

**KETERSEDIAAN HAYATI KOMPARATIF SEDIAAN SIRUP  
KERING AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN YANG  
BEREDAR DI MAKASSAR PADA KELINCI**

**OLEH**  
**NURINSANI**  
**95 03 114**

PERPUSTAKAAN PUSAT UNIV. HASANUDDIN	
Tgl. Terima	9-1-03
Asal Dari	Fah. Mupa
Banyaknya	1 Ely.
Harga	Harahil
No. Inventaris	030109.011
No. ...	



**JURUSAN FARMASI**  
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2001**

# SKRIPSI

OLEH

**NURINSANI**

**95 03 114**



**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2001**



**KETERSEDIAAN HAYATI KOMPARATIF SEDIAAN SIRUP  
KERING AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN YANG  
BEREDAR DI MAKASSAR PADA KELINCI**

**OLEH**

**NURINSANI  
95 03 114**

**Skripsi**

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

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2001**

KETERSEDIAAN HAYATI KOMPARATIF SEDIAAN SIRUP KERING  
AMOKSISILIN GENERIK DAN PATEN YANG BEREDAR DI MAKASSAR  
PADA KELINCI

Disetujui oleh  
Pembimbing utama



Drs. H. Kus Harvono, MS.  
Nip. 130 785 084

Pembimbing pertama



Dr. H. Syahrudin Kadir, MSc.  
Nip 130 687 208

Pembimbing kedua



Dra Christiana Lethe  
Nip 131 122 068

Pada tanggal 8 september 2000

## UCAPAN TERIMAH KASIH

Segala puji Bagi ALLAH Subhanahu Wa Taala, segala pujian hanya milik-Nya, kita mohon pertolongan, memohon ampunan dan berlindung kepada-Nya dari segala kejelekan diri dan kejelekan amalan. Salam dan salawat atas Rasulullah SAW dan keluarganya, sahabat dan orang-orang yang mengikuti beliau dengan baik hingga hari akhir.

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat ALLAH Azza Wa Jalla yang dengan izin dan pertolongan-Nya hingga penulis mampu menyelesaikan tugas akhir ini, sebagai syarat untuk menyelesaikan studi di Jurusan farmasi FMIPA Universitas Hasanuddin. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Drs.Kus Haryono MS, sebagai pembimbing utama, Bapak Dr. Syaharuddin Kadir MSc. sebagai pembimbing pertama, dan kepada ibu Dra. Christiana Lethe sebagai pembimbing kedua yang telah banyak membantu penulis dengan meluangkan waktu untuk membimbing penulis dan pengetahuan yang diberikan. Melalui skripsi ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu penulis selama masa studi hingga penyelesaian skripsi ini, yaitu kepada :

1. Pimpinan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.
2. Ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin

3. Ibu Dra. Ermina Pakki MSi, sebagai penasehat akademik yang telah membimbing penulis selama menjalani studi di Jurusan Farmasi FMIPA UNHAS.
4. Bapak dan ibu dosen Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.
5. Rekan-rekan "Angkatan 95" utamanya Hera, Mira, Eni, Marina, Marni, dan kawan lain yang penulis tidak sempat sebutkan, terima kasih atas bantuan dan dorongannya.
6. Saudariku fillah Kak Ana, Dekan, Lutfah, Marni, Sri, Ada, Indri, Erna, Isma, dan Dira dan saudara-saudaraku seperjuangan di Forum Studi Ulul Albaab, serta Adik-adik di Mushollah Istiqamah, semoga Allah Azza Wa Jalla membalas dengan kebaikan atas dorongan mereka.

Salam hormat kepada Ibunda tercinta, dan salam sayang kepada kakak-kakakku tercinta terima kasih atas pengertian dan dukungannya. Semoga Allah Azza wa Jalla memberikan rahmatnya kepada kita.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini sangat jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis mengharapkan kritikan dan saran untuk lebih memperbaikinya, namun penulis tetap mengharapkan bahwa skripsi ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan dan bernilai ibadah di sisi Allah Subhanahu wa Taala. Akhir kata hanya Allah Subhanahu wa Taala yang Maha Sempurna dan Maha Mengetahui.

Makassar, Muharram 1422 H/ April 2001

Penulis



## ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang ketersediaan hayati komparatif dari dua sediaan sirup kering Amoksisilin generik dan paten yang beredar di Makassar pada hewan uji kelinci dengan tujuan untuk membandingkan parameter ketersediaan hayati antara sirup kering Amoksisilin generik terhadap sirup kering Amoksisilin paten untuk melihat ada tidaknya perbedaan ketersediaan hayati antara kedua produk tersebut.

Pada penelitian ini sediaan Amoksisilin generik dan paten diberikan secara peroral kepada hewan uji kelinci kemudian pengambilan cuplikan darah dari vena marginalis dilakukan pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180 setelah pemberian obat. Selanjutnya kadar Amoksisilin dalam darah kelinci ditetapkan secara spektrofotometri UV, kemudian ditetapkan parameter-parameter ketersediaan hayatinya yaitu luas daerah di bawah kurva (AUC),  $C_p$  maks, dan  $t$  maks.

Dari amoksisilin paten didapatkan nilai AUC sebesar 505,67; 428,44; 437,97 mg.menit/ml dan nilai  $C_p$  maks 6,8060; 7,3947; 6,8646  $\mu\text{g/ml}$  serta nilai  $t$  maks 73,83; 64,63; 79,28 menit. Sedangkan amoksisilin generik didapatkan nilai AUC sebesar 443,03; 331,42; 434,58 mg.menit/ml<sup>2</sup> dan nilai  $C_p$  maks 6,8628; 8,0872; 6,9389  $\mu\text{g/ml}$  serta nilai  $t$  maks 69,86; 62,67; 73,17 menit.

Dari hasil analisis statistik menggunakan rancangan acak lengkap didapatkan bahwa tidak ada perbedaan yang nyata antara sediaan amoksisilin generik dan sediaan amoksisilin paten tersebut.

## ABSTRACT

An investigation on comparative bioavailability from two preparation of patent and generic amoxicillin drug syrup which there were in Macassar on rabbits test animals has been made the purpose of this investigation was to compare bioavailability parameter between generic Amoxicillin dry syrup and patent amoxicillin dry syrup for shown bioavailasbility there were or not different between both preparation.

In this investigation, patent and generic Amoxicillin dry syrup given peroral to rabbit and taken blood sample from marginalis vein on the 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, 45<sup>th</sup>, 60<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup>, 105<sup>th</sup>, 120<sup>th</sup>, 150<sup>th</sup>, 180<sup>th</sup> second. After given the drug. Than Amoxicillin concentration in rabbit blood was determine with UV spectrophotometric, and determined. Bioavailability parameters i.e. AUC, Cp max and t max.

The result showed patent amoxicillin had AUC value were 505,67; 428,44; 437,97 mg.minut/ml. Cp max value were 6,8060; 7,3747; 6,8646  $\mu$ g and t max. value were 73,83; 64,63; 79,28 minut and from generic amoxicillin founded AUC value were 443,03; 331,42; 434,58mg.minut/ml; Cp max value were 6,8628; 8,0872; 6,9289  $\mu$ g/ml and t max value were 69,86; 62,67; 73,17 minut. The statistical analysis using completely randomised design showed that no significantly between generic and patent Amoxicillin dry syrup.



## DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH .....	iv
ABSTRAK .....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II POLA PENELITIAN.....	5
BAB III TINJAUAN PUSTAKA.....	7
III.1 Tinjauan dari Ketersediaan Hayati.....	7
III.2 Tinjauan tentang Antibiotik.....	10
III.3 Tinjauan tentang Obat Generik dan Obat Paten.....	12
III.4 Tinjauan tentang Amoksisilin.....	14
III.4.1 Rumus Bangun.....	14
III.4.2 Rumus molekul.....	14
III.4.3 Nama Kimia.....	14
III.4.4 Sifat Fisika Kimia.....	14
III.4.5 Stabilitas.....	15
III.4.6 Mekanisme Kerja Amoksisilin.....	15

III.5 Tinjauan tentang Sirup.....	17
III.6 Tinjauan tentang Spektrofotometer.....	18
<b>BAB IV PELAKSANAAN PENELITIAN.....</b>	<b>22</b>
IV.1 Alat dan Bahan.....	22
IV.1.1 Alat-alat yang digunakan.....	22
IV.1.2 Bahan-bahan yang digunakan.....	22
IV.2 Penyiapan Sampel.....	23
IV.3 Penyiapan Bahan Penelitian.....	23
IV.3.1 Pembuatan Larutan Trikloroasetat.....	23
IV.3.2 Pembuatan Larutan Natrium Sitrat.....	23
IV.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji.....	23
IV.4.1 Pemilihan Hewan Uji.....	23
IV.4.2 Penyiapan Hewan Uji.....	23
IV.5 Perlakuan terhadap Hewan Uji.....	24
IV.6 Penentuan Kadar Amoksisilin dalam Plasma.....	24
IV.6.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	24
IV.6.2 Pembuatan Kurva Baku.....	25
IV.6.3 Penetapan Kadar Amoksisilin dalam Darah Kelinci dengan Spektrofotometer.....	25
IV.7 Pengumpulan Data.....	26
IV.8 Analisis Data.....	26
IV.9 Pembahasan Hasil.....	26

III.5 Tinjauan tentang Sirup.....	17
III.6 Tinjauan tentang Spektrofotometer.....	18
<b>BAB IV PELAKSANAAN PENELITIAN.....</b>	<b>22</b>
IV.1 Alat dan Bahan.....	22
IV.1.1 Alat-alat yang digunakan.....	22
IV.1.2 Bahan-bahan yang digunakan.....	22
IV.2 Penyiapan Sampel.....	23
IV.3 Penyiapan Bahan Penelitian.....	23
IV.3.1 Pembuatan Larutan Trikloroasetat.....	23
IV.3.2 Pembuatan Larutan Natrium Sitrat.....	23
IV.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji.....	23
IV.4.1 Pemilihan Hewan Uji.....	23
IV.4.2 Penyiapan Hewan Uji.....	23
IV.5 Perlakuan terhadap Hewan Uji.....	24
IV.6 Penentuan Kadar Amoksisilin dalam Plasma.....	24
IV.6.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	24
IV.6.2 Pembuatan Kurva Baku.....	25
IV.6.3 Penetapan Kadar Amoksisilin dalam Darah Kelinci dengan Spektrofotometer.....	25
IV.7 Pengumpulan Data.....	26
IV.8 Analisis Data.....	26
IV.9 Pembahasan Hasil.....	26

IV.10 Pengambilan Kesimpulan.....	26
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	27
V.1 Hasil.....	27
V.2 Pembahasan.....	27
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	31
VI.1 Kesimpulan.....	31
VI.2 Saran.....	31
DAFTAR PUSTAKA.....	32
SKEMA KERJA.....	35

## DAFTAR TABEL

### Tabel

I	Hasil Perhitungan Kadar Amoksisilin Paten dalam Plasma Darah Kelinci....	36
II	Hasil Perhitungan Kadar Amoksisilin Generik dalam Plasma Darah Kelinci.....	37
III	Hasil Perhitungan Tetapan $K_e$ dan $K_a$ .....	38
IV	Hasil Perhitungan Waktu Paruh ( $t_{1/2}$ ) dan Area Under Curve (AUC).....	38
V	Hasil Perhitungan $C_p$ maks dan Waktu untuk Mencapai $C_p$ maks ( $t_{maks}$ )...	38

## DAFTAR LAMPIRAN

A	Data perhitungan dosis Amoksisilin.....	39
B	Data Serapan Kurva Baku Larutan Amoksisilin pada Panjang Gelombang 272,5 nm.....	40
C	Perhitungan Nilai Parameter Farmakokinetik Amoksisilin Paten.....	41
D	Perhitungan Nilai Parameter Farmakokinetik Amoksisilin Generik.....	44
E	Hasil Analisis Statistik Nilai Parameter Ketersediaan Hayati dari Kedua Sediaan dengan Menggunakan Rancangan Acak Lengkap.....	47

## DAFTAR GRAFIK

I	Grafik Panjang Gelombang Maksimum Larutan Amoksisilin .....	54
II	Grafik Kurva Baku Amoksisilin pada Panjang Gelombang 272,5 nm.....	55
III	Grafik Profil Farmakokinetik Amoksisilin.....	56

# BAB I

## PENDAHULUAN

Frekuensi penyakit infeksi di Indonesia masih cukup tinggi, walaupun sudah mulai menurun sesuai dengan peningkatan pelayanan kesehatan yang diberikan oleh dokter dan paramedis, disamping juga meningkatnya taraf hidup masyarakat. Akan tetapi antibiotik masih memegang peranan penting dalam pengobatan baik untuk penderita berobat jalan ataupun penderita yang dirawat di Rumah sakit (1).

Sekarang ini telah banyak antibiotik yang ditemukan yang mungkin lebih poten dari antibiotik yang ditemukan sebelumnya. Dalam pasaran pun banyak sekali tersedia dalam berbagai macam kemasan antibiotik peroral, baik tunggal ataupun dalam bentuk kombinasi tetap (1).

Amoksisilin adalah salah satu antibiotik dari golongan penisilin semisintetik yang sukar larut dalam air. Amoksisilin mempunyai spektrum antibakteri yang 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 lebih tinggi dan sering digunakan sebagai obat pilihan untuk pencegahan dan pengobatan infeksi yang disebabkan bakteri tertentu, pada penderita yang tidak alergi (2). Laporan klinik terdahulu menunjukkan bahwa pemberian secara oral Amoksisilin mempunyai keuntungan dibandingkan Ampisilin termasuk absorpsi gastrointestinal



lebih lengkap sehingga memberikan permukaan atau level plasma dan urin yang lebih tinggi, kurang menyebabkan diare dan sedikit ada pengaruh makanan terhadap absorpsi. Jadi kelihatannya Amoksisilin dapat menggantikan Ampisilin dalam pengobatan infeksi sistemik tertentu dan saluran kencing. Amoksisilin tersedia dalam berbagai bentuk sediaan oral dan salah satu bentuk sediaan amoksisilin yang terdapat dipasaran adalah suspensi, baik itu sediaan generik ataupun sediaan paten (3).

Suspensi adalah merupakan sistem heterogen yang terdiri dari dua fase. Fase kontinu atau fase luar umumnya merupakan cairan atau semipadat dan fase terdispersi atau fase dalam terbuat dari partikel-partikel kecil yang pada dasarnya tidak larut tetapi terdispersi seluruhnya dalam fase (4).

Obat Generik adalah obat yang dipasarkan dengan nama resmi sesuai dengan khasiat yang dikandungnya, dikemas secara sederhana dan tidak membutuhkan usaha promosi, sebaliknya obat paten menggunakan nama dagang dari pabrik yang memproduksinya, walaupun zat khasiat atau jenis obat yang dikandungnya sama. Untuk menarik pembeli maka obat tersebut dikemas dan dipromosikan melalui berbagai cara yang tentunya mengakibatkan harga obat sangat meningkat (5).

Diharapkan bahwa mutu obat generik setidaknya harus sama dengan mutu obat paten sehingga menghilangkan keraguan masyarakat terhadap mutu obat generik. Kenyataannya masyarakat telah terbiasa menggunakan obat paten yang diakui dalam beberapa hal lebih baik termasuk bentuk dan cita rasanya, sehingga masyarakat cenderung menilai bahwa mutu obat digambarkan dengan harganya yang

tinggi, karena itu mereka menganggap bahwa obat dengan harga yang mahal lebih baik dari harga yang murah (5).

Hal tersebut menimbulkan pertanyaan apakah perbedaan harga jual antara obat paten terhadap obat generik tersebut sebanding dengan mutu fisika dan ketersediaan hayatinya. Untuk membuktikan hal ini telah dilakukan penelitian tentang mutu fisika dari kedua sediaan tersebut dimana dari penelitian ini didapatkan adanya perbedaan bobot jenis, waktu yang diperlukan untuk mendispersikan kembali endapan pada dasar wadah, ukuran partikel, volume sedimentasi, kekentalan, sifat aliran serta uji sensori antara sirup amoksisilin paten dan generik. Sedangkan dari hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang sangat nyata antara mutu fisika sediaan sirup amoksisilin generik dan paten (6). Sehingga untuk melengkapi informasi obat generik masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dengan melihat beberapa parameter farmakokinètikanya.

Ketersediaan hayati menunjukkan pengukuran suatu laju dan jumlah obat yang aktif terapeutik yang mencapai sirkulasi umum. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan parameter ketersediaan hayati antara sirup kering Amoksisilin generik terhadap sirup kering Amoksisilin paten untuk melihat ada tidaknya perbedaan ketersediaan hayati antara kedua produk tersebut.

Kadar Amoksisilin dalam darah kelinci ditetapkan secara spektrofotometri UV, kemudian ditetapkan parameter ketersediaan hayatinya yaitu luas daerah dibawah kurva kadar terhadap waktu (AUC), kadar puncak obat dalam plasma ( $C_p$  max) dan waktu kadar puncak ( $t_{max}$ ).

Pengambilan kesimpulan dilakukan dengan membandingkan harga parameter-parameter ketersediaan hayati dari tiap sediaan obat yang kemudian diuji secara statistik dengan menggunakan rancangan acak lengkap untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan ketersediaan hayati antara kedua produk tersebut.

## BAB II

### POLA PENELITIAN

#### II.1 Penyiapan alat dan bahan

Alat dan bahan disiapkan sesuai dengan kebutuhan penelitian

#### II.2 Pemilihan produk obat

Obat yang diteliti ketersediaan hayatinya adalah sediaan sirup kering Amoksisilin (generik) 60 ml dan sirup kering Amoksisilin (paten) 60 ml.

#### II.3 Analisis kualitatif Amoksisilin

#### II.4 Penyiapan hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah kelinci jantan yang sehat dengan bobot badan berkisar antara 1,5 – 2,0 kg.

#### II.5 Perlakuan hewan uji

Digunakan 6 ekor kelinci yang dibagi dalam 2 kelompok perlakuan

Kelompok I : Diberi suspensi Amoksisilin generik dosis 35 mg

Kelompok II : Diberi suspensi Amoksisilin paten dosis 35 mg

#### II.6 Pembuatan larutan pereaksi

Untuk menetapkan kadar obat dalam darah digunakan larutan antikoagulan dan larutan pengendap protein.

## II.7. Pengolahan dan analisis data

Kadar Amoksisilin dalam darah diukur persatuan waktu tertentu menggunakan spektrofotometer UV . Data yang diperoleh diolah berdasarkan model kompartemen yang terjadi kemudian diuji secara statistik dengan menggunakan rancangan acak lengkap.

## II.8 Pembahasan hasil

Hasil yang telah dianalisis secara farmakokinetik dan statistik kemudian dibahas.

## II.9 Pengambilan kesimpulan

### BAB III

#### TINJAUAN PUSTAKA

##### III.1 Tinjauan dari ketersediaan hayati (16)

Ketersediaan hayati menunjukkan suatu pengukuran laju dan jumlah obat yang aktif terapeutik yang mencapai sirkulasi umum. Sedangkan ketersediaan hayati komparatif atau biasa juga disebut ketersediaan hayati relatif adalah perbandingan hasil yang diperoleh dari percobaan setelah pemberian berbagai bentuk sediaan farmasetik yang dapat menjelaskan pengaruh berbagai bentuk tersebut terhadap laju dan intensitas disposisi zat aktif dalam tubuh (7).

Ketersediaan hayati suatu obat dapat diukur pada keadaan pasien yang bersangkutan (secara *in vivo*) dengan menentukan kadar obat dalam plasma darah dan setelah mencapai keseimbangan antara semua cairan tubuh (keadaan  $t_{max}$ ) ada korelasi yang baik antara kadar obat di dalam plasma dengan efek terapi (8).

Sekarang telah dicoba untuk menentukan kadar obat di dalam air liur, dan ternyata terdapat hubungan antara kadar obat dalam air liur dengan kadar obat dalam plasma. Sebagai contoh pada fenitoin terdapat perbandingan kira-kira 1 : 10 contoh air liur diambil pada pagi hari sebelum menelan obat (8).

Ketersediaan farmasetik ditentukan secara *in vitro* dengan mengukur kecepatan disolusi zat aktif dalam waktu tertentu. Dan tidak ada korelasi positif antara pengukuran kadar obat *in vivo* (dalam plasma) dengan pengukuran kadar

antara pengukuran kadar obat in vivo (dalam plasma) dengan pengukuran kadar obat secara in vitro. Pengertian ketersediaan hayati lebih banyak digunakan daripada pengertian ketersediaan farmasetik (8).

Cara pengukuran Ketersediaan hayati adalah merupakan cara yang paling baik untuk meramalkan efek terapeutik dan untuk menentukan Ketersediaan hayati suatu obat maka parameter-parameter yang digunakan untuk mendapatkan data plasma adalah :  $t_{maks}$ , waktu konsentrasi plasma mencapai puncak dapat disamakan dengan waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimum setelah pemberian obat. Jika harga  $t_{maks}$  menjadi lebih kecil berarti sedikit waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi plasma puncak. Dan laju absorpsi obat menjadi lebih cepat. Satuan  $t_{maks}$  adalah satuan waktu (misal jam, menit).  $C_p$  maks, Konsentrasi puncak yang menunjukkan konsentrasi obat maksimum dalam plasma setelah pemberian obat secara oral.  $C_p$  maks memberi suatu petunjuk bahwa obat cukup diabsorpsi secara sistemik untuk memberi respon terapeutik, selain itu  $C_p$  maks juga memberi petunjuk dari kemungkinan adanya kadar toksik obat. Satuan  $C_p$  maks adalah satuan konsentrasi (misal  $\mu\text{g/ml}$ ,  $\text{mg/ml}$ ). AUC, Area di bawah kurva kadar obat dalam plasma waktu adalah suatu ukuran dari jumlah Ketersediaan hayati suatu obat. AUC mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik. AUC adalah area dibawah kurva kadar obat dalam plasma-waktu dari  $t = 0$  sampai  $t = \infty$ . Satuan AUC dapat ditentukan dengan suatu prosedur integrasi numerik, metode rumus trapesium, atau secara langsung

dengan menggunakan planimeter. Satuan AUC adalah konsentrasi-waktu (misalnya : mg menit/ml). Dari Pengukuran Ketersediaan hayati obat yang memberikan gambaran mengenai data farmakokinetik inilah kemudian dapat ditentukan dosis terapeutik, interval pemberian, jangka waktu pemberian dan lain-lain parameter yang perlu untuk dapat menggunakan obat dengan baik (9).

Ketersediaan hayati digunakan untuk memberikan gambaran mengenai keadaan dan kecepatan obat diabsorpsi dari bentuk sediaan dan digambarkan dengan kurva kadar waktu setelah obat diminum dan berada dalam cairan biologik seperti darah dan urine (9)

Data ketersediaan hayati digunakan untuk menentukan :

1. Jumlah atau bagian obat yang diabsorpsi dari bentuk sediaan
2. Kecepatan obat yang diabsorpsi
3. masa kerja obat berada dalam cairan biologik atau jaringan, bila dihubungkan dengan respon pasien
4. hubungan antara kadar obat dalam darah dengan efektifitas terapi atau efektoksik

Dalam industri farmasi, ketersediaan hayati dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam memilih dan menyusun formula sediaan obat dengan :



1. Membandingkan macam-macam formulasi substansi obat untuk menentukan formula mana yang paling cocok sehubungan dengan absorpsi obat tersebut.
2. Membandingkan ketersediaan hayati substansi obat dari bermacam-macam batch sediaan obat yang diproduksi.
3. Membandingkan ketersediaan hayati substansi obat dari bermacam-macam sediaan obat seperti tablet, kapsul, eliksir.
4. Membandingkan ketersediaan hayati substansi obat dari sediaan obat yang sama tapi dari pabrik lain (9).

Untuk mengukur dan meramalkan efek terapeutik suatu obat selain dengan mengukur langsung kadar obat pada tempat reseptornya juga dapat dilakukan dengan mengukur kadar plasma/serum obat. Pengukuran kadar obat dalam plasma sangat bermanfaat sebagai pegangan untuk dapat meramalkan efek terapeutik obat dan mengurangi kemungkinan efek toksik. Dr. Wagner melaporkan bahwa setelah dilakukan monitoring kadar serum digoxin di Massachusetts General Hospital maka insidens digitoxicity pada pasien-pasien di situ telah 2,12 kali lebih rendah daripada pasien-pasien di Peter Bent Brigham Hospital dimana belum dilakukan monitoring kadar digoxin serum (9).

### III.2 Tinjauan tentang Antibiotik

Antibiotik adalah senyawa kimia khas yang dihasilkan dari organisme hidup termasuk struktur analognya yang dibuat secara sintetik yang dalam kadar

rendah mampu menghambat proses penting dalam kehidupan satu spesies atau lebih mikroorganime. Pada awalnya antibiotik diisolasi dari mikroorganisme tetapi sekarang beberapa antibiotik telah didapatkan dari tanaman tinggi atau binatang (2).

Antibiotik (Penisilin) ditemukan pertama kali secara tidak sengaja oleh seorang sarjana Inggris Dr. Alexander Fleming pada tahun 1929. Sebuah kelompok peneliti dari Oxford yang dipimpin oleh Florey dan Chain telah berhasil mengisolasinya dari biakan *Penicillium notatum* pada tahun 1940 dan baru satu tahun kemudian penisilin digunakan dalam dunia pengobatan infeksi pada manusia (2,3).

Beberapa antibiotik bekerja terhadap dinding sel bakteri (penisilin dan sefalosporin) atau membran sel bakteri (kelompok polimiksin). Tetapi mekanisme kerja yang terpenting adalah perintangan selektif metabolisme protein bakteri, sehingga sintesis protein terhambat dan bakteri musnah atau tidak berkembang lagi, misalnya kloramfenikol, ampisilin dan amoksisilin (2).

Berdasarkan spektrum aktivitasnya, antibiotik dibagi :

1. Antibiotik dengan spektrum luas, efektif terhadap gram positif maupun gram negatif. Contohnya turunan tetrasiklin, turunan aminoglikosida, turunan penisilin seperti amoksisilin dan ampisilin.
2. Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan pada bakteri gram positif.  
Contohnya basitrasin, eritromisin, penisilin G dan penisilin V
3. Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap bakteri gram negatif.

Contohnya kolistrin, polimiksin B sulfat dan sulfomisin.

4. Antibiotik yang aktivitasnya lebih dominan terhadap mycobakteria

Contohnya streptomisin, kanamisin dan rifampisin.

5. Antibiotik yang aktif terhadap jamur (anti jamur)

Contohnya griseofulfin, antibiotik polien seperti nistatin

6. Antibiotik yang aktif terhadap neoplasma (anti kanker)

Contohnya aktinomisin, bleomisin, daunorobisin (2).

Berdasarkan struktur kimianya antibiotik dibagi menjadi 10 kelompok diantaranya antibiotik  $\beta$  laktam seperti turunan penisilin, sefalosporin dan  $\beta$  laktam non klasik. Antibiotik  $\beta$  laktam adalah antibiotik yang strukturnya mempunyai cincin  $\beta$  laktam, banyak dikembangkan untuk pengobatan infeksi bakteri (2).

### III.3 Tinjauan tentang obat generik dan obat paten

Istilah obat "generik" mempunyai konotasi lebih dari satu dimana obat generik ini baru mendapat konotasi baru setelah gebrakan departemen kesehatan untuk memproduksi obat yang lebih murah dalam rangka menekan biaya pelayanan kesehatan. Gebrakan ini merupakan lanjutan dari gebrakan untuk mempopulerkan obat esensial (12).

Obat generik berlogo saat ini baru digalakkan pemakaiannya oleh pemerintah dan berdasarkan surat keputusan menteri kesehatan No. 05417/A/SK/XII/89, maka obat generik yang diedarkan harus mencantumkan

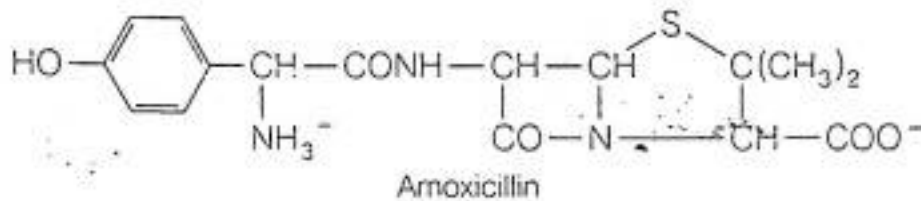
label khusus pada penandaannya. Logo adalah tanda pengenalan yang diberikan pada obat generik yang menuruti persyaratan mutu yang ditetapkan oleh Menteri Kesehatan (13,14).

Obat paten adalah obat jadi dengan nama dagang yang terdaftar atas nama si pembuat atau yang dikuasakan serta dijual dalam bungkus asli dari pabrik yang memproduksinya. Di belakang nama paten tersebut selalu ada tanda bulatan dengan huruf "R" di dalamnya, yang berarti Register atau terdaftar. Untuk mendapatkan nama paten perusahaan harus mendaftarkan produknya di kantor perindustrian Jakarta dan obat yang telah terdaftar mendapat perlindungan hukum, terhadap pemalsuan/peniruan untuk jangka waktu tertentu (10 Tahun) dan untuk selanjutnya dapat diperpanjang lagi (13). Perihal keabsahan obat baik itu obat generik maupun obat paten harus mendapat persetujuan Menteri Kesehatan, setelah itu obat tersebut baru beredar atau diperjual belikan. Bila dijumpai obat yang tidak tercantum nomor pendaftaran (No. Reg) pada kemasan aslinya, sebaiknya obat tersebut tidak dibeli meskipun di perlukan, karena keamanannya belum dijamin, dan hal ini merupakan tanggung jawab apoteker untuk membantu menjamin bahwa obat dibawah pengawasannya telah memenuhi kriteria stabilitas yang dapat diterima dengan cara memberikan informasi tentang cara penggunaan obat yang benar (13,14,15).

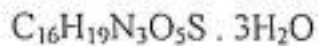


### III.4 Tinjauan tentang Amoksisilin

#### III.4.1 Rumus bangun (16,17)



#### III.4.2 Rumus molekul (17)



BM : 419,45

#### III.4.3 Nama kimia (3, 19, 23)

- (6R)-6-[ $\alpha$ -D-(4-Hydroxyphenyl) glycyamino ] penicillanic Acid
- D (-)- $\alpha$ -Amino-p- hydroxy benzympenicillin.

#### III.4.4 Sifat Fisika Kimia (3)

Amoksisilin trihidrat merupakan serbuk kristalin halus, putih atau hampir putih, hampir tidak berbau, kelarutannya 1 bagian dalam 400 bagian air, 1000 bagian alkohol (95%) dan 200 bagian metil alkohol serta hampir tidak larut dalam  $CHCl_3$ , pelarut eter dan dalam campuran minyak.

### III.4.5 Stabilitas (17)

Amoksisilin memiliki dua jalur degradasi, disebut sebagai dimerisasi dan peruraian hidrolitik pada cincin  $\beta$ -laktam. Dimerisasi (Ammolisis - diri sendiri) dari Amoksisilin berlangsung lewat penyerangan nukleofilik oleh gugus amino rantai samping bebas dalam suatu molekul kedua. Ini merupakan katalisis basa umum melalui gugus amino rantai samping dan gugus periodik terionisasi dalam molekul lain.

Amoksisilin harus disimpan dalam wadah tertutup rapat pada suhu kamar yang dikontrol (tidak lebih dari 30 derajat celcius). Peningkatan temperatur dan kelembaban dapat membebaskan molekul air dari hasil katalisis yang berperan dalam hidrolisa Amoksisilin. Suspensi oral stabil selama 7 hari pada suhu kamar atau suhu sejuk. Bagaimanapun pendinginan adalah merupakan kondisi penyimpanan yang disarankan.

### III.4.6 Mekanisme Kerja Amoksisilin

#### - Aksi Antimikroba (19)

Amoksisilin merupakan bakterisidal, efektif melawan mikroorganisme dan mempunyai aksi yang serupa dengan Ampisilin. Telah dilaporkan bahwa Amoksisilin terutama menghambat sintesa "Cross Wall". Amoksisilin telah dilaporkan agak lebih aktif dibandingkan

Ampisilin melawan beberapa *Streptococcus sp* dan *Salmonella Sp*, tetapi kurang aktif melawan *Shigella Sp*. Absorpsi Amoksisilin jika diberikan melalui mulut akan menghasilkan puncak konsentrasi plasma antibiotik yang meningkat hingga 2,5 kali dari pada ampisilin dalam dosis yang sama.

#### - Resistensi (19)

Amoksisilin trihidrat resisten pada inaktivasi oleh asam dari sekresi lambung.

#### - Efek Samping / toksisitas (20)

- › Reaksi hipersensitif pada ruam kulit
- › Gastrointestinal seperti mual, muntah, diare.

#### - Indikasi

Merupakan antibiotik dengan spektrum luas untuk mengatasi infeksi yang disebabkan oleh organisme gram negatif (*H. Influenza*, *E.coli*, *P. Mirabilis*, *N.Gonorrhoeae*), Gram positif (*Streptococcus* termasuk *S.faecalis*, dll).

- Aktivitas terhadap spesies *Shigella* sedikit

- Digunakan untuk otitis media akut, sinusitis akut (kecuali disebabkan oleh *H. Influenza* penghasil  $\beta$ -laktamase) dan infeksi saluran kemih lain, gonore tanpa komplikasi dan infeksi *Salmonella* (misalnya demam enterik, tidak untuk gastroiintestinal ringan). Amoksisilin tidak efektif untuk Faringitis gonore, infeksi gonore anorektal (19).

### III.5 Tinjauan tentang Sirup

Penggunaan istilah sirup ini juga digunakan dalam bentuk sediaan cair yang dibuat untuk dengan pengental dan pemanis termasuk suspensi oral, suspensi adalah dispersi kasar yang mengandung bahan yang terdispersi tidak larut yang terbagi halus dalam medium cair. Bentuk pemberian tersuspensi adalah diberikan dalam rute oral, injeksi IM/SC, digunakan dalam kulit dan untuk pengobatan mata (18,19).

Suspensi oral adalah merupakan bentuk sediaan yang menguntungkan untuk pemberian kepada anak-anak atau orang dewasa yang memiliki kesulitan menelan kapsul atau tablet. Umumnya kandungan bahan padat dalam suspensi obat berkisar antara 250 – 500 mg setiap sendok teh. Suspensi memberikan dispersi yang lebih baik dalam saluran cerna di banding bentuk sediaan yang dikempa karena ukuran partikelnya kecil bekisar antara 1 – 50 mikrogram dan terdistribusi merata (20). Suspensi yang baik mempunyai kualitas tertentu yang diinginkan antara lain partikel yang terdispersi harus berukuran sedemikian rupa sehingga tidak mengendap dengan cepat pada dasar wadah, partikel yang mengendap didasar wadah tidak membentuk endapan yang keras (cake) jika dikocok perlahan-lahan endapan harus segera terdispersi kembali dan suspensi tidak boleh terlalu kental untuk dituang dari mulut botol (19).

Untuk tujuan pengobatan kualitas fisik dari suspensi dapat didefinisikan sebagai kondisi suspensi yang partikelnya tidak membentuk agregat dan tetap terdistribusi merata pada seluruh medium terdispersi. Keadaan



ideal seperti ini jarang dijumpai maka perlu ditambahkan pensuspensi bahwa jika partikel-partikelnya mengendap, partikel-partikel tersebut harus dapat tersuspensi kembali dengan pengocokan. Bahan pensuspensi adalah bahan yang dapat meningkatkan kekentalan bila ditambahkan ke dalam suspensi. Pada penyimpanan yang lama suspensi cenderung menjadi caking. Fungsi penting lain dari bahan pensuspensi adalah memudahkan pembentukan kembali suspensi pada pengocokan bila partikel tersuspensi terikat kuat dikenal sebagai agregat. Caking merupakan agregasi dari partikel-partikel ini dalam massa padatan pada dasar wadah.

### III.6 Tinjauan tentang Spektrofotometer (21)

Spektrofotometer sesuai dengan namanya adalah alat yang terdiri dari Spektrometer dan fotometer. Spektrofotometer menghasilkan sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu dan fotometer adalah alat pengukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau yang diabsorpsi. Jadi spektrofotometer digunakan untuk mengukur energi secara relatif jika energi tersebut ditransmisikan, direfleksikan atau diemisikan sebagai fungsi dari panjang gelombang.

Suatu spektrofotometer tersusun dari sumber spektrum tampak yang kontinu, monokromator, sel pengabsorpsi untuk larutan sampel atau blangko dan suatu alat untuk mengukur perbedaan absorpsi antara sampel dan blangko ataupun pembanding.

1. Sumber . Sumber yang biasa digunakan pada spektroskopi adalah lampu wolfram
2. Monokromator. Digunakan untuk memperoleh sumber sinar yang monokromatis, alatnya dapat berupa prisma ataupun grating.
3. Sel absorpsi. Pada pengukuran didaerah tampak kuvet kaca atau kuvet kaca Core'x dapat digunakan tetapi untuk pengukuran pada daerah UV kita harus menggunakan sel kuarsa karena gelas tidak tembus cahaya pada daerah ini. Umumnya lebar kuvet adalah 10 mm, tetapi yang lebih kecil ataupun yang lebih besar dapat digunakan .
4. Detektor. Peranan detektor penerima adalah memberikan respon terhadap cahaya pada berbagai panjang gelombang.

Hukum Lambert Beer menyatakan bahwa penyerapan sebanding dengan jumlah molekul yang menyerap . Dari hukum Lambert Beer ini dapat diketahui hubungan antara transmittan, tebal cuplikan dan konsentrasi, hubungan ini dinyatakan sebagai berikut : (22)

$$\log I / T = a.b.c \quad A = \log I/T$$

Dengan a : Konstanta absorban

b : Panjang gelombang (nm)

c : Konsentrasi (g/l)

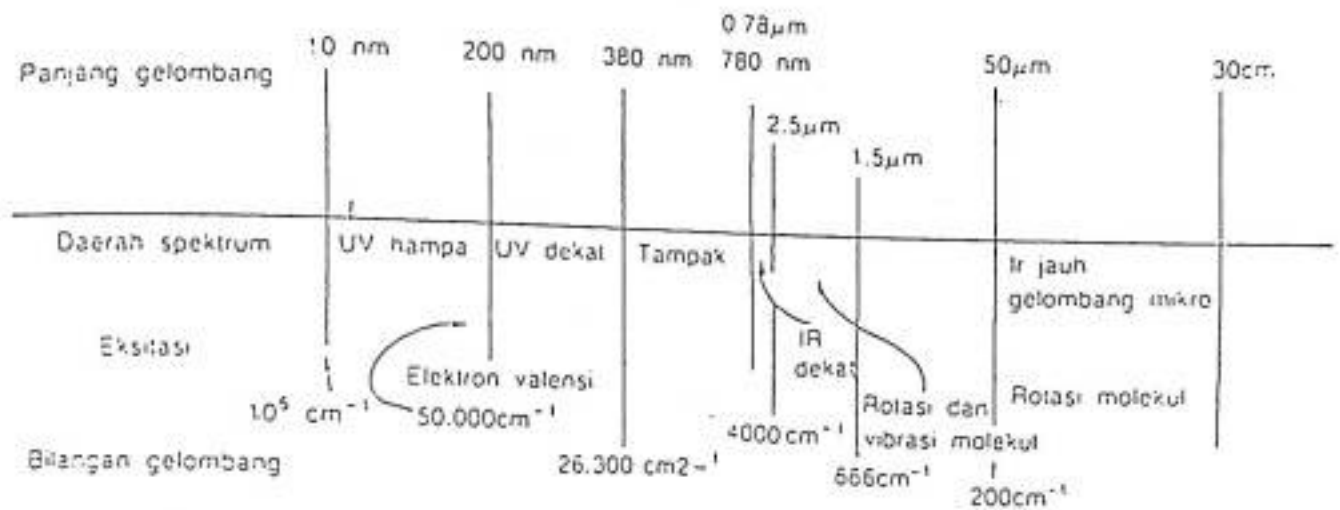
A : Absorban

T : Transmittan.

Spektrum UV-Vis disebut juga spektrum elektronik, karena terjadi sebagai hasil interaksi radiasi UV-Vis terhadap molekul yang mengakibatkan molekul tersebut mengalami transisi elektronik. Informasi yang didapat antara lain adanya gugus berikatan rangkap atau terkonyugasi yang mengabsorpsi radiasi elektromagnetik di daerah UV-Vis.

Pada spektrofotometri UV-Vis, radiasi Ultra violet yang dipakai adalah radiasi ultra violet dekat : 200-380 nm, sedangkan daerah yang berada pada panjang gelombang 120-200 nm ( $1 \text{ nm} = 10^{-7} \text{ cm} = 10 \text{ \AA} = 1 \text{ m}\mu$ ) dikenal sebagai daerah ultra violet hampa, karena pada waktu pengukuran harus tidak boleh ada udara, sehingga sukar dilakukan dan juga relatif tidak banyak memberikan keterangan untuk penentuan struktur. Diatas 200 nm merupakan daerah yang mudah pengukurannya dan spektrumnya banyak memberikan keterangan. Karena alasan praktis maka spektrofotometri ultraviolet umumnya dilakukan diatas 200 nm.

Untuk keperluan penentuan struktur spektrofotometri UV-Vis penggunaannya tidak seluas spektrofotometri inframerah, spektrometri massa dan spektrometri resonansi magnet proton. Kegunaan spektrofotometri elektronik ini terletak pada kemampuannya untuk mengukur jumlah ikatan rangkap atau konyugasi aromatik didalam suatu molekul. Panjang gelombang dalam daerah ultraviolet dan tampak biasanya dinyatakan dalam nanometer (nm). Spektrum elektromagnetik ditunjukkan pada gambar berikut



Spektrum UV-Visibel biasanya diukur pada larutan yang sangat encer. Sejumlah tertentu suatu senyawa (biasanya sekitar 1 mg, jika berat molekul senyawa tersebut berkisar antara 100 sampai 200) ditimbang dengan teliti, kemudian dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, setelah seluruh zat padat larut, ditambahkan pelarut yang sama sampai batas tertentu, misalnya sampai 100 ml. Sebagian dari larutan ini dipindahkan ke dalam kuvet. Kuvet lain yang sama berisi pelarut saja disiapkan pula untuk digunakan sebagai pembanding. Sel-sel ini ditempatkan dalam tempat yang diatur sedemikian rupa, sehingga berkas cahaya apakah itu berkas cahaya ultraviolet ataupun cahaya tampak dapat melewatinya.

## BAB IV

### PELAKSANAAN PENELITIAN

#### IV.1 Alat dan Bahan

##### IV.1.1 Alat-alat yang digunakan

1. Erlenmeyer ( Duran )
2. Gelas piala ( pyrex )
3. Gelas ukur ( Glas Werk Wertheim )
4. Labu takar ( Duran )
5. Mouth Block
6. Kateter
7. Timbangan analitik
8. Vial
9. Pipet volume
10. Sentrifuge
11. Spektrofotometer ( Shimadsu )

##### IV.1.2. Bahan-bahan yang Digunakan

1. Amoksisilin Trihidrat
2. Sirup Amoksisilin (Generik)
3. Sirup Amoksisilin (Paten)
4. Natrium sitrat
5. Tricloroasetat (TCA)
6. Air suling

## IV.2 Penyiapan Sampel

Contoh Amoksisilin Generik dan Paten yang diperoleh dari salah satu apotek di Makassar kemudian disuspensikan sampai mencapai 60 ml dikocok lalu diambil sebanyak dosis yang diperlukan untuk tiap kelinci.

## IV.3 Penyiapan Bahan Penelitian

### IV.3.1 Pembuatan Larutan Trikloroasetat

Dilarutkan 2,5 g asam trikloroasetat dengan air suling secukupnya hingga 100 ml.

### IV.3.2 Pembuatan Larutan Natrium Sitrat

Ditimbang natrium sitrat sebanyak 2 g kemudian dimasukkan dalam erlenmeyer dan ditambahkan 100 ml air suling, diaduk sampai larut.

## IV.4 Pemilihan dan Penyiapan Hewan Uji

### IV.4.1 Pemilihan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan adalah kelinci jantan dewasa sehat dengan berat badan lebih dari 2 kg.

### IV.4.2 Penyiapan Hewan Uji

Penelitian ini menggunakan 6 ekor kelinci jantan yang sehat dengan bobot berat badan berkisar antara 1,5 – 2,0 kg dan diusahakan dipilih yang bertelinga panjang. Kelinci tersebut dikandangkan masing-masing 1 ekor tiap kandang dengan pemberian makanan dan minuman yang sama dalam hal jenis dan jumlah. Ini untuk

menghindari adanya persaingan dalam memperoleh makanan. Dan sebelum perlakuan, terlebih dahulu bulu telinga kelinci dicukur untuk memperjelas vena marginalis.

#### IV.5 Perlakuan Terhadap Hewan Uji

Kelinci dipuasakan semalam sebelum pemberian obat, kemudian ditimbang setelah itu diambil darahnya 0,5 ml sebagai blanko, obat diberikan dengan kadar 0,3 % peroral dengan volume sesuai dengan berat masing-masing kelinci ( untuk kelinci dengan berat badan 1,5 kg maka volume pemberiannya sebanyak 12 ml ). Pengambilan cuplikan darah dilakukan dari vena marginalis kelinci pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150,180 setelah pemberian obat.

#### IV.6 Penentuan Kadar Amoksisilin dalam Plasma

##### IV.6.1. Penentuan panjang gelombang maximum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan membuat larutan Amoksisilin dengan konsentrasi 35 bpj di dalam serum darah lalu diukur serapannya pada panjang gelombang 260 nm sampai 300 nm. Dari hasil pengamatan dibuat tabel dan kurva serapan terhadap panjang gelombang sehingga dapat diketahui panjang gelombang maksimumnya.

##### IV.6.2 Pembuatan Kurva Baku

Dibuat satu seri larutan Amoksisilin baku dalam serum darah dengan konsetrasi 35 bpj, 70 bpj, 105 bpj, 140 bpj, 175 bpj.

210 bpj. Kemudian masing-masing konsentrasi di ukur serapannya pada panjang gelombang maksimum, selanjutnya dibuat kurva antara serapan terhadap konsentrasi.

Ditimbang seksama 35 mg Amoksisilin kemudian ditambahkan sedikit demi sedikit serum hingga 4 ml sambil diaduk dengan batang pengaduk hingga serbuk Amoksisilin larut semua, larutan ini dipindahkan ke labu tentukur 100 ml lalu dicukupkan volumenya dengan air suling (diperoleh larutan stok 350 bpj). Kemudian dipipet 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml dan 6 ml masing-masing dimasukkan ke dalam labu ukur 10 ml dan dicukupkan volumenya sehingga tanda batas sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 35 bpj, 70 bpj, 105 bpj, 140 bpj, 175 bpj dan 210 bpj. Masing-masing larutan diukur serapannya pada gelombang maksimum 272,5 nm.

#### IV.6.3. Penetapan Kadar Amoksisilin dalam Darah Kelinci dengan Spektrofotometer UV.

Setelah pemberian suspensi Amoksisilin masing-masing pada hewan uji, pada tiap kelompok diambil darahnya melalui vena marginalis pada telinga kelinci pada menit ke-15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, dan 180 sebanyak 0,1 ml, kemudian dimasukkan ke dalam vial yang berisi larutan natrium sitrat 2% sebanyak 2 ml. Lalu ditambahkan 5 ml pereaksi Tricloroasetat (TCA) dicampur baik-baik



dan dibiarkan 5 menit lalu di sentrifuge selama 10 menit. Cairan supernatan dipindahkan ke kuvet kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang 272,5 nm pada spektrofotometer UV.

#### IV.7 Pengumpulan data

Data penelitian ini dikumpulkan sebagai hasil penentuan kadar Amoksisilin generik dan paten secara spektrofotometer UV.

#### IV.8 Analisis data

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan Metode Rancangan Acak Lengkap (RAL).

#### IV.9 Pembahasan Hasil

Hasil penelitian dibahas berdasarkan hasil analisis data secara statistik.

#### IV.10 Pengambilan Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data dan pembahasan hasil penelitian dapat disimpulkan perbandingan parameter ketersediaan hayati antara sirup kering generik dan paten.

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### V.1 Hasil penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan sirup kering Amoksisilin generik dan paten yang diujikan pada hewan uji kelinci dan menghasilkan data farmakokinetik sebagai berikut :

- a. Dari Amoksisilin paten didapatkan nilai AUC sebesar 505,67; 428,44; 437,97 mg.menit/ml dan nilai  $C_p$  max 6,806 ; 7,3947 ; 6,8646  $\mu\text{g/ml}$  serta nilai t maks 73,83 ; 64,63 ; 79,28 menit.
- b. Dari Amoksisilin Generik didapatkan nilai AUC sebesar 443,03; 331,42; 434,58 mg.menit/ml dan nilai  $C_p$  max 6,8628 ; 8,0872 ; 6,9389  $\mu\text{g/ml}$  serta nilai t maks 69,86 ; 62,67 ; 73,17 menit.

#### V.2 Pembahasan Hasil

Amoksisilin adalah salah satu antibiotik dari golongan penisilin yang sukar larut dan tidak stabil dalam air karena itu maka sediaan Amoksisilin ini dibuat dalam bentuk sirup kering .

Pada penelitian ini digunakan antibiotik Amoksisilin sebagai sampel yang diuji karena laporan klinik terdahulu menunjukkan bahwa pemberian secara oral Amoksisilin mempunyai keuntungan dibandingkan Ampisilin termasuk absorpsi gastrointestinalnya lebih lengkap sehingga

memberikan permukaan atau level plasma dan urin yang lebih tinggi, kurang menyebabkan diare dan hanya sedikit pengaruh makanan terhadap absorpsi bahkan menurut literatur lain amoksisilin ini mempunyai ketersediaan biologik sekitar 90 % dan tidak berkurang dengan adanya makanan. Sehingga Amoksisilin ini dapat menggantikan ampisilin dalam pengobatan infeksi sistemik tertentu dan saluran kencing.

Beberapa peneliti terdahulu telah melakukan penelitian mutu fisika dari Amoksisilin paten dan generik, dimana dari hasil penelitian tersebut didapatkan adanya perbedaan bobot jenis, waktu yang diperlukan untuk mendispersikan kembali endapan pada dasar wadah, ukuran partikel, volume sedimentasi, kekentalan, sifat aliran serta uji sensori antara sirup Amoksisilin paten dan generik, selain itu dari hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang nyata antara kedua sediaan obat tersebut. Oleh karena itu pada penelitian ini, peneliti mencoba menguji hal ini secara *in vivo* dengan menggunakan parameter farmakokinetik.

Pengukuran ketersediaan hayati sangat sulit dilakukan karena tidak mungkin untuk mengukur jumlah obat ditempat aksinya atau jumlah obat diseluruh tubuh pada saat-saat tertentu, sehingga pengukuran jumlah obat dilakukan dengan mengambil sampel dari tubuh misalnya darah atau cairan tubuh yang lainnya.

Parameter Farmakokinetika adalah besaran yang diturunkan secara matematis dari hasil pengukuran obat atau metabolitnya dalam darah atau urin.

Namun umumnya analisis menggunakan data darah, karena data darah merupakan kompartemen cairan tubuh yang mudah diambil sampelnya dan dapat memberikan hasil yang memadai.

Jadi dalam penelitian ini parameter farmakokinetik yang akan digunakan untuk membandingkan antara Amoksisilin generik dan paten adalah parameter  $C_p \text{ max}$ ,  $t \text{ max}$  dan AUC. Ketiga parameter ini bisa menggambarkan kondisi obat didalam tubuh,  $C_p \text{ max}$  adalah merupakan gambaran konsentrasi maksimal obat didalam tubuh pada waktu tertentu,  $t \text{ max}$  adalah waktu yang diperlukan oleh obat untuk mencapai konsentrasi maksimum didalam tubuh, sedangkan AUC (Area Under Curve) adalah daerah dibawah kurva sebagai gambaran seberapa banyak obat yang dapat diabsorpsi oleh tubuh.

Dari hasil pengolahan data didapatkan bahwa harga rata-rata  $C_p \text{ max}$  dari Amoksisilin paten tidak terlalu berbeda dengan Amoksisilin generik. Sedangkan dari analisis statistik dengan menggunakan Rancangan acak lengkap (RAL) menunjukkan hasil yang non signifikan (lihat tabel V dan lampiran E). Ini berarti konsentrasi maksimum obat Amoksisilin generik dan Amoksisilin paten didalam darah tidak terlalu berbeda.

Sedangkan dari hasil perhitungan  $t \text{ max}$  didapatkan bahwa rata-rata waktu yang diperlukan Amoksisilin paten untuk mencapai konsentrasi puncak tidak terlalu berbeda dengan Amoksisilin generik. Begitupun dari hasil analisis statistik didapatkan bahwa tidak ada perbedaan secara nyata (non signifikan)

antara kedua sediaan tersebut. Ini berarti waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi puncak di dalam darah juga tidak berbeda nyata.

Hasil pengolahan data nilai farmakokinetik AUC didapatkan nilai rata-rata AUC untuk sediaan Amoksisilin paten lebih baik dibandingkan dengan sediaan Amoksisilin generik, namun perhitungan secara statistik terhadap harga AUC antara kedua sediaan tersebut diperoleh harga yang non signifikan (lihat tabel IV dan lampiran E). AUC menggambarkan seberapa banyak obat yang sampai ke sirkulasi sistemik dimana hal ini dipengaruhi oleh kecepatan absorpsi dalam tubuh ( $K_a$ ),  $t_{max}$  dan  $C_p \max$ .

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### VI.1 Kesimpulan

Setelah dilakukan penelitian dan pembahasan hasil dapat disimpulkan :

1. Dari hasil perhitungan farmakokinetika didapatkan bahwa nilai farmakokinetika seperti AUC,  $C_p$  max dan  $t$  max dari sediaan Amoksisilin paten itu lebih baik dibandingkan dengan sediaan Amoksisilin generik.
2. Sedangkan dari hasil analisis statistik dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) didapatkan hasil yang non signifikan.

#### VI.2 Saran

Untuk lebih melengkapi data-data perbandingan dari kedua sediaan ini perlu dilakukan penelitian secara mikrobiologis .

## DAFTAR PUSTAKA

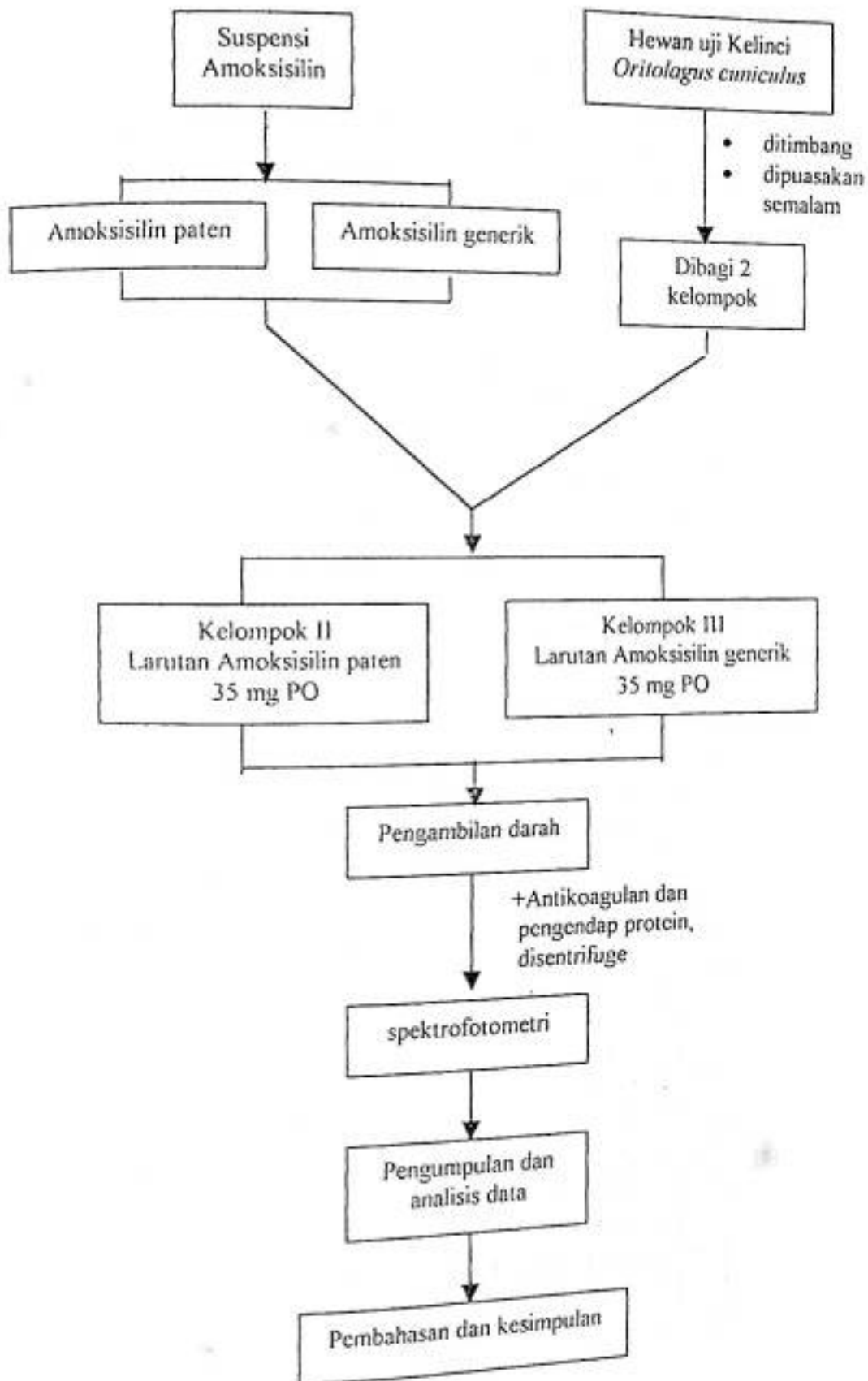
1. Aman. G. M., dkk, (1986), "Penggunaan Antibiotik oleh Dokter Praktek Swasta Denpasar ", Dalam : Majalah Farmakologi Indonesia dan Terapi Vol 3 ,No 2, hal 69.
2. Siswandono, Soekardjo. B., (1995), "Kimia Medisinal", Cetakan I, Airlangga. University Press, Surabaya, hal 240, 351.
3. Doerge, R. F. , (1982), "Buku Teks Wilson dan Medisinal Organik", Terjemahan Ahmad Mustofa Fatah, Edisi VII, Bagian I, IKIP Semarang Press, 243, 247.
4. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (1976), " Theory and Practice Industry Pharmacy", Second Edition, Lea and Fabiger, Philadelphia.
5. Siregar, C.J.P., (1990), "Pengawasan Mutu Obat Generik Berlogo", Phyto Medica 1 dan 2, hal 142-146.
6. Untung, S. N., (2000), "Skripsi Perbandingan Mutu Fisika Sediaan Sirup Amoksisilin Generik dan Paten", Fakultas MIPA UNHAS, Makassar
7. Shargel, L. Dan Yu. A. B. C., (1988), "Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan", Terjemahan oleh Fasich & Siti Sjamsiah., Edisi Kedua Airlangga University Press, Surabaya , 96, 167, 174
8. Anief, M., (1987), "Farmasetika", Gadjah Mada University Press , Yogyakarta
9. Setiawan. B, (1980), "Bioavailability dan Ekuivalensi Terapeutik ", Dalam : Majalah Cermin Dunia Kedokteran, cd.17, Bagian Farmakologi FKUI Jakarta. Hal 41, 42, 43

10. Wattimena J. R., dan Siregar, C.J.P., (1986), "Beberapa Aspek Pokok Pengujian Mutu Perbekalan Farmasi", P.T.Intergrafika, Bandung, 2-31.
11. Zunida, Suyatna, F.D., (1995), "Farmakologi dan Terapi", Bagian Farmakologi FKUI, Jakarta, 622-650.
12. Junadi. P., (1990), "Obat Generik di Mata Dokter", Dalam : Majalah Medika, No 7. hal 568, 569.
13. Widjajanti, N., (1988), "Obat-Obatan", Penerbit kanisius, Yogyakarta, 27-29, 37.
14. Departemen Kesehatan RI, (1996), "Kumpulan Peraturan Perundang-undangan Bidang Obat", Dirjen POM, Jakarta 38, 90.
15. Depkes RI, 1989, Permenkes no. 085/Menkes/per/1/1989, Tentang Kewajiban Menuliskan dan atau menggunakan Obat Generik Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah, Ditjen POM, Depkes RI., Jakarta.
16. Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, (1995), "Farmakope Indonesia," Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 95, 96, 97, 99.
17. Gennaro, R., Alfonso, et al., (ed), (1990), "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18<sup>th</sup> ed, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1186.
18. Parrot, L., Eugene, (1971), "Pharmaceutical Technology", Burgess Publishing Company, Minneapolis.
19. Reynolds, J.E.F., (1993), "Martindale, The Extra Pharmacopeia", 30<sup>th</sup> edition, The Pharmaceutical Press, London.



20. Depkes, (1989), "Informatorium Obat Generik", Direktorat Jenderal POM, Jakarta XV.
21. Khopkar, S.M., (1990), "Konsep Dasar Kimia Analitik", Penerjemah : A.Saptorahardjo, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 201, 215, 217.
22. Sudjadi, M.S.,(1983),"Penentuan Struktur Senyawa Organik ", Fak Farmasi Universitas Gadjah Mada, Ghalia Indonesia, 175-189.
23. Goodman and Gilman's (1990),"The Pharmacological Basis Of Therapeutics", Eight Edition, Pregamon Press, New York.

# SKEMA KERJA



Tabel I : Hasil Perhitungan Kadar Amoksisilin Paten dalam Plasma Darah Kelinci

t (menit)	Absorban			Cp (mcg/ml)			Log Cp		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
15	0.0370	0.0364	0.0360	5.4192	5.2218	5.0902	0.7339	0.7178	0.7067
30	0.0378	0.0382	0.0378	5.6824	5.8140	5.6824	0.7545	0.7645	0.7545
45	0.0388	0.0392	0.0389	6.0115	6.1431	6.0444	0.7789	0.7883	0.7813
60	0.0399	0.0404	0.0399	6.3734	6.5379	6.3734	0.8044	0.8154	0.8044
75	0.0412	0.0425	0.0403	6.8011	7.2289	6.5050	0.8326	0.8591	0.8132
90	0.0408	0.0418	0.0408	6.6695	6.9986	6.6695	0.8241	0.845	0.8241
105	0.0397	0.0396	0.0406	6.3076	6.2747	6.6037	0.7999	0.7976	0.8198
120	0.0382	0.0379	0.0390	5.8140	5.7153	6.0773	0.7645	0.757	0.7837
150	0.0355	0.0349	0.0362	4.9256	4.7282	5.1560	0.6925	0.6747	0.7123
180	0.0386	0.0341	0.0336	5.9456	4.4650	4.3005	0.6434	0.6498	0.6335



Tabel II : Hasil Perhitungan Kadar Amoksisilin Generik dalam Plasma Darah Kelinci

t(menit)	Absorban			Cp(mcg/ml)			Log Cp		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
15	0.0375	0.0387	0.0368	5.5837	5.9785	5.3534	0.7469	0.7766	0.7286
30	0.0389	0.0403	0.0381	6.0444	6.5050	5.7811	0.7813	0.8132	0.762
45	0.0401	0.0413	0.0391	6.4392	6.8340	6.1102	0.8088	0.8347	0.7861
60	0.0414	0.0423	0.0401	6.8669	7.1631	6.4392	0.8368	0.8551	0.8088
75	0.0421	0.0435	0.0410	7.0973	7.5579	6.7353	0.8511	0.8784	0.8284
90	0.0404	0.0425	0.0402	6.5379	7.2289	6.4721	0.8154	0.8591	0.8110
105	0.0392	0.0406	0.0399	6.1431	6.6037	6.3734	0.7884	0.8198	0.8044
120	0.0376	0.0386	0.0383	5.6166	5.9456	5.8469	0.7495	0.7742	0.7669
150	0.0347	0.0350	0.0354	4.6624	4.7611	4.8927	0.6686	0.6777	0.6896
180	0.0339	0.0319	0.0335	4.3992	3.7411	4.2676	0.6434	0.5730	0.6302

Tabel III. Hasil Perhitungan Tetapan Ke dan Ka

Replikasi	Ke (/menit)		Ka(/menit)	
	Paten	Generik	Paten	Generik
1	0.00550	0.00614	0.0271	0.0277
2	0.00629	0.00729	0.0309	0.0297
3	0.00549	0.00588	0.0242	0.0264
Rata-rata	0.00576	0.00644	0.0274	0.0279

Tabel IV. Hasil Perhitungan Waktu Paruh ( $t_{1/2}$ ) dan Area Under Curve (AUC)

Replikasi	$t_{1/2}$ (menit)		AUC(mcg menit/ml)	
	Paten	Generik	Paten	Generik
1	126.00	112.83	505.67	443.03
2	110.17	95.04	428.44	331.42
3	126.23	117.78	437.97	434.58
rata-rata	120.80	108.55	457.36	403.01

Tabel V. Hasil Perhitungan Cp maks dan waktu untuk mencapai Cp maks ( $t_{maks}$ )

Replikasi	Cp maks(mcg/ml)		$t_{maks}$ (menit)	
	Paten	Generik	Paten	Generik
1	6.8060	6.8628	73.83	69.86
2	7.3947	8.0872	64.83	62.67
3	6.8646	6.9389	79.28	73.17
Rata-rata	7.0218	7.2963	72.65	68.57

## Lampiran A. Data perhitungan dosis Amoksisilin

Dosis Amoksisilin :

Dewasa dan Anak-anak = Berat badan 20 kg keatas

250-500 mg 3 x sehari

Faktor Konversi dari manusia ke kelinci = 0,07 (1,5 kg)

Sehingga dosis pemberian untuk kelinci adalah = 500 mg x 0,07  
= 35 mg (1,5 kg)

Volume pemberian untuk :

- Untuk kelinci 2,5 kg = 20 ml

- Untuk kelinci 1,5 kg =  $1,5/2,5 \times 20$  ml = 12 ml

Sehingga konsentrasi larutan yang dibuat adalah :

$$\frac{35 \text{ mg}}{12 \text{ ml}} \times 100 \% = \frac{0,035 \text{ mg}}{12 \text{ ml}} \times 100 \% = 0,3 \%$$

Sediaan yang ada di pasaran sirup kering Amoksisilin mengandung

125 mg/5 ml

Lampiran B . Data Serapan Kurva Baku Larutan Amoksisilin pada Panjang Gelombang 272,5 nm.

Konsentrasi (bpj)	Absorban
35	0,109
70	0,217
105	0,361
140	0,474
175	0,587
210	0,609

Dari hasil regresi data tersebut diatas diperoleh :

$$a = 0,02053$$

$$b = 3,0392 \cdot 10^{-3}$$

$$r = 0,986398$$

Sehingga diperoleh persamaan data sebagai berikut :

$$y = 0,02053 + 3,0392 \cdot 10^{-3} x$$

## Lampiran C : Perhitungan Nilai Parameter Farmakokinetik Amoksisilin Paten

### A. Perhitungan Nilai Tetapan Laju Eliminasi (K)

Diambil 3 data terakhir

t (menit)	Log Cp
105	0.7999
120	0.7645
150	0.6925

Hasil Regresi :

$$a = 1,05087$$

$$b = -2,389 \times 10^{-3}$$

$$K_e = 2,303 \times (-b)$$

$$= 2,303 \times 2,389 \cdot 10^{-3}$$

$$= 0,0055/\text{menit}$$

$$t_{1/2} = 0,693/K_e$$

$$= 0,693/ 0,0055$$

$$= 126 \text{ menit}$$

Persamaan regresi :

$$y = 1,05087 - 2,389 \cdot 10^{-3}x \dots\dots (1)$$



## B. Perhitungan Nilai Tetapan Laju Absorpsi ( $K_a$ )

Diambil 3 Data Awal

T(menit)	Log $C_p$
30	0.7545
45	0.7789
60	0.8044

Hasil Regresi :

$$a = 0,7044$$

$$b = 1,663 \times 10^{-3}$$

$$\text{Persamaan Regresinya : } y = 0,7044 + 1,663 \cdot 10^{-3} x \dots (2)$$

$t_1$ ,  $t_2$  dan  $t_3$  dimasukkan ke persamaan (1) diperoleh Log  $C_{pe}$  dan  $t_1$ ,  $t_2$ , dan  $t_3$

dimasukkan ke persamaan (2) diperoleh Log  $C_{pa}$

t(mnt)	Log $C_{pa}$	Log $C_{pe}$	$C_{pa}$	$C_{pe}$	$C_p \text{ diff}$	Log $C_p \text{ diff}$
30	0,7543	0,9792	5,6794	9,5324	3,8530	0,5858
45	0,7792	0,9434	6,0149	8,7774	2,7625	0,4413
60	0,8042	0,9075	6,3706	8,0822	1,7116	0,2334

Ket :  $C_p \text{ diff} = C_{pe} - C_{pa}$

Hasil Regresi t Vs Log  $C_p \text{ diff}$  diperoleh;

$$y = 0,9488 - 0,01175 x$$

$$K_a = 2,303 \times b$$

$$= 2,303 \times 0,01175 = 0,0271/\text{menit}$$

## C. Perhitungan Nilai t max

$$t_{\max} = \frac{\ln K_a/K_e}{K_a - K_e} = \frac{\ln (0,0271/0,0055)}{0,0271 - 0,0055}$$

$$= 73,83 \text{ menit}$$

## D. Perhitungan Nilai Cp max

$$C_p \max = C_p^0 e[e^{-K_e t_{\max}}] - C_p^0 a[e^{-K_a t_{\max}}]$$

$$= 11,2427[e^{-0,0055 \times 73,83}] - 5,0629[e^{-0,0271 \times 73,83}]$$

$$= 6,806 \mu\text{g/ml}$$

## E. Perhitungan Nilai Volume Distribusi (Vd)

$$V_d = \frac{D_b^0 \times F \times K_a}{C_p^0 (K_a - K_e)}$$

$$= \frac{35 \times 0,8 \times 0,0271}{(5,0629 \times 0,0271) - (11,2427 \times 0,0055)}$$

$$= 10,6677 \text{ l/kg}$$

## F. Perhitungan Nilai AUC (Area Under Curve)

$$AUC = \frac{D_b^0 \times F}{K_e \times V_d}$$

$$= \frac{35 \times 0,8}{0,0055 \times 10,6677}$$

$$= 505,67 \text{ mg.menit/ml}$$

Dilakukan perhitungan yang sama pada tiap replikasi perlakuan

Lampiran D. Perhitungan Nilai Parameter Farmakokinetik Amoksisilin Generik

A. Perhitungan Nilai Tetapan Laju Eliminasi (K)

Diambil 3 data terakhir

t (menit)	Log Cp
105	0.7884
120	0.7495
150	0.6686

Hasil Regresi :

$$a = 1,0689$$

$$b = -2,667 \times 10^{-3}$$

$$K_e = 2,303 \times b$$

$$= 2,303 \times 2,667 \cdot 10^{-3}$$

$$= 0,006142/\text{menit}$$

$$t_{1/2} = 0,693/K_e$$

$$= 0,693/0,006142$$

$$= 112,83 \text{ menit}$$

Persamaan regresi :

$$y = 1,0689 - 2,667 \cdot 10^{-3}x \dots\dots (1)$$



## B. Perhitungan Nilai Tetapan Laju Absorpsi ( $K_a$ )

Diambil 3 Data Awal

T(menit)	Log Cp
30	0.7813
45	0.8088
60	0.8368

Hasil Regresi :

$$a = 0,7257$$

$$b = 1,85 \times 10^{-3}$$

$$\text{Persamaan Regresinya : } y = 0,7257 + 1,85 \cdot 10^{-3}x \dots\dots (2)$$

$t_1$ ,  $t_2$  dan  $t_3$  dimasukkan ke persamaan (1) diperoleh Log Cpe dan  $t_1$ ,  $t_2$ , dan  $t_3$  dimasukkan ke persamaan (2) diperoleh Log Cpa

t(mnt)	Log Cpa	Log Cpe	Cpa	Cpe	Cp diff	Log Cp diff
30	0,7812	0,6289	6,0423	10,6879	4,6456	0,6670
45	0,8089	0,9889	6,4409	9,7474	3,3065	0,5194
60	0,8363	0,9489	6,8659	8,8897	2,0238	0,3062

Ket : Cp diff = Cpe - Cpa

Hasil Regresi t Vs Log Cp diff diperoleh;

$$y = 1,0387 - 0,01203 x$$

$$K_a = 2,303 \times b$$

$$= 2,303 \times 0,01203$$

$$= 0,02771/\text{menit}$$

## C. Perhitungan Nilai t max

$$t_{\max} = \frac{\ln K_a/K_e}{K_a - K_e} = \frac{\ln (0,02771/0,006142)}{0,02771 - 0,006142}$$

$$= 69,86 \text{ menit}$$

## D. Perhitungan Nilai Cp max

$$C_p \max = C_p^0 c [e^{-K_e \cdot t_{\max}}] - C_p^0 a [e^{-K_a \cdot t_{\max}}]$$

$$= 11,719 [e^{-0,006142 \times 69,86}] - 5,3186 [e^{-0,02771 \times 69,86}]$$

$$= 6,8628 \mu\text{g/ml}$$

## E. Perhitungan Nilai Volume Distribusi (Vd)

$$V_d = \frac{D_b^0 \times F \times K_a}{C_p^0 (K_a - K_e)}$$

$$= \frac{35 \times 0,8 \times 0,02771}{(5,3186 \times 0,02771) - (11,719 \times 0,006142)}$$

$$= 10,29 \text{ l/kg}$$

## F. Perhitungan Nilai AUC (Area Under Curve)

$$AUC = \frac{D_b^0 \times F}{K_e \times V_d}$$

$$= \frac{35 \times 0,8}{0,006142 \times 10,29}$$

$$= 443,03 \text{ mg.menit/ml}$$

Dilakukan perhitungan yang sama pada tiap replikasi perlakuan

Lampiran E : Hasil Analisis Statistik Nilai Parameter Ketersediaan Hayati dari Kedua Sediaan dengan Menggunakan Rancangan Acak Lengkap

1. Luas daerah di bawah kurva kadar obat di dalam darah (AUC)

Pengamatan	Paten	Generik	Jumlah
1	505,67	443,03	
2	428,44	331,42	
3	437,97	434,58	
Jumlah	1372,08	1209,03	2581,11
Rata-rata	457,36	403,01	

$$JK \text{ rata-rata} = \frac{(2581,11)^2}{6}$$

$$= 1110354,81$$

$$JK \text{ Perlakuan} = \frac{(1372,08)^2 + (1209,03)^2}{3} - 1110354,81$$

$$= 4430,88$$

$$JK \text{ Total} = (505,67)^2 + (428,44)^2 + \dots + (434,5)^2 - 1110354,81$$

$$= 15700,47$$

Tabel Anava

Sumber Keragaman	DB	JK	KT	FH	F <sub>tabel</sub>	
					5%	1%
Perlakuan	1	4430,88	4430,88	1,573	7,71	21,20
Sisa	4	11269,59	2817,39			
Total	5	15700,472				

2. Waktu untuk mencapai konsentrasi maksimal obat di dalam darah (t max)

Pengamatan	Paten	Generik	Jumlah
1	73,83	69,86	
2	64,63	62,67	
3	79,28	73,17	
Jumlah	217,74	205,7	423,44
Rata-rata	72,58	68,57	

$$JK \text{ rata-rata} = \frac{(423,44)^2}{6}$$

$$= 29883,57$$

$$JK \text{ Perlakuan} = \frac{(217,74)^2 + (205,7)^2}{3} - 29887,57$$

$$= 24,16$$

$$JK \text{ Total} = (73,83)^2 + (64,63)^2 + \dots + (73,17)^2 - 29887,57$$

$$= 191,45$$

Tabel Anava

Sumber Keragaman	DB	JK	KT	FH	F <sub>tabel</sub>	
					5%	1%
Perlakuan	1	24,16	24,16	0578	7,71	21,20
Sisa	4	167,29	41,823			
Total	5	191,45				

## 3. Konsentrasi maksimal obat dalam darah (Cp maks)

Pengamatan	Paten	Generik	Jumlah
1	6,806	6,863	
2	7,395	8,087	
3	6,865	6,939	
Jumlah	21,066	21,889	42,955
Rata-rata	7,022	7,296	

$$JK \text{ rata-rata} = \frac{(42,955)^2}{6}$$

$$= 307,52$$

$$JK \text{ Perlakuan} = \frac{(21,060)^2 + (21,889)^2}{3} - 307,52$$

$$= 0,1149$$

$$JK \text{ Total} = (6,806)^2 + (7,395)^2 + \dots + (6,939)^2 - 307,52$$

$$= 1,266$$



Tabel Anava

Sumber Keragaman	DB	JK	KT	FH	F <sub>tabel</sub>	
					5%	1%
Perlakuan	1	0,1149	0,1149	0,3992	7,71	21,20
Sisa	4	1,1511	0,2878			
Total	5	1,266				

## 4. Tetapan Kecepatan Eleminasi (Ke)

Pengamatan	Paten	Generik	Jumlah
1	0,0055	0,006142	
2	0,00629	0,007292	
3	0,00549	0,005884	
Jumlah	0,01728	0,019318	0,036598
Rata-rata	0,00576	0,006439	

$$JK \text{ rata-rata} = \frac{(0,036598)^2}{6}$$

$$= 2,232 \cdot 10^{-4}$$

$$JK \text{ Perlakuan} = \frac{(0,036598)^2 + (0,019318)^2}{3} - 2,232 \cdot 10^{-4}$$

$$= 6,992 \cdot 10^{-4}$$

$$JK \text{ Total} = (0,0055)^2 + (0,00629)^2 + \dots + (0,005884)^2 - 2,232 \cdot 10^{-4}$$

$$= 2,2375 \cdot 10^{-4}$$

Tabel Anava

Sumber Keragaman	DB	JK	KT	FH	F <sub>tabel</sub>	
					5%	1%
Perlakuan	1	$6,922 \cdot 10^{-7}$	$6,922 \cdot 10^{-7}$	1,79	7,71	21,20
Sisa	4	$1,5453 \cdot 10^{-6}$	$3,863 \cdot 10^{-7}$			
Total	5	$2,2375 \cdot 10^{-6}$				

## 3. Tetapan Kecepatan Absorpsi (Ka)

Pengamatan	Paten	Generik	Jumlah
1	0,0271	0,02771	
2	0,03094	0,0297	
3	0,0242	0,0264	
Jumlah	0,08224	0,08381	0,16605
Rata-rata	0,02741	0,02794	

$$JK \text{ rata-rata} = \frac{(0,16605)^2}{6}$$

$$= 4,595 \cdot 10^{-3}$$

$$JK \text{ Perlakuan} = \frac{(0,08224)^2 + (0,08381)^2}{3} - 4,595 \cdot 10^{-3}$$

$$= 4,1082 \cdot 10^{-7}$$

$$JK \text{ Total} = (0,0271)^2 + (0,03094)^2 + \dots + (0,0264)^2 - 4,595 \cdot 10^{-3}$$

$$= 2,879 \cdot 10^{-5}$$

Tabel Anava

Sumber Keragaman	DB	JK	KT	FH	F <sub>tabel</sub>	
					5%	1%
Perlakuan	1	$4,1082 \cdot 10^{-7}$	$4,1082 \cdot 10^{-7}$	0,043	7,71	21,20
Sisa	4	$2,838 \cdot 10^{-5}$	$9,4610 \cdot 10^{-6}$			
Total	5	$2,879 \cdot 10^{-5}$				

6. Waktu Paruh ( $t_{1/2}$ )

Pengamatan	Paten	Generik	Jumlah
1	126,00	112,83	
2	110,17	95,04	
3	126,23	117,78	
Jumlah	362,4	325,65	688,05
Rata-rata	120,8	108,55	

$$JK \text{ rata-rata} = \frac{(688,05)^2}{6}$$

$$= 78902,13$$

$$JK \text{ Perlakuan} = \frac{(362,4)^2 + (325,65)^2}{3} - 78902,13$$

$$= 225,094$$

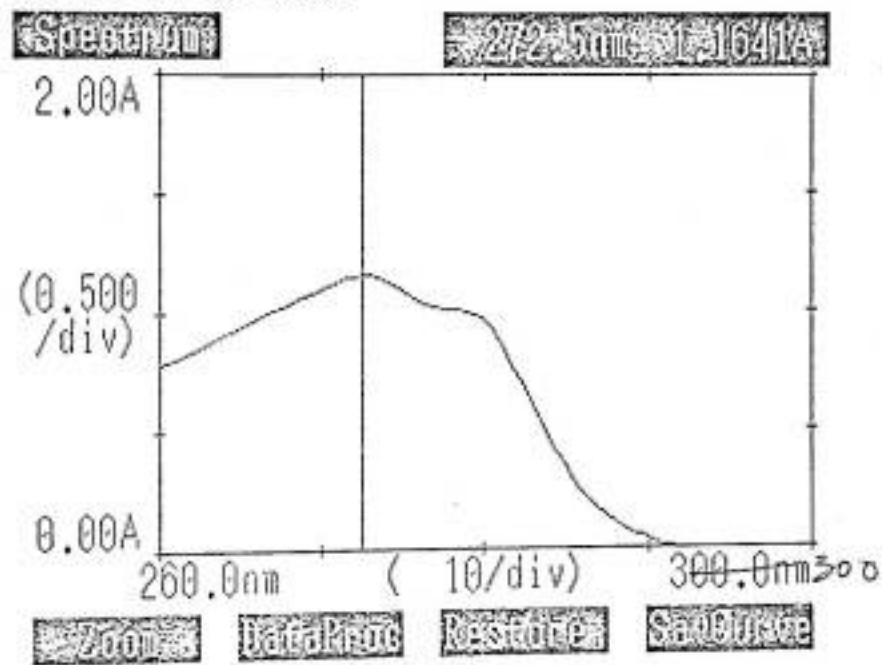
$$JK \text{ Total} = (126,00)^2 + (110,17)^2 + \dots + (117,78)^2 - 78902,13$$

$$= 680,65$$

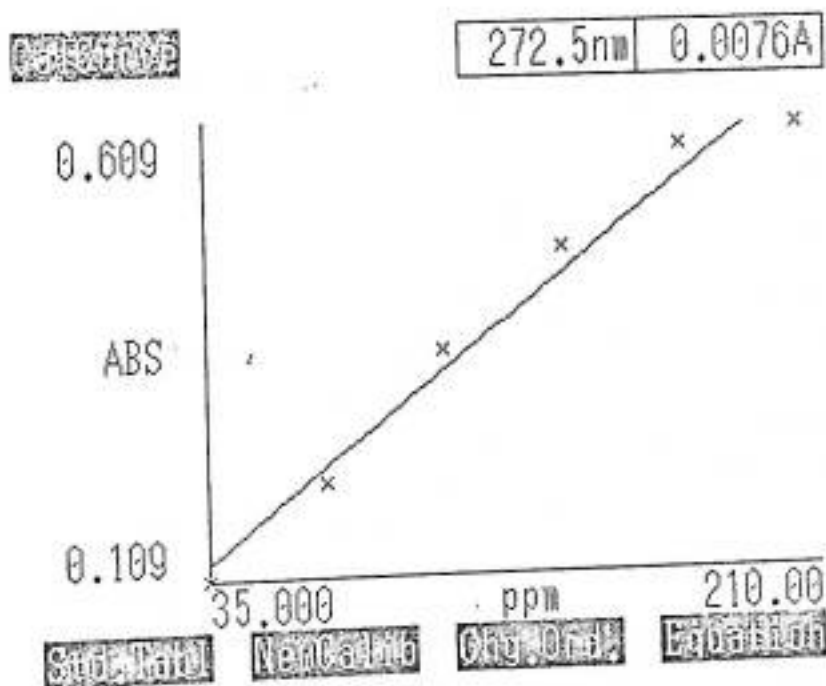
Tabel Anava

Sumber Keragaman	DB	JK	KT	FH	F <sub>tabel</sub>	
					5%	1%
Perlakuan	1	225,094	225,094	1,98	7,71	21,20
Sisa	4	455,556	113,89			
Total	5	680,65				

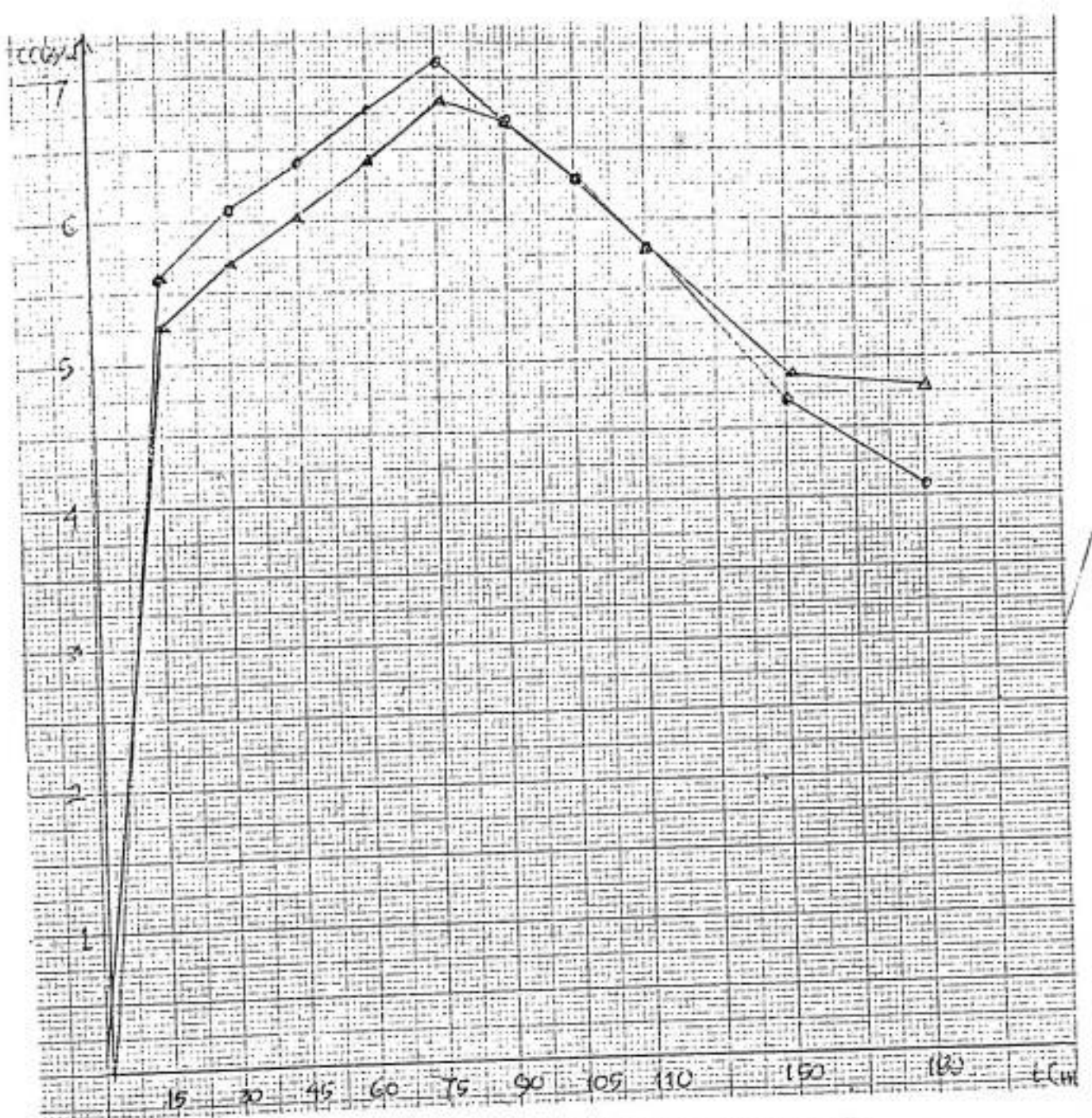
01/02/20 13:40:52



I. Grafik Panjang Gelombang Maksimum Larutan Amoksisilin



II. Grafik Kurva Baku Amoksisilin pada Panjang Gelombang 272,5 nm



III. Grafik nilai AUC Amoksisilin Paten dan Generik

Keterangan : - Amoksisilin Paten... ○ — ○

- Amoksisilin Generik. ▲ — ▲