	274,82	342,05	328,21	315,03 ± 35,50
	60	421,44	352,31	449,18	407,64 ± 49,89
	90	433,77	453,54	455,61	447,64 ± 12,06
	120	481,70	485,68	493,68	487,02 ± 6,10
GB	0	0	0	0	0
	30	282,73	306,46	318,32	302,50 ± 18,12
	60	383,88	350,30	356,24	363,47 ± 17,92
	90	419,90	455,47	406,06	427,14 ± 25,49
	120	481,65	485,64	487,58	484,96 ± 3,02
GC	0	0	0	0	0
	30	266,92	300,53	304,48	290,64 ± 20,64
	60	409,57	332,50	336,45	359,51 ± 43,40
	90	445,61	423,81	404,05	424,49 ± 20,79
	120	473,78	457,90	471,72	467,80 ± 8,64
PD	0	0	0	0	0
	30	286,69	357,86	440,90	361,82 ± 77,18
	60	453,09	415,60	451,28	439,99 ± 21,14
	90	479,29	463,51	483,42	475,41 ± 10,51
	120	487,73	489,73	485,93	487,80 ± 1,90

Keterangan : GA = Tablet amoksisilin generik dari pabrik A

No. batch : 807092, kadaluarsa : 10-2002

GB = Tablet amoksisilin generik dari pabrik B

No. batch : C10666J, kadaluarsa : Okt 2002

GC = Tablet amoksisilin generik dari pabrik C

No. batch : 14 BX 150, kadaluarsa : Okt 2002

PD = Tablet amoksisilin paten dari pabrik D

No. batch : 8B 8841, kadaluarsa : Okt 2002

1-3= Replikasi



Tabel 7

Hasil Perhitungan Persen Tablet Amoksisilin yang Terdisolusi Tiap Satuan Waktu

Tablet	Menit	Persen amoksisilin yang terdisolusi				Syarat >80% selama 90'
		1	2	3	Rata-rata	
GA	0	0	0	0	0	+
	30	54,96	68,41	65,64	63,00 ± 7,10	
	60	84,29	70,46	89,84	81,53 ± 9,98	
	90	86,75	90,71	91,12	89,53 ± 2,41	
	120	96,34	97,14	98,74	97,41 ± 1,22	
GB	0	0	0	0	0	+
	30	56,55	61,29	63,66	60,50 ± 3,62	
	60	76,78	70,06	71,25	72,70 ± 3,58	
	90	83,98	91,10	81,21	85,43 ± 5,10	
	120	96,33	97,13	97,52	96,99 ± 0,61	
GC	0	0	0	0	0	+
	30	53,38	60,10	60,90	58,13 ± 4,13	
	60	81,91	66,50	67,29	71,90 ± 8,68	
	90	89,12	84,76	80,81	84,90 ± 4,16	
	120	94,72	91,58	94,32	93,56 ± 1,71	
PD	0	0	0	0	0	+
	30	57,34	71,57	88,18	72,36 ± 17,26	
	60	90,62	83,12	90,26	88,00 ± 4,23	
	90	95,86	92,70	96,68	95,08 ± 2,10	
	120	97,55	97,95	97,19	97,56 ± 0,38	

Keterangan : GA = Tablet amoksisilin generik dari pabrik A

No. batch : 807092, kadaluarsa : 10-2002

GB = Tablet amoksisilin generik dari pabrik B

No. batch : C10666J, kadaluarsa : Okt 2002

GC = Tablet amoksisilin generik dari pabrik C

No. batch : 14 BX 150, kadaluarsa : Okt 2002

PD = Tablet amoksisilin paten dari pabrik D

No. batch : 8B 8841, kadaluarsa : Okt 2002

1-3= Replikasi

(+)= Memenuhi syarat

Tabel 8
 Hasil Perhitungan Tetapan Laju Disolusi (k)
 Tablet Amoksisilin

Tablet	Tetapan laju disolusi (k) (per menit)			
	1	2	3	Rata-rata
GA	0,02605	0,02854	0,03342	0,02934 ± 0,00375
GB	0,02528	0,02846	0,02672	0,02682 ± 0,00725
GC	0,02445	0,01967	0,02257	0,02223 ± 0,00241
PD	0,03235	0,03029	0,02862	0,03042 ± 0,00187

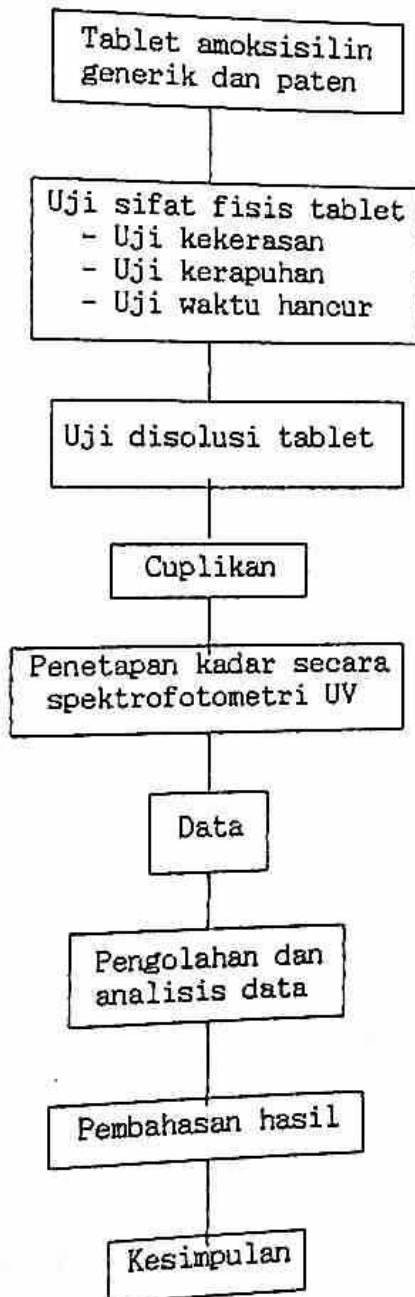
Tabel 9
 Hasil Perhitungan Waktu Paro ($t_{1/2}$)
 Tablet Amoksisilin

Tablet	Waktu Paro ($t_{1/2}$) (menit)			
	1	2	3	Rata-rata
GA	26,60	24,28	20,74	23,87 ± 2,95
GB	27,41	24,35	25,94	25,90 ± 2,02
GC	28,34	35,23	30,70	31,42 ± 3,50
PD	21,42	22,88	24,21	22,84 ± 1,40

Tabel 10
 Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi (%ED)
 Tablet Amoksisilin

Tablet	Efisiensi disolusi (%ED)			
	1	2	3	Rata-rata
GA	60,88	61,41	67,01	63,10 ± 3,40
GB	58,44	58,97	58,50	58,64 ± 0,29
GC	59,95	56,33	56,20	57,49 ± 2,13
PD	65,30	67,01	75,59	69,30 ± 5,51

LAMPIRAN A
SKEMA KERJA



LAMPIRAN B

CONTOH PERHITUNGAN KADAR AMOKSISILIN YANG TERDISOLUSI TIAP SATUAN WAKTU MENGGUNAKAN PERSAMAAN KURVA BAKU

Untuk disolusi zat aktif amoksisilin (GA1) pada menit ke 30, nilai serapan = 0,114. Persamaan garis lurusnya adalah : $Y = a + bX$

$$\text{Sehingga : } X = \frac{Y - a}{b}$$

dimana : X = konsentrasi

Y = serapan

a = perpotongan garis dengan sumbu Y = - 0,025

b = kemiringan garis = 0,02276

volume cairan disolusi = 900 ml

volume cairan yang diambil = 2 ml, kemudian diencerkan

sampai 100 ml

Maka :

$$X = \frac{0,114 + 0,025}{0,02276} \times \frac{100}{2} \times 900$$

$$= 274824,25 \mu\text{g} / \text{ml}$$

$$= 274,82 \text{ mg} / \text{ml}$$

Kandungan amoksisilin dalam tablet = 500 mg

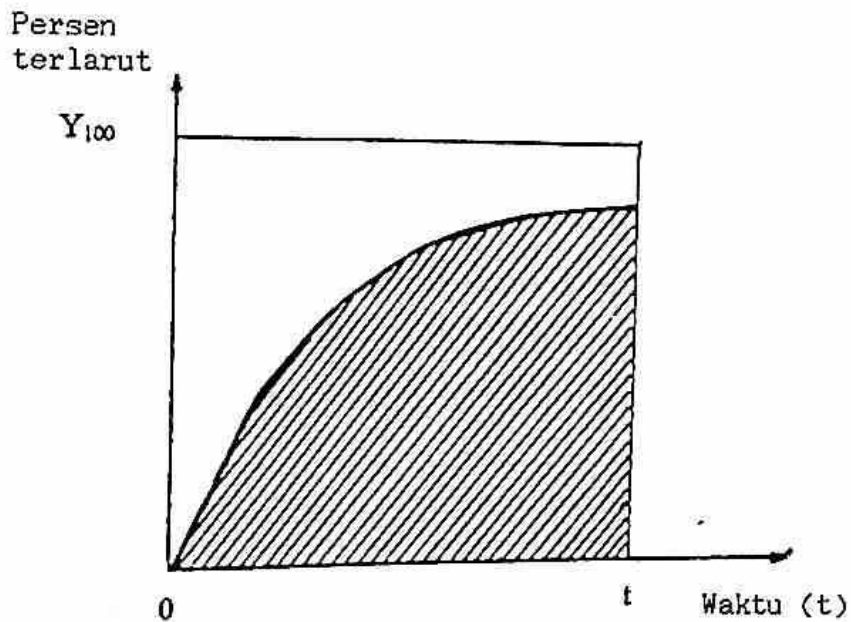
$$\text{Sehingga : } \% \text{ kadar} = \frac{274,82}{500} \times 100 \%$$

$$= 54,96 \%$$

LAMPIRAN C
 CONTOH PERHITUNGAN EFISIENSI DISOLUSI

Contoh perhitungan efisiensi disolusi dari data hasil uji disolusi :

$$\%ED = \frac{\int_0^t Y \cdot dt}{Y_{100} \cdot t} \times 100 \%$$



atau $\%ED = \frac{\text{daerah di bawah kurva}}{\text{permukaan segi empat}} \times 100 \%$

Luas di bawah kurva diberikan sebagai :

$$i = n$$

$$L = \sum_{i=1}^n L_i$$

$$L_i = 1/2 (Y_n + Y_{n-1}) (t_n + t_{n-1})$$

Sehingga :

$$\%ED = \frac{\sum_{i=1}^n I_i}{Y_{100} \cdot t} \times 100\%$$

Contoh perhitungan dengan menggunakan data disolusi tablet amoksisilin generik (GA1), yang diketahui :

$$\begin{array}{llll} t_1 = 0 & t_2 = 30 & t_3 = 60 & t_4 = 90 \\ Y_1 = 0 & Y_2 = 54,96 & Y_3 = 84,28 & Y_4 = 86,75 \\ Y_{100} = 100 \end{array}$$

maka :

$$\begin{aligned} \%ED &= \frac{1/2 (Y_2+Y_1)(t_2-t_1) + \dots + 1/2 (Y_4+Y_3)(t_4-t_3)}{Y_{100} \cdot t_5} \times 100\% \\ &= \frac{824,40 + 2088,75 + 2565,60}{9000} \times 100\% \\ &= \frac{5478,75}{9000} \times 100\% \\ &= 60,88\% \end{aligned}$$

LAMPIRAN D

HASIL PERHITUNGAN AMOKSISILIN YANG TERLARUT DAN TERSISA DARI TABLET AMOKSISILIN

Tablet	Sumbu X (menit)	W _t (mg)	W _t (%)	C (%)	Sumbu Y (Log C)
GA1	0	0	0	100,00	2,00000
	30	274,82	54,96	45,06	1,65379
	60	421,44	84,29	15,75	1,19726
	90	433,77	86,75	13,28	1,12333
	120	481,70	96,34	3,70	0,56848
GA2	0	0	0	100,00	2,00000
	30	342,05	68,41	31,62	1,49996
	60	352,31	70,46	29,57	1,44708
	90	453,54	90,71	9,33	0,96997
	120	485,68	97,14	2,91	0,46340
GA3	0	0	0	100,00	2,00000
	30	328,21	65,64	34,39	1,53639
	60	449,18	89,84	10,20	1,00874
	90	455,61	91,12	8,92	0,95027
	120	493,68	98,72	1,31	0,11642
GB1	0	0	0	100,00	2,00000
	30	282,73	56,55	43,48	1,63828
	60	383,88	76,78	23,26	1,36657
	90	419,90	83,98	16,06	1,20566
	120	481,65	96,33	3,71	0,56965

Lanjutan

GB2	0	0	0	100,00	2,00000
	30	306,46	61,29	38,73	1,58810
	60	350,30	70,06	29,97	1,47670
	90	455,47	91,10	8,95	0,95163
	120	485,64	97,13	2,92	0,46460
GB3	0	0	0	100,00	2,00000
	30	318,32	63,66	36,36	1,56067
	60	358,24	71,25	28,78	1,45914
	90	406,06	81,21	18,82	1,27471
	120	487,58	97,52	2,53	0,40259
GC1	0	0	0	100,00	2,00000
	30	268,92	53,38	46,64	1,66875
	60	409,57	81,91	18,12	1,25821
	90	445,61	89,12	10,92	1,03811
	120	473,78	94,72	5,29	0,72310
GC2	0	0	0	100,00	2,00000
	30	300,53	60,10	39,92	1,60120
	60	332,50	66,50	33,53	1,52542
	90	423,81	84,76	15,28	1,18400
	120	457,90	91,58	8,46	0,92738
GC3	0	0	0	100,00	2,00000
	30	304,48	60,90	39,13	1,59252
	60	336,45	67,29	32,74	1,51507
	90	404,05	80,81	19,23	1,28388
	120	471,72	94,32	5,70	0,75568

Lanjutan

Pd1	0	0	0	100,00	2,00000
	30	286,69	57,34	42,68	1,63030
	60	453,09	90,62	9,42	0,97414
	90	479,29	95,86	4,18	0,62161
	120	487,73	97,55	2,50	0,39740
Pd2	0	0	0	100,00	2,00000
	30	357,86	71,57	28,46	1,45423
	60	415,60	83,12	16,92	1,22831
	90	463,51	92,70	7,34	0,86562
	120	489,73	97,95	2,10	0,32161
Pd3	0	0	0	100,00	2,00000
	30	440,90	88,18	11,86	1,07404
	60	451,28	90,26	9,78	0,99050
	90	483,42	96,68	3,36	0,52615
	120	485,93	97,19	2,86	0,45587

Keterangan :

W_t (mg) = jumlah amoksisilin yang terlarut pada waktu t

W_t (%) = persen amoksisilin yang terlarut pada waktu t

$$= W_t \cdot 100\% / \tilde{W}$$

\tilde{W} = jumlah amoksisilin yang terlarut pada waktu tak terhingga

$$= 500,22 \text{ mg}$$

C (%) = persen amoksisilin yang tersisa (yang tidak terlarut)

$$= (\tilde{W} - W_t) \cdot 100\% / \tilde{W}$$

Dari data tersebut, waktu (menit) sebagai sumbu X dan $\log (W - W_t)100 / W$ sebagai sumbu Y, kemudian persamaan regresi $Y = a + b X$ dari rumus :

$$\log (W - W_t) = \log W - \frac{k \cdot t}{2,303}$$

maka secara regresi harga b merupakan slop arah yang harganya $-k/2,303$, sehingga harga k dapat dihitung.

Waktu paro ($t_{1/2}$) merupakan waktu yang dibutuhkan sehingga jumlah obat yang tersisa setengah dari jumlah obat semula, yang dapat dihitung dengan rumus : $t_{1/2} = 0,693 / k$

Contoh Perhitungan :

Dengan menggunakan data disolusi tablet amoksisilin generik GA1, persamaan regresi yang diperoleh :

$$Y = 1,987876 - 0,01131166 X$$

$$\text{maka : } k = 2,303 \times b$$

$$= 2,303 \times 0,01131166$$

$$= 0,02605$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k}$$

$$= \frac{0,693}{0,02605}$$

$$= 26,60$$

LAMPIRAN E

ANALISIS STATISTIKA TETAPAN LAJU DISOLUSI (k)
 TABLET AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN
 MENGGUNAKAN RANCANGAN ACAK LENGKAP

Replikasi	Tetapan laju disolusi (k)				Jumlah
	GA	GB	GC	PD	
1	0,02605	0,02528	0,02445	0,03235	
2	0,02854	0,02846	0,01967	0,03029	
3	0,03342	0,02672	0,02257	0,02862	
Jumlah	0,08801	0,08046	0,06689	0,09126	0,32642
Rata-rata	0,02934	0,02682	0,02223	0,03042	

$$FK = \frac{(0,32642)^2}{12} = 0,0089$$

$$JKT = \{(0,02605)^2 + \dots + (0,02862)^2\} - 0,0089$$

$$= 0,00016$$

$$JKP = \frac{(0,08801)^2 + \dots + (0,09126)^2}{3} - 0,0089$$

$$= 0,00010$$

$$JKS = JKT - JKP$$

$$= 0,00016 - 0,00010$$

$$= 0,00006$$

TABEL ANAVA

Sumber keragaman	DB	JK	KT	FH
Perlakuan	3	0,00013	$3,33 \cdot 10^{-5}$	4,44
Sisa	8	0,00005	$7,50 \cdot 10^{-6}$	
Total	11	0,00018		

FT 0,01 (3,8) = 7,59 (tidak berbeda nyata)

FT 0,05 (3,8) = 4,07 (berbeda nyata)

Pengujian antar perlakuan dengan uji Duncan

DB = 8 $\alpha = 0,05$

P	2	3	4
J N	3,26	3,39	3,47
J N T	0,00515	0,00536	0,00549

$$JNT_2 = JN_2 \times \sqrt{\frac{KT \text{ sisa}}{n}}$$

$$= 3,26 \times \sqrt{\frac{7,50 \cdot 10^{-6}}{3}}$$

$$= 0,00515$$

Tablet	GC	GB	GA	FD
	0,02223	0,02682	0,02934	0,03042

Perbandingan antar perlakuan :

$$0,03042 - 0,02223 = 0,00819 > 0,00549 \text{ (berbeda nyata)}$$

$$0,03042 - 0,02682 = 0,00360 < 0,00536 \text{ (berbeda tidak nyata)}$$

$$0,03042 - 0,02934 = 0,00129 < 0,00515 \text{ (berbeda tidak nyata)}$$

	GC (0,02223)	GB (0,02682)	GA (0,02934)	FD (0,03042)
GC (0,02223)	-	-	-	s
GB (0,02682)	-	-	-	s
GA (0,02934)	-	-	-	n s
FD (0,03042)	s	n s	n s	-

Keterangan : s = berbeda nyata

n s = berbeda tidak nyata

LAMPIRAN F

ANALISIS STATISTIKA NILAI WAKTU PARO ($t_{1/2}$)
 TABLET AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN
 MENGGUNAKAN RANCANGAN ACAK LENGKAP

Replikasi	Waktu paro ($t_{1/2}$)				Jumlah
	GA	GB	GC	PD	
1	26,60	27,41	28,34	21,42	
2	24,28	24,35	35,23	22,88	
3	20,74	25,94	30,70	24,21	
Jumlah	71,62	77,70	94,27	68,51	312,10
Rata-rata	23,87	25,90	31,42	22,84	

$$FK = \frac{(312,10)^2}{12} = 8117,20$$

$$JKT = \{(26,60)^2 + \dots + (24,21)^2\} - 8117,20$$

$$= 182,37$$

$$JKP = \frac{(71,62)^2 + \dots + (68,51)^2}{3} - 8117,20$$

$$= 131,85$$

$$JKS = JKT - JKP$$

$$= 182,37 - 131,85$$

$$= 50,52$$

TABEL ANAVA

Sumber keragaman	DB	JK	KT	FH
Perlakuan	3	131,85	43,95	6,95
Sisa	8	50,52	6,32	
Total	11	182,37		

FT 0,01 (3,8) = 7,59 (berbeda tidak nyata)

FT 0,05 (3,8) = 4,07 (berbeda nyata)

Pengujian antar perlakuan dengan uji Duncan

DB = 8

$\alpha = 0,05$

P	2	3	4
J N	3,26	3,39	3,47
J N T	4,73	4,92	5,04

$$JNT_2 = JN_2 \times \sqrt{\frac{KT \text{ sisa}}{n}}$$

$$= 3,26 \times \sqrt{\frac{6,32}{3}}$$

$$= 4,73$$

Tablet	PD	GA	GB	GC
	22,84	23,87	25,90	31,42

Perbandingan antar perlakuan :

$$31,42 - 22,84 = 8,26 > 5,04 \text{ (berbeda nyata)}$$

$$25,90 - 22,84 = 3,06 < 4,92 \text{ (berbeda tidak nyata)}$$

$$23,87 - 22,84 = 1,03 < 4,73 \text{ (berbeda tidak nyata)}$$

	PD (22,84)	GA (23,87)	GB (25,90)	GC (31,42)
PD (22,84)	-	ns	s	s
GA (23,87)	ns	-	-	-
GB (25,90)	s	-	-	-
GC (31,42)	s	-	-	-

Keterangan : s = berbeda nyata

ns = berbeda tidak nyata

LAMPIRAN G

ANALISIS STATISTIKA NILAI EFISIENSI DISOLUSI (%ED)
 TABLET AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN
 MENGGUNAKAN RANCANGAN ACAK LENGKAP

Replikasi	Efisiensi disolusi (%ED)				Jumlah
	G1	G2	G3	P	
1	60,88	58,44	59,95	65,30	
2	61,41	58,97	56,33	67,01	
3	67,01	58,50	56,20	75,59	
Jumlah	189,30	175,91	172,48	207,90	745,59
Rata-rata	63,10	58,64	57,49	69,30	

$$FK = \frac{(745,59)^2}{12} = 46325,37$$

$$JKT = \{(60,88)^2 + \dots + (75,59)^2\} - 46325,37$$

$$= 351,26$$

$$JKP = \frac{(189,30)^2 + \dots + (207,90)^2}{3} - 46325,37$$

$$= 258,16$$

$$JKS = JKT - JKP$$

$$= 351,26 - 258,16$$

$$= 93,10$$

TABEL ANAVA

Sumber keragaman	DB	JK	KT	FH
Perlakuan	3	258,16	86,05	7,39
Sisa	8	93,10	11,64	
Total	11	351,26		

FT 0,01 (3,8) = 7,59 (berbeda tidak nyata)

FT 0,05 (3,8) = 4,07 (berbeda nyata)

Pengujian antar perlakuan dengan uji Duncan

DB = 8 $\alpha = 0,05$

P	2	3	4
J N	3,26	3,39	3,47
J N T	6,42	6,68	6,84

$$JNT_2 = JN_2 \times \sqrt{\frac{KT \text{ sisa}}{n}}$$

$$= 3,26 \times \sqrt{\frac{11,64}{3}}$$

$$= 12,61$$

Tablet	Gc	Gb	GA	PD
	57,49	58,64	63,10	69,30

Perbandingan antar perlakuan :

$$69,30 - 57,49 = 11,81 > 6,84 \text{ (berbeda nyata)}$$

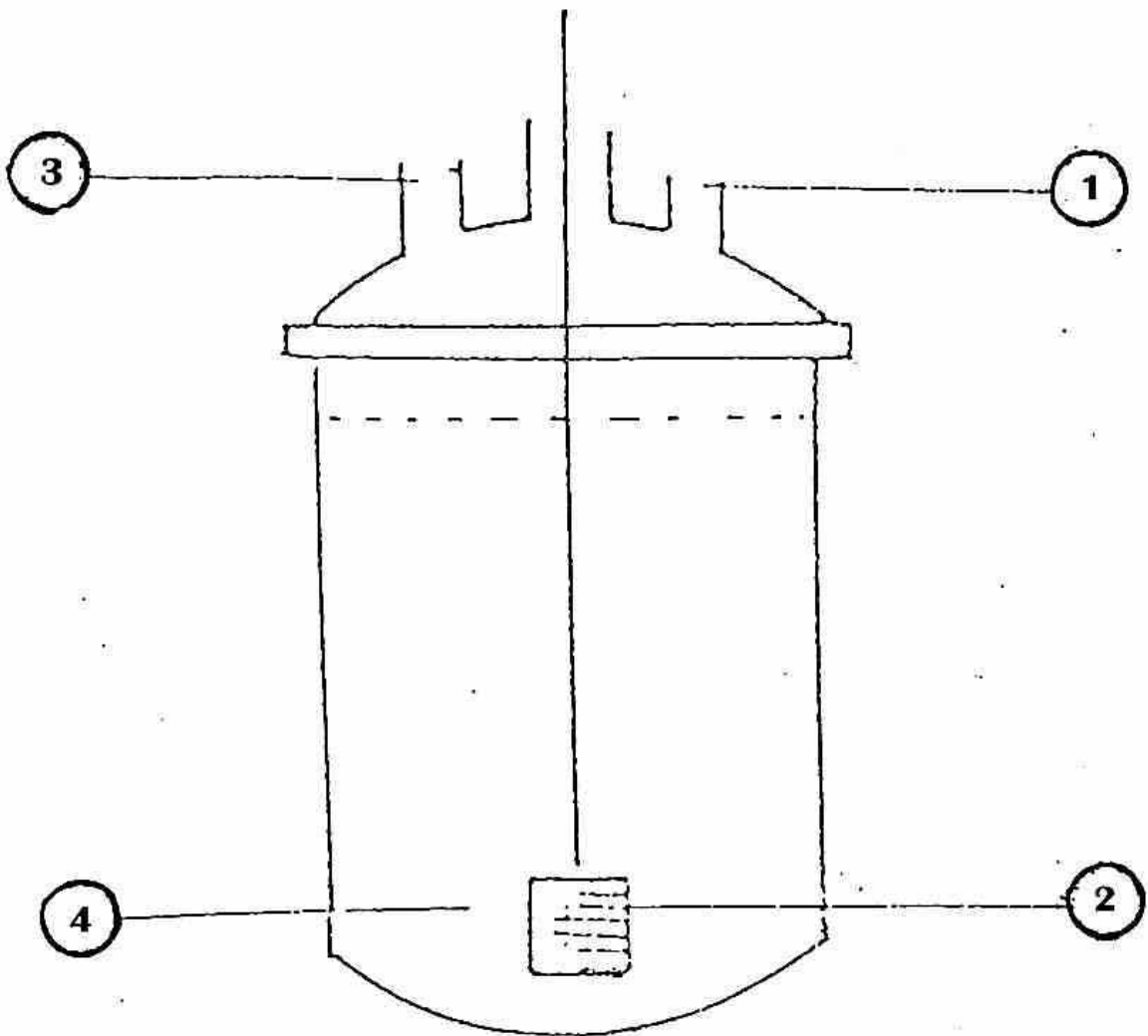
$$69,30 - 58,64 = 10,66 > 6,68 \text{ (berbeda nyata)}$$

$$69,30 - 63,10 = 6,20 < 6,42 \text{ (berbeda tidak nyata)}$$

	Gc (57,49)	Gb (58,64)	GA (63,10)	PD (69,30)
Gc (57,49)	-	-	-	s
Gb (58,64)	-	-	-	s
GA (63,10)	-	-	-	ns
PD (69,30)	s	s	ns	-

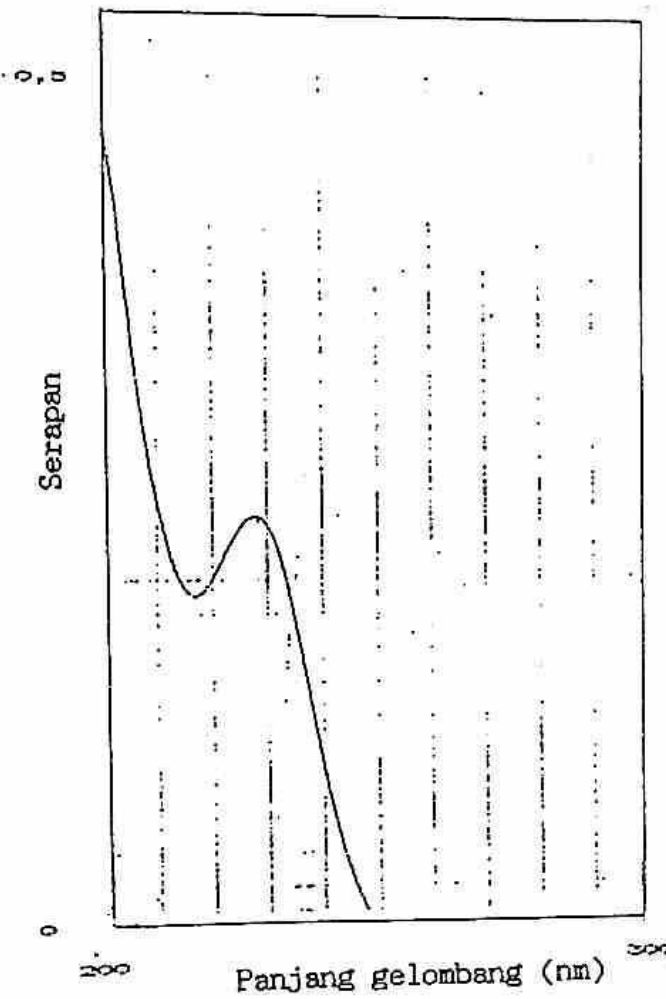
Keterangan : s = berbeda nyata

ns = berbeda tidak nyata



Gambar 1 : Alat disolusi (metode keranjang)

- Keterangan :
1. Tempat untuk mengambil cuplikan
 2. Keranjang tempat tablet
 3. Tempat termometer
 4. Media disolusi



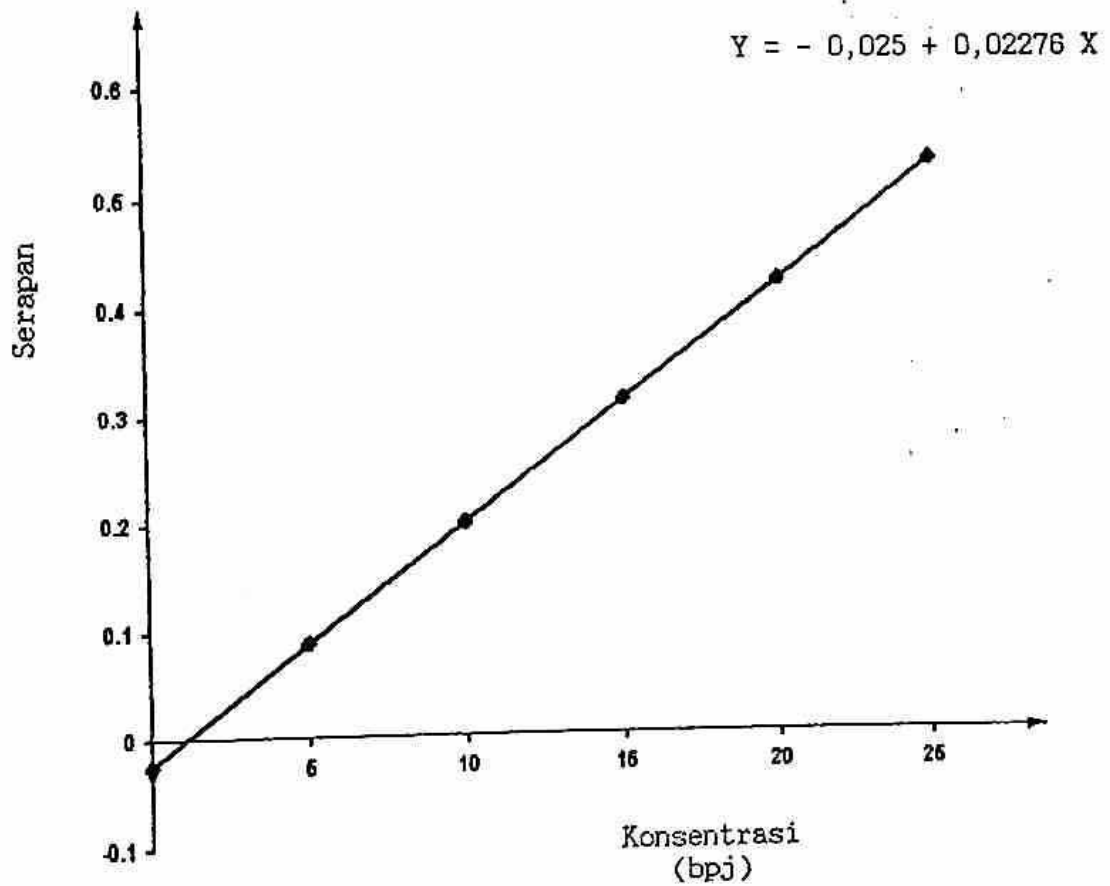
Gambar 2 : Spektrum serapan amoksisilin trihidrat baku yang diukur menggunakan spektrofotometer UV

Keterangan :

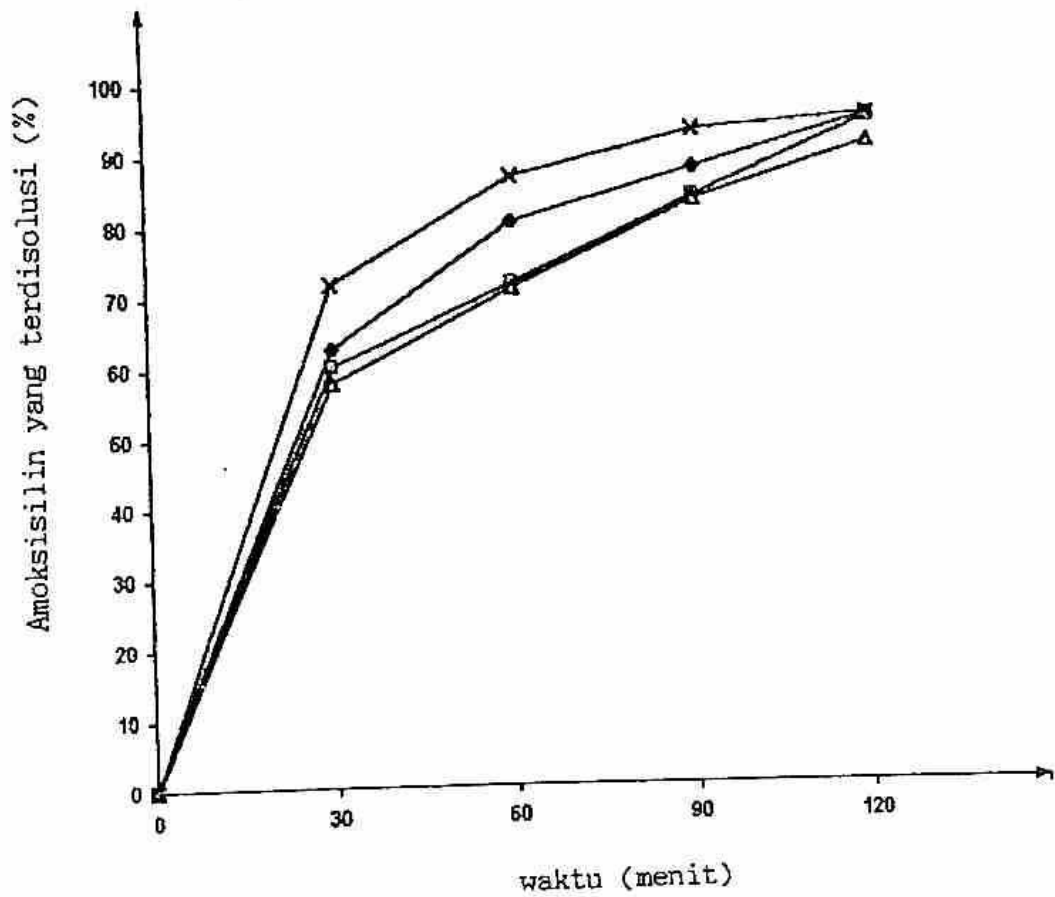
Panjang gelombang : 229 nm

Serapan : 0,240

Konsentrasi : 10 bpj

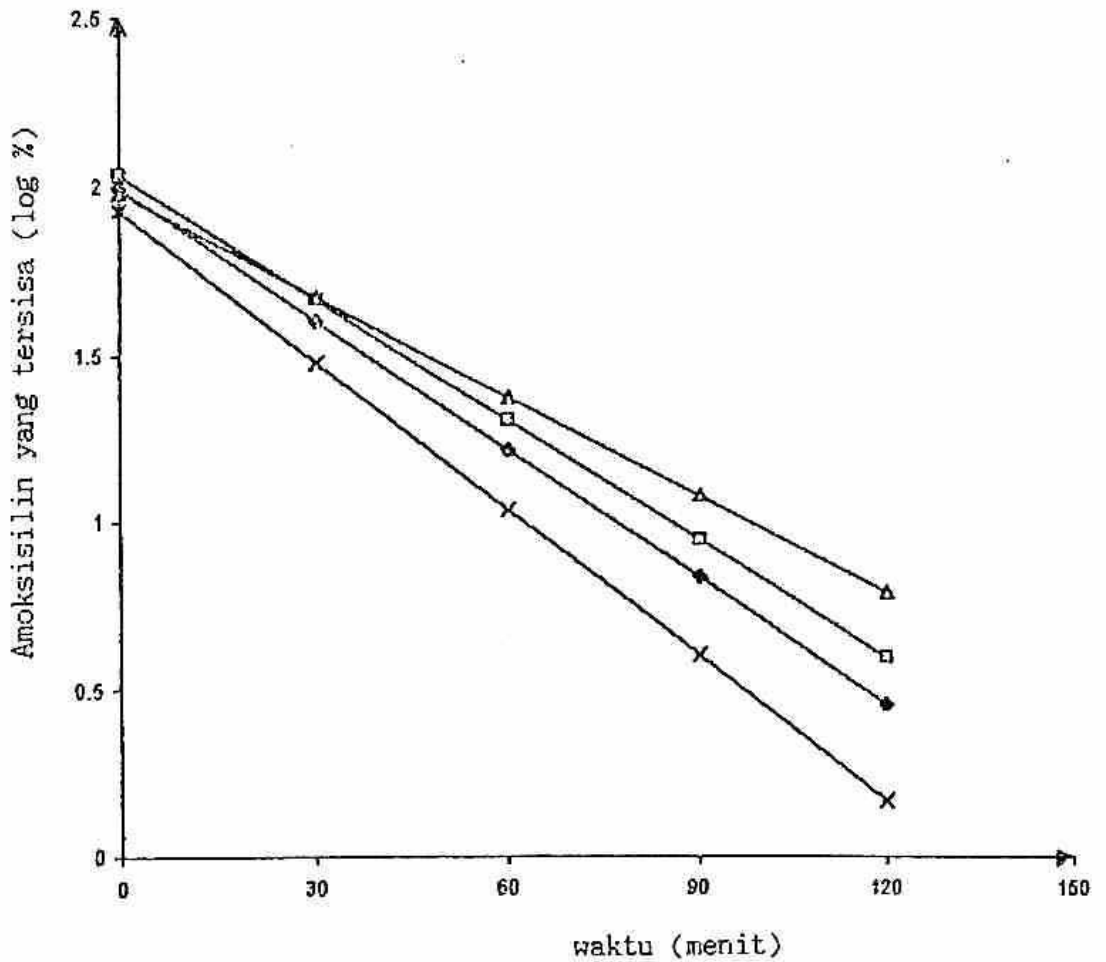


Gambar 3 : Kurva baku amoksisilin trihidrat yang diukur pada panjang gelombang 229 nm menggunakan spektrofotometer UV



Gambar 4 : Kurva disolusi tablet amoksisilin generik dan paten dalam medium air

Keterangan : GA = o : Tablet amoksisilin generik dari pabrik A
 GB = □ : Tablet amoksisilin generik dari pabrik B
 GC = Δ : Tablet amoksisilin generik dari pabrik C
 PD = x : Tablet amoksisilin paten dari pabrik D



Gambar 6 : Kurva disolusi tablet amoksisilin generik dan paten dalam medium air

Keterangan : $G_A = \bullet$: Tablet amoksisilin generik dari pabrik A

$G_B = \square$: Tablet amoksisilin generik dari pabrik B

$G_C = \Delta$: Tablet amoksisilin generik dari pabrik C

$P_D = x$: Tablet amoksisilin paten dari pabrik D