

SKRIPSI

OLEH

**MULIATI
H511 01 754-1**



**JURUSAN FARMASI PROGRAM NON REGULER
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2005

**PENENTUAN PARAMETER FARMASETIKA TABLET ALOPURINOL
GENERIK BERLOGO DAN PATEN YANG BEREDAR DI MAKASSAR**

**OLEH
MULIATI
H511 01 754-1**

Skripsi

Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**JURUSAN FARMASI PROGRAM NON REGULER
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2005

**PENENTUAN PARAMETER FARMASETIKA TABLET ALOPURINOL
GENERIK BERLOGO DAN PATEN YANG BEREDAR DI MAKASSAR**

Disetujui Oleh :
Pembimbing Utama,



Drs. Abd Muzakkir Rewa, M.Si.
NIP. 130 937 013

Pembimbing Pertama,



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

Pembimbing Kedua,



Dra. Hj. Asnah Marzuki, M.Si
NIP. 130 878 539

UCAPAN TERIMA KASIH

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah *swt*, karena atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulisan skripsi ini dapat selesai.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dengan bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, maka skripsi ini dapat terselesaikan. Untuk itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. Bapak Drs. Abd Muzakkir Rewa, M.Si., selaku pembimbing utama, Ibu Dra. Aliyah, M.S., selaku pembimbing pertama, Ibu Dra. Asnah Marzuki, M.Si., selaku pembimbing kedua, atas waktu dan bimbingannya.
2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.
3. Ketua Jurusan Farmasi Fakultas MIPA UNHAS, Ketua Program Non Reguler Jurusan Farmasi UNHAS, Bapak dan Ibu Dosen Jurusan Farmasi UNHAS, beserta seluruh staf dan pegawai.
4. Kepala Balai Besar POM Makassar dan Kepala POLTEKES Makassar beserta staf, atas penggunaan fasilitas dan bantuannya.
5. Teman-teman angkatan "01" : kak Eni, Mey, Mely, Emi, Anti, kak Ova, Pak Fery, Reni, Winar, Rina dan semuanya yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.
6. Ibu Dra. Nursiah Hasyim, C.E.S.,(kel Alm Bapak Dr. Ir. M. Kasim Pateha, D.E.A.) dan semua keluarga yang telah memberikan perhatian dan kasih sayang.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada keluarga tercinta, Ayahanda H. Ambo Sakka Umar, Ibunda Hj. Suhra Saleh, dan saudaraku yang sangat kusayangi, terkhusus buat kak Eman, kak Dar, kak Eni yang tak henti-hentinya memberikan

bimbingan serta dukungan moril dan materil mulai dari kecil hingga penulis merampungkan penulisan skripsi ini.

Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dalam dunia pendidikan khususnya dalam bidang farmasi.

Makassar, Oktober 2005

Penulis

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian terhadap parameter farmasetika dari tablet alopurinol generik berlogo dan paten yang beredar di Makassar. Penelitian ini bertujuan untuk melihat sejauh mana parameter tersebut sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan. Parameter farmasetika yang diuji adalah keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan tablet, uji waktu hancur, serta uji disolusi. Hasil pengujian memperlihatkan bahwa semua jenis tablet alopurinol tidak memenuhi syarat keseragaman ukuran, memenuhi syarat keseragaman bobot dan waktu hancur, tetapi tidak semua jenis memenuhi persyaratan kekerasan tablet. Dari hasil uji disolusi diperoleh hasil bahwa pada menit ke-45 tablet alopurinol generik berlogo kode A terdisolusi 78,33 %, kode B 53,64 %, kode C 27,46 %. Dan pada menit ke-45 tablet alopurinol paten kode X terdisolusi 85,15 %, kode Y terdisolusi 86,15 %, dan kode Z terdisolusi 61,71 %. Secara umum tablet alopurinol paten memiliki mutu yang lebih baik dari tablet alopurinol generik berlogo.

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian terhadap parameter farmasetika dari tablet alopurinol generik berlogo dan paten yang beredar di Makassar. Penelitian ini bertujuan untuk melihat sejauh mana parameter tersebut sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan. Parameter farmasetika yang diuji adalah keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan tablet, uji waktu hancur, serta uji disolusi. Hasil pengujian memperlihatkan bahwa semua jenis tablet alopurinol tidak memenuhi syarat keseragaman ukuran, memenuhi syarat keseragaman bobot dan waktu hancur, tetapi tidak semua jenis memenuhi persyaratan kekerasan tablet. Dari hasil uji disolusi diperoleh hasil bahwa pada menit ke-45 tablet alopurinol generik berlogo kode A terdisolusi 78,33 %, kode B 53,64 %, kode C 27,46 %. Dan pada menit ke-45 tablet alopurinol paten kode X terdisolusi 85,15 %, kode Y terdisolusi 86,15 %, dan kode Z terdisolusi 61,71 %. Secara umum tablet alopurinol paten memiliki mutu yang lebih baik dari tablet alopurinol generik berlogo.

ABSTRACT

A research had been conducted on the pharmaceutical parameter of alopurinol tablet with generic and patent brand that was sold in Makassar. The aim of this research was to measure the alopurinol tablet as sample with standard parameter. The pharmaceutical parameter measured was the uniformity of the size and weight of the tablet, the hardness of the tablet, disintegration time, and dissolution test. The result of the research showed that all kinds of alopurinol tablet as sample did not meet the parameter standard in the tablet size. However, the weight of tablet met the standard parameter as well as the disintegration time. Not all samples met the standard parameter in the hardness of the tablet. The result of dissolution test showed that alopurinol tablet with generic brand code A was dissolved 78,33%, code B 53,64%, code C 27,46 % with dissolution time 45 minutes. Whereas for sample alopurinol tablet with patent brand showed that the tablet with code X was dissolved 85,15%, code Y 86,15%, and code Z 61,71% with dissolution time 45 minutes. In general, the alopurinol tablet with patent brand has better quality than the alopurinol tablet with generic brand.

DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II POLA PENELITIAN	3
BAB III TINJAUAN PUSTAKA	5
III.1 Uraian Umum Generik Berlogo dan Paten	5
III.2 Uraian Umum Tablet	6
III.2.1 Keseragaman Ukuran	7
III.2.2 Keseragaman Bobot	8
III.2.3 Kekerasan Tablet	9
III.2.4 Kerapuhan Tablet	9
III.2.5 Waktu Hancur Tablet	9
III.3 Uraian Umum Disolusi	10
III.3.1 Faktor yang Mempengaruhi Disolusi	12
III.4 Uraian Alopurinol	14
III.5 Uraian Umum Spektrofotometer	15

BAB IV PELAKSANAAN PENELITIAN	17
IV.1 Alat dan Bahan yang Digunakan	17
IV.2 Pengambilan Sampel	17
IV.3 Pengujian Parameter Farmasetika	18
IV.3.1 Keseragaman Ukuran	18
IV.3.2 Keseragaman Bobot	18
IV.3.3 Kekerasan Tablet	18
IV.3.4 Kerapuhan Tablet	18
IV.3.5 Uji Waktu Hancur	19
IV.3.6 Uji Disolusi	19
IV.4 Penetapan Kadar Hasil Uji Disolusi	20
IV.5 Pengolahan dan Analisis Data	20
BAB V HASIL PENELITIAN	21
BAB VI PEMBAHASAN	23
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	28
VII.1 Kesimpulan	28
VII.2 Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29

DAFTAR TABEL

Tabel

1. Hasil Evaluasi Keseragaman Ukuran Tablet Alopurinol	31
2. Hasil Evaluasi Keseragaman Bobot Tablet Alopurinol	32
3. Hasil Evaluasi Kekerasan Tablet Alopurinol	33
4. Hasil Evaluasi Waktu Hancur Tablet Alopurinol	34
5. Hasil Pengukuran serapan Alopurinol dalam Media Asam Klorida 0,1 N pada Panjang Gelombang Maksimum 249,2 nm	35
6. Serapan Tablet Alopurinol yang Terdisolusi tiap Satuan Waktu dalam Media disolusi Asam Klorida 0,1 N	36
7. Hasil Perhitungan Kadar Tablet Alopurinol yang Terdisolusi tiap satuan waktu dalam Media Asam Klorida 0,1 N	37
8. Hasil Perhitungan Persen Tablet Alopurinol yang Terdisolusi tiap Satuan Waktu dalam media Disolusi Asam klorida 0,1 N	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar

1. Spektrum Serapan Alopurinol Baku	39
2. Kurva Baku Alopurinol	40
3. Kurva Regresi Disolusi Tablet Alopurinol dalam Media Asam Klorida 0,1 N .	41
4. Jangka Sorong	42
5. Alat Uji Kekerasan	43
6. Alat Uji Waktu Hancur	44
7. Alat Uji Disolusi	45
8. Spektrofotometer	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

A. Skema Kerja	47
B. Contoh Perhitungan Kadar Alopurinol Yang Terdisolusi tiap Satuan Waktu dengan Persamaan Kurva Baku	48
C. Analisis Statistika Persen terdisolusi Tablet Alopurinol dengan Menggunakan Rancangan Acak Lengkap.....	49

BAB I PENDAHULUAN

Suatu obat yang diberikan secara oral untuk pengobatan sistemik, sebelum menimbulkan efek, maka obat tersebut harus diabsorpsi melalui suatu rangkaian proses, yaitu pelepasan zat aktif dari sediaannya yang diikuti oleh pelepasan zat aktif tersebut. Dalam hal ini pabrik farmasi mempunyai tanggung jawab yang besar terhadap produk yang dihasilkannya, terutama jaminan bahwa zat aktif yang terkandung dalam produk tersebut dapat terlarut, terserap, dan memberikan ketersediaan hayati dalam jumlah dan kecepatan yang memadai sehingga memberikan efek terapi yang diharapkan.

Seringkali suatu obat yang sama dibuat dan dipasarkan oleh lebih dari satu pabrik farmasi, sehingga metode fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut (1).

Konsumsi masyarakat terhadap obat-obatan cenderung terus meningkat seiring dengan perubahan gaya hidup masyarakat. Penggunaan obat generik di masyarakat sangat jauh tertinggal dibandingkan dengan obat paten yang memiliki kandungan zat aktif yang sama. Masyarakat sudah mengetahui bahwa obat generik jauh lebih murah dari obat paten, namun pada umumnya masyarakat lebih menyukai obat paten daripada obat generik meskipun zat berkhasiatnya sama (2).

Alopurinol merupakan obat pirai yang dapat menurunkan kadar asam urat. Pengobatan jangka panjang dapat mempengaruhi frekuensi serangan serta



menghambat pembentukan tofi. Alopurinol tersedia di pasaran dalam bentuk tablet generik berlogo dan paten (3). Kelarutan alopurinol dalam air sangat rendah, sehingga menimbulkan masalah dalam disolusi atau pelarutannya. Untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan yang kecil dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap yang paling lambat (1). Kelarutan berhubungan langsung dengan efikasi (kemanjuran) dari tablet dan bioavailabilitas (5). Penafsiran kecepatan pelepasan zat aktif dari suatu formula tablet dapat diperoleh dengan mengukur bioavailabilitasnya secara "in vitro" menggunakan uji disolusi (5,6)

Tablet yang baik adalah tablet yang memenuhi kualitas dan kriteria yang telah ditetapkan (4,5,7). Untuk membuktikan hal ini, maka telah dilakukan suatu penelitian mengenai evaluasi mutu dari 3 sediaan tablet alopurinol generik berlogo dan 3 sediaan tablet alopurinol paten yang diproduksi oleh 5 pabrik yang berbeda melalui penentuan parameter farmasetika yang meliputi uji keseragaman ukuran, uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, uji waktu hancur, serta uji disolusi.

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui serta membandingkan parameter farmasetika dari tablet alopurinol generik berlogo dan paten dengan tujuan untuk menentukan sejauh mana parameter temuan tersebut sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan.

Dari hasil penelitian diharapkan dapat memberikan manfaat berupa data ilmiah kepada masyarakat agar lebih mengetahui dan memahami kualitas dan mutu obat generik berlogo dan obat paten, khususnya tablet alopurinol.

BAB II

POLA PENELITIAN

II.1 Penyiapan Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian disiapkan sesuai dengan kebutuhan.

II.2 Pengambilan Sampel

Sampel berupa tablet alopurinol generik berlogo dan paten yang beredar di Makassar yang berasal dari 5 pabrik yang berbeda.

II.3 Pengujian Parameter Farmasetika

II.3.1 Keseragaman Ukuran Tablet

Pengujian keseragaman ukuran dilakukan menurut Farmakope Indonesia Edisi III.

II.3.2 Keseragaman Bobot Tablet

Pengujian keseragaman bobot dilakukan menurut Farmakope Indonesia Edisi III.

II.3.3 Kekerasan Tablet

Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat pengukur kekerasan tablet.

II.3.4 Kerapuhan Tablet

Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat "Friabilator Tester"

II.3.5 Uji Waktu Hancur

Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan alat "Disintegration Tester".

II.3.6 Uji Disolusi

Pelepasan alopurinol dari tablet diuji menggunakan alat uji disolusi dalam media asam klorida 0,1 N sebanyak 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ menggunakan pengaduk dayung dengan kecepatan 75 putaran per menit.

II.4 Pengumpulan dan Analisis Data

Data hasil penelitian dikumpulkan dan dianalisis secara statistika dengan menggunakan metode rancangan acak lengkap.

II.5 Pembahasan Hasil Penelitian

Pembahasan diuraikan berdasarkan hasil analisis data.

II.6 Pengambilan Kesimpulan

Pengambilan kesimpulan berdasarkan analisis data dan pembahasan hasil.

BAB III

TINJAUAN PUSTAKA

III.1 Uraian Umum Obat Generik dan Obat Paten

Obat generik adalah obat dengan nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat dengan nama generik digunakan di semua negara oleh setiap pabrik farmasi tanpa melanggar hak paten yang berlaku untuk obat yang bersangkutan (2,10).

Obat generik berlogo adalah obat jadi dengan nama generik yang diedarkan dengan mencantumkan logo khusus pada penandaannya. Logo adalah tanda pengenal yang diberikan pada obat generik yang memenuhi persyaratan mutu yang telah ditetapkan. Obat generik berlogo diproduksi oleh industri farmasi yang telah melaksanakan cara pembuatan obat yang baik (CPOB) yang dibuktikan dengan sertifikat CPOB yang diberikan oleh Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan (11).

Obat paten adalah obat dengan nama dagang yang merupakan nama milik produsen obat yang bersangkutan. Untuk mendapatkan nama paten, perusahaan harus mendaftarkan di kantor Departemen Perindustrian. Obat yang telah terdaftar mendapat perlindungan hukum terhadap pemalsuan atau peniruan untuk jangka waktu tertentu (10 tahun), untuk selanjutnya dapat diperpanjang lagi (2,10,11). Baik obat generik maupun obat paten harus didaftarkan pada



Badan Pengawasan Obat dan Makanan RI, kemudian obat tersebut boleh beredar atau dipasarkan (2).

III.2 Uraian Umum Tablet

Tablet adalah 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 pelicin, zat pengikat, zat pembasah atau zat lain yang cocok (7).

Tablet dapat berbeda dalam ukuran, bentuk, bobot, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya, dan dalam aspek lainnya, tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian obat-obat secara oral, serta dibuat terutama dengan cara kompresi. (12).

Keunggulan utama tablet : (5)

1. Merupakan bentuk sediaan yang utuh dan menawarkan kemampuan terbaik dari semua bentuk sediaan oral untuk ketepatan ukuran serta variabilitas kandungan yang paling rendah.
2. Sediaan yang paling ringan dan kompak.
3. Mudah dan murah untuk pelabelan, pengemasan serta pengiriman.
4. Mudah ditelan serta paling kecil kemungkinan tertinggal ditenggorokan.
5. Dapat diatur pelepasan zat aktifnya.
6. Dapat diproduksi secara besar-besaran, sehingga biaya produksinya rendah.

7. Memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik dan stabilitas mikrobiologi yang paling baik.

Kerugian tablet : (5)

1. Beberapa obat tidak dapat dikempa menjadi padat dan kompak, tergantung pada keadaan amorfnya, flokulasi, atau rendahnya bobot jenis.
2. Obat yang sukar dibasahkan, lambat melarut, dosisnya tinggi, sukar untuk diformulasi dan dipabrikasi dalam bentuk tablet.
3. Obat yang rasanya pahit, bau yang tidak enak, atau peka terhadap oksigen (kelembaban udara) perlu penyalutan atau penanganan khusus.

III.2.1 Keseragaman Ukuran

Ukuran dan bentuk tablet dapat dipantau dan dikontrol. Ketebalan tablet akan tetap dari bets yang satu ke bets yang lain, ataupun dalam satu bets, bila granulasi tablet atau pencampuran serbuk cukup konsisten ukuran partikel dan ukuran distribusinya (5).

Ketebalan luar tablet dapat di ukur menggunakan jangka sorong. Perbedaan ketebalan tablet tidak boleh sampai terlihat oleh mata telanjang agar dapat diterima oleh konsumen. Selain itu ketebalan juga harus terkontrol guna memudahkan pengemasannya (5). Untuk mendapatkan tablet yang seragam tebal serta ukurannya, maka selama produksi dan diantara produksi untuk suatu formula yang sama, harus dilakukan pengawasan supaya volume bahan yang diisikan dan tekanan yang diberikan tetap sama, sebab tekanan yang diberikan bukan saja

mempengaruhi ketebalan, tapi juga dapat mempengaruhi kekerasan tablet (12).

III.2.2 Keseragaman Bobot

Jumlah bahan yang diisikan ke dalam cetakan yang akan ditekan menentukan bobot tablet yang dihasilkan (12).

Pada tablet yang didisain mengandung sejumlah obat, bobot tablet yang dibuat harus secara rutin diukur untuk membantu memastikan bahwa setiap tablet mengandung sejumlah obat yang tepat (5).

Ada tiga faktor yang langsung dapat menimbulkan masalah keseragaman isi tablet, yaitu :

1. Tidak seragamnya distribusi bahan obat pada pencampuran serbuk atau granulasi.
2. Pemisahan dari campuran serbuk atau granulasi selama berbagai proses pembuatan.
3. Penyimpangan bobot tablet.

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot sebagai berikut : (7)

Bobot Rata-rata	Penyimpangan Bobot Rata-rata	
	A	B
25 mg atau kurang	15 %	30 %
26 mg - 150 mg	10 %	20 %
151 mg - 300 mg	7,5 %	15 %
lebih dari 300 mg	5 %	10 %

III.2.3 Kekerasan tablet

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu serta dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, dan pengapalan, serta terhadap perlakuan oleh konsumen. Kekerasan tablet menjadi lebih penting lagi pada produk yang mempunyai masalah bioavailabilitas yang nyata pada beberapa parameter tablet seperti waktu hancur dan disolusi (5).

Biasanya semakin besar tekanan, maka semakin keras tablet yang dihasilkan. Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas, dikirim dengan kapal dan pada waktu ditangani secara normal, tapi juga tablet harus cukup lunak untuk melarut serta hancur dengan sempurna pada saat digunakan (12).

III.2.4 Kerapuhan Tablet

Pengujian ini dilakukan untuk mendapatkan gambaran bagaimana tablet bertahan di dalam kemasannya serta di dalam peti kemas selama pengapalan (5).

III.2.5 Waktu Hancur Tablet

Sebelum diabsorpsi dalam saluran pencernaan, maka tablet harus hancur dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan (12).

Langkah pertama yang penting sebelum melarut adalah pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil atau granul, proses ini disebut

disintegrasi atau waktu hancur. Kelarutan obat dari pecahan-pecahan tablet tampaknya mengontrol sebagian atau seluruh obat yang ada dalam darah, maka disintegrasi digunakan sebagai uji kontrol dalam proses untuk menjamin keseragaman antar bets (5).

Proses yang terjadi ketika suatu tablet terpapar pada medium cair baik pada kondisi "in vivo" atau "in vitro" adalah sebagai berikut : (13,14)



III.3 Uraian Umum Disolusi.

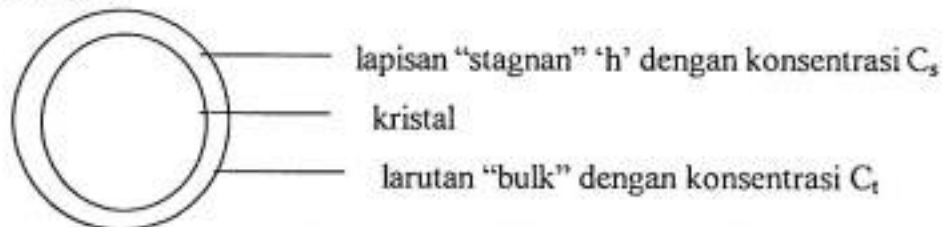
Disolusi adalah proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam media pelarut, sedangkan laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang dapat larut dalam waktu tertentu pada kondisi antar permukaan padat-cair, suhu dan komposisi media yang dibakukan (14).

Tetapan laju disolusi merupakan suatu besaran yang menunjukkan jumlah bagian senyawa obat yang larut dalam media per satuan waktu. Uji disolusi yang ditetapkan pada sediaan obat bertujuan untuk mengukur serta mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media pelarut yang diketahui volumenya

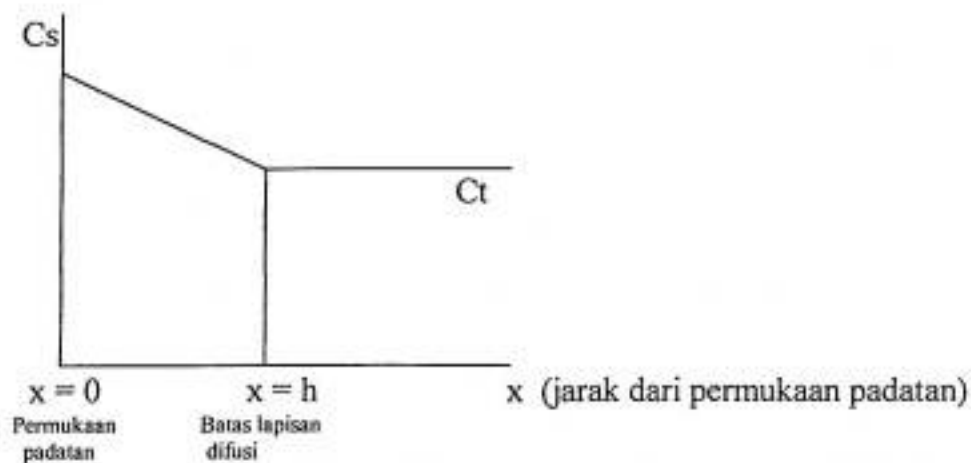
pada waktu dan suhu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didisain untuk uji parameter disolusi (6).

Tahap disolusi meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel yang dikenal sebagai lapisan difusi ("stagnan layer"). Kemudian obat yang terlarut dalam lapisan diam ini berdifusi ke dalam pelarut dari konsentrasi yang tinggi ke konsentrasi yang rendah (1).

Disolusi suatu partikel obat padat dalam suatu pelarut dapat digambarkan sebagai berikut : (14)



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 yang tetap (13,14)



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 dengan gradien konsentrasi (14)

Selama uji disolusi, kondisi hilang ("sink condition") merupakan salah satu parameter percobaan yang harus dikendalikan, yaitu dengan senantiasa menambah media disolusi yang sama setelah pengambilan cuplikan agar kadar zat terlarut tidak lebih dari 10 – 15 % dari kelarutan maksimumnya, sehingga tidak terjadi perubahan kadar lapisan (1,6).

Ada bermacam-macam cara untuk menyatakan hasil percobaan disolusi, antara lain : (5)

- a) Dengan pernyataan persen atau mg zat aktif yang terlarut dalam suatu waktu tertentu.
- b) Dengan grafik pada kertas milimeter.
- c) Dengan menghitung efisiensi disolusi (ED) sesuai metode Khan dan Rhodes.

III.3.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi uji disolusi

Beberapa faktor dapat mempengaruhi disolusi zat aktif dari sediaan tablet yaitu (6,14) :

1. Faktor Teknologi, terdiri atas :

- a. Gaya kompresi dan porositas. Gaya kompresi optimum dapat memecahkan kristal, sehingga menambah besar permukaan zat aktif untuk terdisolusi. Sebaliknya, jika gaya itu bertambah,

maka pecahan kristal membentuk ikatan antar partikel yang kuat, menyebabkan waktu hancur makin lambat dan kecepatan disolusi makin kecil. Untuk porositas, makin besar permukaan kontak antar partikel, maka makin berkurang ruangan kosong di dalam tablet. Hal ini menandakan bahwa porositas tablet makin kecil.

- b. Jenis mesin tablet. Pada mesin pencetak tablet, *punch* atas dan bawah sama-sama memberi tekanan secara homogen pada massa cetak. Oleh sebab itu bagian yang keras pada tablet ialah permukaan yang langsung dikempa *punch* atas.
- c. Metode fabrikasi. Granulasi kering umumnya menunjukkan waktu pecah lebih cepat, sedangkan granulasi basah dapat mempengaruhi proses pelepasan zat aktif.

2. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang mempengaruhi disolusi antara lain komposisi dan temperatur medium disolusi, pH, kelembaban selama pembuatan, kondisi penyimpanan, bentuk sediaan, serta umur bentuk sediaan.

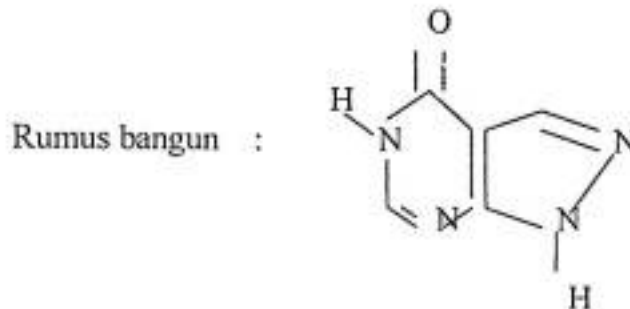
3. Faktor Formulasi

Zat tambahan yang digunakan pada suatu sediaan tablet memegang peranan penting dalam pelepasan zat aktif.

4. Faktor zat aktif

III.4 Uraian Alopurinol (3,19)

- Nama resmi : Allopurinolum
 Nama kimia : 1 H-Pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-ol
 Nama lain : Alopurinol



Rumus molekul : $C_5H_4N_4O$

Bobot molekul : 136,11

Pemerian : Serbuk halus putih hingga hampir putih, berbau lemah.

Kelarutan : Sangat sukar larut dalam air dan etanol, larut dalam kalium dan natrium hidroksida, praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter.

Penyimpanan : Dalam wadah tertutup baik.

Alopurinol secara struktural merupakan analog purin alamiah, yakni hiposantin yang bekerja menghambat santin oksidase, yaitu suatu enzim yang bertanggung jawab untuk merubah hiposantin menjadi santin dan dari santin menjadi asam urat yang merupakan produksi akhir metabolisme purin pada manusia. Alopurinol mempunyai mekanisme kerja yang berbeda dengan urikosurika (15).

Derivat pirimidin ini sangat efektif untuk menormalkan kadar asam urat dalam darah dan kemih yang meningkat, mengurangi sintesa urat atas dasar persaingan substrat dengan zat-zat purin berdasarkan enzim xantinoksidase (XO). Purin seperti santin dan hiposantin dirombak oleh santinoksidase menjadi asam urat, tetapi dengan penggunaan alopurinol maka perombakan hiposantin berkurang dan sintesa urat menurun (16). Waktu paruh plasma ($t_{1/2}$) yaitu sekitar 40 menit (17).

Pemberian senyawa ini dapat menghasilkan penurunan produk yang ditemukan sebagai asam urat yang dibarengi kenaikan santin dan hiposantin. Alopurinol merupakan salah satu contoh obat-obatan yang bekerja sebagai penghambatan enzim normal dari hospes yang dapat menunda metabolisme (18).

III.5 Uraian Umum Spektrofotometer

Spektrofotometer adalah suatu instrumen untuk mengukur transmitans atau absorbans suatu sampel sebagai fungsi panjang gelombang. Satuan yang digunakan untuk panjang gelombang tergantung pada daerah spektrum. Untuk radiasi ultraviolet (UV) digunakan satuan angstrom / nanometer (20). Range panjang gelombang pada daerah UV adalah 200 hingga 800 nm (21).

Komponen-komponen pokok dari suatu spektrofotometer meliputi (20,22) :

Sumber → Monokromator → Sampel → Detektor → Penguat → Pembaca cahaya

- a) Sumber cahaya; sumber energi radiasi yang digunakan untuk daerah ultraviolet adalah sebuah lampu pijar dengan kawat rambut yang terbuat dari wolfram.
- b) Monokromator; merupakan serangkaian alat optik yang menguraikan radiasi menjadi jalur-jalur yang efektif dan memisahkan panjang gelombang tersebut menjadi jalur-jalur yang sempit.
- c) Sampel; sampel yang akan di ukur harus menggunakan kuvet sel kuarsa karena gelas tidak tembus cahaya pada daerah ini.
- d) Detektor; setiap detektor menyerap tenaga foton yang mengenainya dan mengubah tenaga tersebut untuk dapat di ukur secara kuantitatif seperti sebagai arus listrik atau perubahan-perubahan panas. Kebanyakan detektor menghasilkan sinnyal listrik yang dapat mengaktifkan meter atau pencatat (pembaca). Settiap pencatat harus menghasilkan sinyal yang secara kuantitatif berkaitan dengan tenaga yang mengenai. Persyaratan-persyaratan penting untuk detektor meliputi : (1) Sensitifitas tinggi hanya dapat mendeteksi tenaga cahaya yang mempunyai tingkat rendah sekalipun, (2) Waktu respon yang pendek, (3) Stablilitas yang lama untuk menjamin respon secara kuantitatif, dan (4) Sinyal elektronik di perjelas.
- e) Penguat dan pembaca

BAB IV

PELAKSANAAN PENELITIAN

IV.1 Alat dan Bahan yang Digunakan

IV.1.1 Alat-alat yang digunakan

1. Alat uji kekerasan tablet (Strong Cobb)
2. Alat-alat gelas : erlénmeyer, gelas piala, gelas ukur
3. "Dissolution tester" (Shimadzu CS 93011 PC)
4. "Disintegration tester" (Erweka)
5. "Friabilator roche"
6. Jangka sorong
7. Labu tentukur
8. Pipet volume
9. Spektrofotometer UV-VIS (Hitachi U 2000)
10. Timbangan Analitik

IV.1.2 Bahan-bahan yang digunakan

1. Tablet alopurinol 100 mg dari 5 pabrik yang berbeda.
2. Alopurinol BPFi
3. Asam klorida 0,1 N

IV.2 Pengambilan Sampel

Sampel berupa sediaan tablet alopurinol generik berlogo dari pabrik A (G41081B), pabrik B (A2902C1), pabrik C (A108A01), dan tablet alopurinol

paten dari pabrik A (K42240B), pabrik Y (039A04), pabrik Z (MA0281), yang beredar di Makassar yang dipilih secara acak. Setiap contoh diambil dari nomor bets yang sama dengan tahun kedaluarsa yang sama, yaitu tahun 2009.

IV.3 Pengujian Parameter Farmasetika

IV.3.1 Keseragaman ukuran (7)

Diambil 10 tablet, diukur diameter tablet menggunakan jangka sorong. Diameter tablet tidak boleh lebih dari 3 kali tebal tablet dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet.

IV.3.2 Keseragaman bobot (7)

Ditimbang 20 tablet, dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 7,5 % dari bobot rata-ratanya, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 15 % dari bobot rata-ratanya.

IV.3.3 Kekerasan Tablet (7)

Diambil 10 tablet kemudian dimasukkan satu persatu ke dalam alat pengukur kekerasan tablet dan diukur kekerasannya.

IV.3.4 Kerapuhan Tablet (8)

Diambil 10 tablet, dibersihkan dan ditimbang (W_1), kemudian dimasukkan ke dalam alat friabilator dan alat diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit. Selanjutnya tablet dikeluarkan dari

wadah, dibersihkan dari debu dan ditimbang kembali (W_2). Kerapuhan tablet dihitung sebagai berikut :

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

Tablet dinyatakan memenuhi syarat jika kehilangan bobot tidak lebih dari 1 %.

IV.3.4 Uji Waktu Hancur Tablet (4,7)

Bejana diisi dengan air suling bersuhu $36 \pm 2^{\circ}\text{C}$, dan volumenya diatur sedemikian rupa, sehingga pada kedudukan tertinggi kawat kasa tepat berada di atas permukaan air dan pada kedudukan terendah mulut keranjang tepat di permukaan air. Enam tablet masing-masing dimasukkan ke dalam keranjang, kemudian keranjang diturun-naikkan secara teratur 30 kali tiap menit. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa.

IV.3.5 Uji Disolusi (4)

Tablet dimasukkan ke dalam labu disolusi yang berisi media asam klorida 0,1 N sebanyak 900 ml yang telah diatur suhunya $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Selanjutnya pengaduk dayung diputar pada kecepatan 75 putaran per menit. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, dan 45 menit masing-masing sebanyak 5 ml, kemudian masing-masing contoh diencerkan dengan larutan asam klorida 0,1 N hingga 50 ml. Pada setiap pengambilan cuplikan segera ditambahkan kembali asam klorida

0,1 N dengan volume dan suhu yang sama ke dalam labu disolusi untuk mengganti larutan yang diambil. Tablet alopurinol memenuhi syarat apabila jumlah yang terdisolusi selama 45 menit tidak kurang dari 75 %.

IV.4 Penetapan Kadar Hasil Uji Disolusi (9)

A. Penetapan panjang gelombang maksimum

Dibuat larutan baku alopurinol dengan konsentrasi 10 bpj diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 230 - 260 nm. Selanjutnya dibuat kurva antara serapan terhadap panjang gelombang.

B. Pembuatan Kurva Baku

Dibuat satu seri larutan alopurinol dalam asam klorida 0,1 N dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8 dan 10 bpj, kemudian masing-masing konsentrasi diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum, selanjutnya dibuat kurva antara serapan terhadap konsentrasi.

C. Pengukuran Kadar Hasil Uji Disolusi

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

IV.5 Pengolahan dan Analisis Data

Data hasil penelitian dikumpulkan dan dianalisis secara statistika dengan menggunakan rancangan acak lengkap.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian parameter farmasetika terhadap 6 macam sediaan tablet alopurinol yang beredar di Makassar adalah sebagai berikut :

1. Hasil pengujian keseragaman ukuran dengan menggunakan 10 tablet memperlihatkan bahwa sediaan tablet alopurinol baik generik maupun paten semuanya tidak memenuhi syarat. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.
2. Hasil pengujian keseragaman bobot dengan menggunakan 20 tablet diperoleh bobot rata-rata untuk alopurinol generik berlogo kode A adalah 0,296 g, kode B 0,285 g, kode C 0,243 g, dan untuk alopurinol paten kode X adalah 0,294 g, kode Y 0,308 g dan kode Z 0,306 g. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2.
3. Hasil evaluasi kekerasan tablet memperlihatkan untuk tablet alopurinol generik berlogo kode A adalah 2,4 kg/cm², kode B 6,6 kg/cm², kode C 3,2 kg/cm², sedangkan untuk alopurinol paten kode X adalah 4,2 kg/cm², kode Y 4,9 kg/cm² dan kode Z 6,4 kg/cm². Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 3.
4. Hasil pengujian uji kerapuhan tidak diperoleh karena alat untuk pengujian ini tidak berfungsi dengan baik (rusak).
5. Hasil pengujian waktu hancur dengan menggunakan 6 tablet diperoleh waktu hancur rata-rata untuk tablet alopurinol generik berlogo kode A adalah 4,02 menit, kode B 5,94 menit, kode C 6,15 menit, sedangkan untuk alopurinol paten

kode X adalah 2,47 menit, kode Y 1,66 menit dan kode Z 4,23 menit. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 4.

6. Alopurinol yang terdisolusi setelah 45 menit dari tablet generik berlogo kode A adalah 78,33 %, kode B 53,64 %, kode C 27,46 %, sedangkan untuk alopurinol paten kode X adalah 85,15 %, kode Y 86,15 % dan kode 61,71 %. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 8.

BAB VI

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dilakukan uji parameter farmasetika dari tablet alopurinol generik berlogo dan paten yang beredar di Makassar. Pengujian ini dilakukan dengan 6 macam tablet alopurinol yang berasal dari 5 pabrik yang berbeda (A dan X dari pabrik I, B dari pabrik II, C dari pabrik III, Y dari pabrik IV, dan Z dari pabrik V). Parameter farmasetika yang diuji meliputi keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan tablet, waktu hancur, dan uji disolusi.

Uji keseragaman ukuran dilakukan menurut Farmakope Indonesia Edisi III, yaitu dengan menggunakan 10 tablet dengan persyaratan diameter tablet tidak boleh lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ kali tebal tablet. Persyaratan keseragaman ukuran ini tidak lagi dicantumkan dalam Farmakope Indonesia Edisi IV. Hasil evaluasi dari keenam macam tablet menunjukkan bahwa keenam jenis alopurinol tersebut tidak memenuhi syarat keseragaman ukuran.

Uji keseragaman bobot dilakukan menurut Farmakope Indonesia Edisi III, yaitu dengan menggunakan 20 tablet dengan persyaratan tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 7,5 % dari bobot rata-rata dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih dari 15 % dari bobot rata-rata. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa keenam jenis alopurinol tersebut memenuhi syarat keseragaman bobot. Hal ini menunjukkan bahwa tablet alopurinol

Hasil uji waktu hancur memperlihatkan bahwa keenam jenis alopurinol memenuhi syarat yang ditetapkan, yaitu tidak lebih dari 15 menit (7). Uji ini dilakukan dengan maksud untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera pada masing-masing monografi. Pengujian waktu hancur dilakukan satu per satu terhadap keenam tablet tiap produk. Ini dilakukan untuk memudahkan pengamatan ketika tablet hancur. Tablet dengan kode Y memiliki waktu hancur yang paling cepat, sedangkan yang paling lambat hancur adalah tablet kode C. Semakin cepat waktu hancur menunjukkan kecepatan suatu tablet untuk melarut dalam cairan tubuh. Perbedaan waktu hancur antara keenam jenis tablet ini kemungkinan disebabkan antara lain karena tiap produk mempunyai formula dan metode pembuatan yang berbeda-beda.

Uji disolusi dimaksudkan untuk menentukan kadar alopurinol yang terlarut dari tablet dengan syarat dalam waktu 45 menit terdisolusi tidak kurang dari 75 % dari jumlah yang tertera pada etiket (4). Berdasarkan hasil perhitungan memperlihatkan bahwa jumlah rata-rata yang terdisolusi pada menit ke-45 untuk tablet alopurinol kode A adalah 78,33 %, kode B 53,64 %, kode C 27,46 %, sedangkan untuk alopurinol paten kode X adalah 85,15 %, kode Y 86,15 % dan kode 61,71 %. Dari keenam jenis alopurinol tersebut, yang memenuhi syarat uji disolusi adalah tablet alopurinol generik berlogo kode A dan tablet alopurinol paten kode X dan Y. Sedangkan tablet alopurinol generik berlogo dengan kode C sangat lambat melarut pada pengujian disolusi ini atau dapat dikatakan tidak terdisolusi.

Untuk itu dicoba dilakukan kembali uji disolusi dengan menggunakan media cairan usus buatan tanpa enzim, namun hasil disolusi yang diperoleh tidak jauh berbeda dengan pengujian menggunakan media Asam klorida 0,1 N. Hal ini mungkin disebabkan karena tablet tersebut mengandung zat pengikat yang lebih besar dari tablet lainnya sehingga tablet kode C ini terlihat mengembang lebih lama kemudian selanjutnya melarut dengan sangat lambat. Inipun terlihat pada pengujian waktu hancur, dimana tablet alopurinol kode C memiliki waktu hancur yang lebih lama dibandingkan dengan tablet alopurinol lainnya.

Persen terdisolusi tablet alopurinol kode A diperoleh kadar terdisolusi rata-rata 78,33 %, kode X 85,15 % dan kode Y 86,15 %. Ini menunjukkan bahwa tablet ini memenuhi persyaratan uji disolusi.

Perbandingan uji parameter farmasetika antara tablet alopurinol generik berlogo kode A dengan tablet paten kode X yang berasal dari suatu pabrik yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak nyata. Hal ini mungkin disebabkan karena formula dan metode pembuatan dari kedua jenis tablet tersebut sama sehingga menunjukkan hasil pengujian yang hampir sama.

Hasil pengujian farmasetika yang telah dilakukan menunjukkan bahwa tablet alopurinol baik generik berlogo maupun paten yang beredar di Makassar memenuhi persyaratan keseragaman ukuran, bobot dan waktu hancur, tetapi pada pengujian kekerasan tablet menunjukkan bahwa tablet alopurinol generik berlogo kode A dan kode C tidak memenuhi syarat, sedangkan kode B, kode X, kode Y dan kode Z

memenuhi syarat uji kekerasan. Pada uji disolusi, tablet alopurinol generik berlogo kode A dan tablet alopurinol paten kode X dan Y yang memenuhi syarat.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1 Kesimpulan

1. Tablet alopurinol yang beredar di Makassar memenuhi persyaratan keseragaman bobot dan waktu hancur, tetapi tablet dengan kode A dan C tidak memenuhi persyaratan uji kekerasan.
2. Tablet alopurinol yang beredar di Makassar tidak memenuhi persyaratan keseragaman ukuran.
3. Jumlah % zat yang terdisolusi setelah 45 menit untuk tablet alopurinol kode A adalah 78,33 %, kode B 53,64 %, kode C 27,46 %, sedangkan untuk alopurinol paten kode X adalah 85,15 %, kode Y 86,15 % dan kode 61,71 %. Dari keenam jenis alopurinol tersebut, yang memenuhi syarat uji disolusi adalah tablet alopurinol generik berlogo kode A dan tablet alopurinol paten kode X dan Y. Secara umum, tablet alopurinol paten memiliki mutu yang lebih baik dari tablet alopurinol generik berlogo.

VII.2 Saran

Disarankan untuk melakukan pengujian bioavailabiliti dari tablet alopurinol untuk melengkapi hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shargel, L., 1988. *Biofarmaseutika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi II, Terjemahan dari *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Oleh Fasich & Siti S, Airlangga University Press, Surabaya, 96, 167.
2. Widjajanti V.N., 1998. *Obat Obatan*, Kanisus, Semarang, 28.
3. Ganiswarna S.G., Rianto S., Frans D.S., Purwastyastuti, & Nafrialdi (Eds), 1995. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 4, Bagian Farmakologi FKUI, Jakarta, 221.
4. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta., 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi I, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 74, 1084-1085.
5. Lachman L., H.A Liberman., J.L Kanig., 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi III, Terjemahan *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*. Oleh S Suyatmi, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 645-649, 651,655,660.
6. Wattimena R.J., Siregar C.J.P., 1986. *Beberapa Aspek Pokok Pengujian Mutu Perbekalan Farmasi*, Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 1-3, 26.
7. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan., 1979. *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan RI, 6,7.
8. Lieberman, H.A., Lachman., and Schwartz, J.B., 1990. *Pharmaceutical Dosage Forms Tablet's*, second edition, Vol 2, Marcel Dekker, Inc, New York, 325 - 3
9. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan., 1989. *Metode Analisis - Uji Disolusi*, Pusat Pemeriksaan Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan RI , Jakarta, 1-2.
10. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan., 1989. *Informatorium Obat Generik*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 223.
11. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan., 1996. *Kumpulan Perundang-Undangan Bidang Obat*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta. 38,171.
12. Ansel H.C., 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV, Terjemahan dari *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*. Oleh Ibrahim F, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 244.

13. Banakar U.V., 1991. *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker, Inc. New York, 2.
14. Abdou, H.M., 1989. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 11
15. Purwanto H., 2002. *Data Obat di Indonesia*, Edisi X, Grafindian Medipress, Jakarta, 302.
16. Tjay T. H., Kirana R., 2001. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, Edisi V, Cetakan I, PT Elex Media Komputindo, Gramedia, Jakarta 322.
17. Mutschler E., 1991. *Dinamika Obat*, Edisi V, Terjemahan Widiyanto M.B, Ranti A.S, ITB, Bandung, 220.
18. Manfred E.W.(Ed.), 1994. *Asas Asas Kimia Medisinal*, Edisi IV, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 368.
19. Ebel S., 1992. *Obat Sintetik*, Buku Ajar dan Buku Pegangan, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 94.
20. Day R.A., Underwood A.L., 2002. *Analisis kimia Kuantitatif*, Edisi VI, Terjemahan dari *Analytical Chemistry Quantitative*. Oleh Sopyan I, Erlangga, Jakarta, 385,396.
21. Kennedy J.H., 1990. *Analytical Chemistry: Principles*, Edisi II, Saunders Collage Publishing, New York, 420.
22. Khopkar, S.M., 1990. *Konsep Dasar Kimia Analitik*, Terjemahan Saptorahardjo A, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 216-217.