



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

UJI DISOLUSI KOMPARATIF TABLET IBUPROFEN GENERIK BERMEREK DAN GENERIK BERLOGO

SKRIPSI



**SELLY SILVIA HSB
06131004**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2011**

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah rabbil'alamina segala puji dan syukur penulis ucapkan kehadirat Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan judul **“UJI DISOLUSI KOMPARATIF TABLET IBUPROFEN GENERIK BERMEREK DAN GENERIK BERLOGO”**. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan program pendidikan strata satu pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

Selesainya penulisan skripsi ini tidak lepas dari do'a dan dukungan yang diberikan oleh orang tua, kakak, keluarga dan rekan-rekan penulis baik moril maupun materil. Terimalah ini sebagai wujud bakti dan terimakasih penulis untuk segala cinta, dukungan, pengorbanan, nasehat dan semua kasih sayang yang telah diberikan. Pada kesempatan ini izinkanlah penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada Ibu **Henny Lucida, Ph.D, Apt** dan Bapak **Syofyan, S.Si, M.Farm, Apt** selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu, memberi petunjuk, ilmu, nasehat, pengarahan dan bimbingan selama masa penelitian dan penyusunan skripsi ini.

Pada kesempatan ini penulis juga menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Elfi Sahlan Ben, Apt selaku kepala laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat, Ibu Dr. Henny Lucida, Apt selaku kepala laboratorium Farmasi Fisika dan Farmakokinetik serta Bapak Drs. Mahyuddin, MS, Apt selaku kepala laboratorium Analisa Fisiko Kimia, yang

telah memberikan izin penggunaan laboratorium dan alat kepada penulis selama penelitian.

2. Bapak Prof. Dr. H. Amri Bakhtiar, MS, DESS, Apt. selaku penasehat akademik yang telah membimbing, mengarahkan, memberikan dorongan, nasehat, semangat dan membantu dalam kelancaran studi penulis selama masa pendidikan.
3. Bapak Dr. Muslim Suardi, M.S, Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas.
4. Bapak dan Ibu staf pengajar Fakultas Farmasi Universitas Andalas yang selama ini telah memberikan ilmu pengetahuan yang sangat berguna bagi penulis, karyawan-karyawati dan para analis laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas..
5. Rekan-rekan kerja selama penelitian (The Extraordinary Pharmaceutics), keluarga besar Farmasi 2006 (PHORENSIX), orang tua, kakak, adik, saudara, sahabat dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis selama pendidikan, penelitian dan penulisan skripsi ini. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Segala kritik dan saran sangat diharapkan untuk membantu dalam kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberkan manfaat bagi kita semua. Amin.

Padang, Januari 2011

Penulis

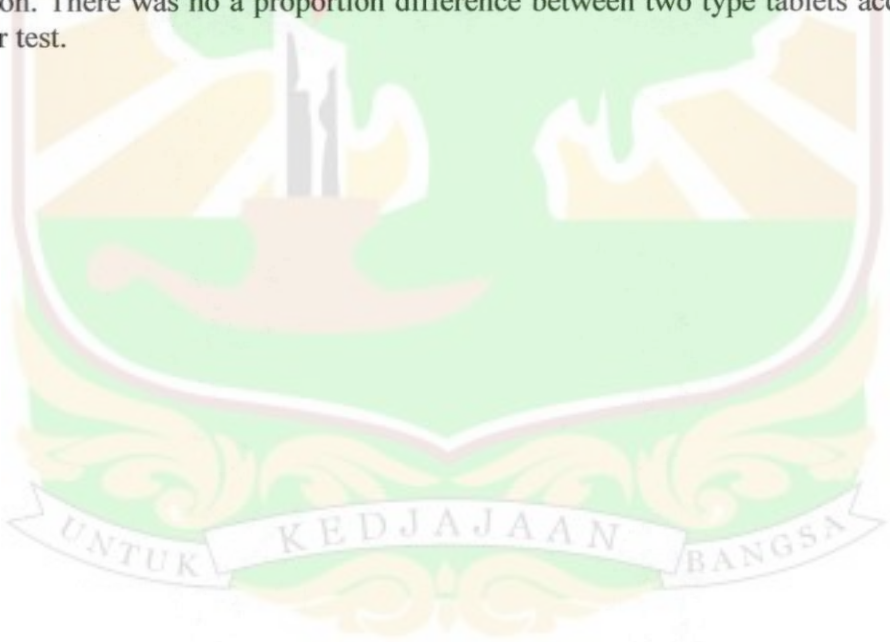
ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang Uji Disolusi Komparatif Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo. Hasil evaluasi mutu yang dilakukan meliputi keseragaman bobot, penyimpangan bobot tablet, keseragaman ukuran, kerapuhan, waktu hancur, nilai HFR/DT, dan secara fisik memiliki nilai yang sesuai dengan persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia, dan relatif sama antar tablet ibuprofen generik bermerek dan generik berlogo, kecuali untuk kekerasan tablet lebih tinggi dari yang disyaratkan ($4-8 \text{ kg/cm}^2$). Kadar zat aktif dalam tablet berkisar 91,46% - 101,89% memperlihatkan nilai yang memenuhi ketentuan. Konsentrasi Ibuprofen diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 264,4 nm. Profil disolusi digambarkan dari plot antara persen terdisolusi terhadap waktu, dan linieritas diperoleh berdasarkan kinetika pelepasan menurut persamaan Higuchi. Nilai $t_{70\%}$ berdasarkan kinetika Higuchi memenuhi persyaratan $T_{30\text{min}}$ ($Q \geq 70\%$) di bawah monografi tablet Ibuprofen pada Farmakope Indonesia IV. Tidak terlihat perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua jenis tablet ibuprofen berdasarkan efisiensi disolusinya dengan ($P > 0,404$). Tidak ada perbedaan proporsi antara kedua jenis tablet berdasarkan uji Fisher.



ABSTRACT

The study about comparative dissolution test between generic and branded name of ibuprofen tablets has been done. Evaluation of each product included weight uniformity, size uniformity, friability, hardness, desintegration time, HFR/DT, showed that all brands fullfilledthe requirements of Farmakope Indonesia and had relatively equal values for all brands, except for the hardness of tablet which was slightly higher than required ($4-8 \text{ kg/cm}^2$). The active content of each tablet was in the range of 91,46 % - 101,89 %, which showed that all brands fullfilled the requirements of Farmakope Indonesia IV. Concentration of Ibuprofen was measured spectrophotometrically at the wavelength 264.4 nm. Profil of disolution were drawn by plotting percentage of Ibuprofen dissolved versus time, and linearized according to Higuchi equation model. The $T_{30\text{min}} (Q_{\geq 70\%})$ was derived according to Higuchi equation fullfilled the requirements monography of Ibuprofen tablet in Farmakope Indonesia IV. There was no significantly difference in terms of efficiency of disolution. There was no a proportion difference between two type tablets according to fisher test.



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Ibuprofen	
2.1.1. Monografi	4
2.1.2. Tinjauan Farmakodinamik	4
2.1.3. Tinjauan Farmakokinetik	5
2.1.4. Efek Samping, Interaksi, dan Kontra Indikasi Ibuprofen	5
2.1.5. Dosis Ibuprofen	6
2.2. Tablet	
2.2.1. Tablet Secara Umum	6
2.2.2. Persyaratan Tablet	7
2.2.3. Keuntungan dan Kerugian Tablet	7

2.2.4.	Jenis-Jenis Tablet	8
2.2.5.	Evaluasi Tablet	10
2.3.	Disolusi	12
2.3.1.	Teori disolusi	12
2.3.2.	Peralatan Uji Disolusi	15
2.3.3.	Medium Disolusi	16
2.3.4.	Tahapan Proses Disolusi dan Absorpsi Sediaan Padat	17
2.3.5.	Kegunaan penentuan uji disolusi	18
2.3.6.	Metoda Uji Disolusi Komparatif	19
2.3.7.	Efisiensi Disolusi	24
2.4.	Sistem Klasifikasi Biofarmasetik (SKB)	24
2.5	Obat Generik	26
2.5.1	Obat Generik Secara Umum	26
2.5.2	Peraturan Menteri Kesehatan Terkait Perbedaan Harga Obat Generik dengan Obat Bermerek	27
2.5.2	Pengertian Obat Generik Berlogo dan Obat Generik Bermerek	29
III.	PELAKSANAAN PENELITIAN	
2.6	Waktu dan Tempat Pelaksanaan Penelitian	30
2.7	Metodologi Penelitian	30
3.3	Alat dan Bahan	30
3.4	Cara Kerja	30
3.4.1.	Pengambilan Sampel	30

3.4.2	Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Dapar Posfat pH 7,2	31
3.4.3	Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam NaOH 0,1 N	31
3.4.4.	Evaluasi Tablet	32
3.4.4.1.	Uji Keseragaman Bobot	32
3.4.4.2.	Uji Kekerasan Tablet	32
3.4.4.3.	Uji Friabilitas atau Kerapuhan	33
3.4.4.4.	Uji Waktu Hancur	33
3.4.4.5.	Uji Keseragaman Ukuran	33
3.4.4.6.	Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Tablet	34
3.4.5.	Uji Disolusi Tablet Ibuprofen	34
3.4.6.	Penentuan Profil Disolusi Tablet Ibuprofen	35
3.4.7.	Uji Fisher	35
3.4.8.	Perhitungan HFR/DT	36
3.4.9.	Analisa Data	36
IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1	Hasil penelitian	37
4.2	Pembahasan	39
V.	KESIMPULAN DAN SARAN	
4.3	Kesimpulan	49

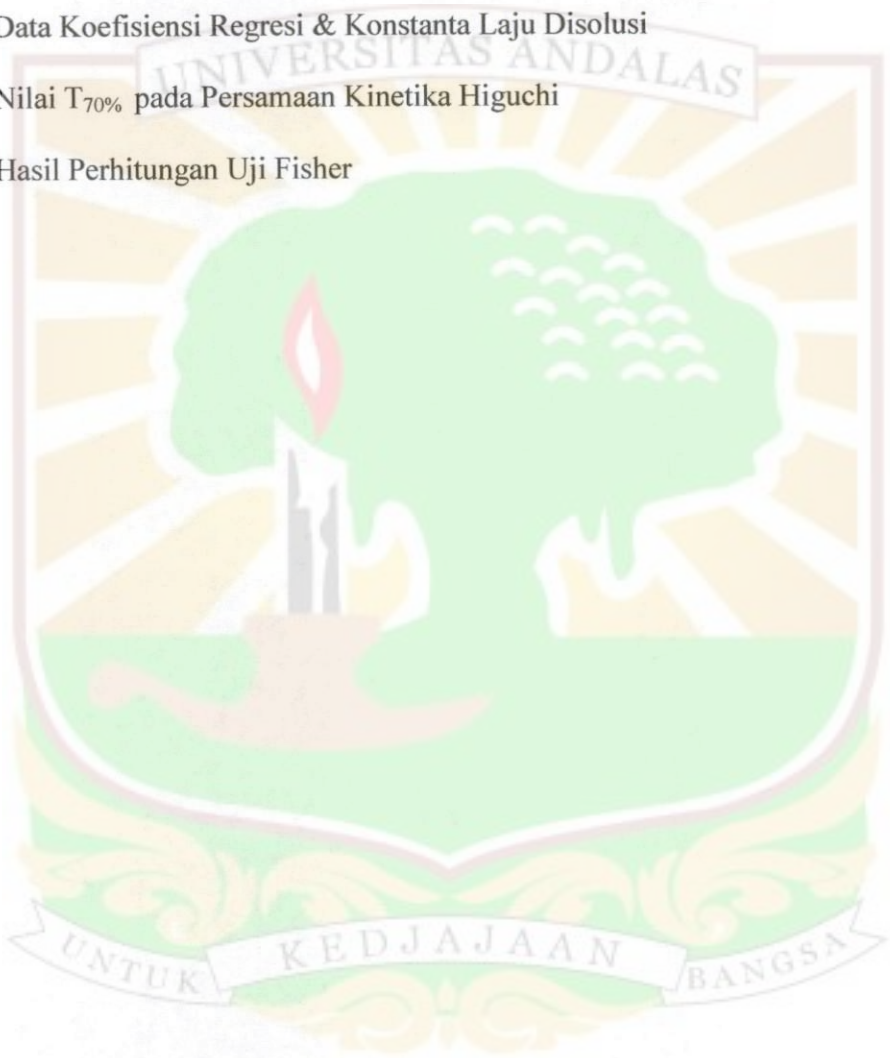
4.4	Saran	50
	DAFTAR PUSTAKA	51
	LAMPIRAN	54



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
I. Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet	32
II. Sertifikat Analisis Ibuprofen	54
III. Data Tablet & Tanggal Kadaluarsa Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo	55
IV. Hasil Rata-rata Evaluasi Fisik Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo	55
V. Persen Penyimpangan Bobot Tablet Ibuprofen Jenis A	56
VI. Persen Penyimpangan Bobot Tablet Ibuprofen Jenis B1	57
VII. Persen Penyimpangan Bobot Tablet Ibuprofen Jenis B2	58
VIII. Nilai HFR/DT	59
IX. Data Serapan Ibuprofen dalam NaOH 0,1N	60
X. Hasil Penetapan Kadar Tablet Ibuprofen	61
XI. Data Serapan Ibuprofen dalam Dapar Posfat pH 7,2	63
XI. Hasil Absorban Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo	65
XII. Persen Terdisolusi Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo	67
XIII. Rata-Rata Persentase Terdisolusi Tablet Ibuprofen dalam Dapar Posfat pH 7,2	68
XIV. Data Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi Tablet Ibuprofen	72

XV.	Data Persen Terdisolusi Model Kinetika Pelepasan Obat dari tablet A	74
XVI.	Data Persen Terdisolusi Model Kinetika Pelepasan Obat dari Tablet B1	74
XVII.	Data Persen Terdisolusi Model Kinetika Pelepasan Obat dari Tablet B2	74
XVIII.	Data Koefisiensi Regresi & Konstanta Laju Disolusi	77
XIX.	Nilai $T_{70\%}$ pada Persamaan Kinetika Higuchi	77
XX.	Hasil Perhitungan Uji Fisher	79



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Rumus Bangun Ibuprofen	4
2. Skema Proses Disolusi pada Sediaan Padat	18
3. Profil Pelepasan Disolusi Obat dari Tablet	24
4. Diagram Nilai HFR/DT Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo	59
5. Spektrum UV Ibuprofen dalam NaOH 0,1N	60
6. Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Medium NaOH 0,1N	61
7. Spektrum UV Ibuprofen dalam Dapar Posfat	63
8. Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam Medium Dapar Posfat pH 7,2	64
9. Profil Disolusi Tablet Ibuprofen	69
10. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan orde 0	75
11. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan orde 1	75
12. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan persamaan Higuchi	76
13. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan persamaan Korsmeyer peppas	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Sertifikat Analisis Ibuprofen	54
2. Hasil Pemeriksaan Fisik Tablet Ibuprofen	55
3. Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Tablet	60
4. Disolusi Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo	63
5. Efisiensi Disolusi Tablet Ibuprofen	65
6. Model kinetika pelepasan obat dari Tablet	74
7. Hasil Analisa Statistik Tablet Ibuprofen dengan Uji ANOVA Satu Arah	78
8. Hasil Analisa Uji Fisher	79



I. PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan obat golongan *Non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAIDs) yang berkhasiat sebagai antiinflamasi, analgetik, dan antipiretik yang tergolong dalam daftar obat esensial nasional. Ibuprofen digunakan untuk mengatasi arthritis rheumatoid, bronkhitis, gout, dan migrain dan digunakan sebagai lini kedua pengobatan antipiretik setelah parasetamol (Katzung, 1998). Bentuk sediaan tablet ibuprofen merupakan salah satu bentuk sediaan yang cukup banyak beredar di Indonesia, dan merupakan salah satu obat yang frekuensi penggunaannya tinggi (*fast moving*) (ISFI, 2009).

Disolusi merupakan proses melarutnya zat aktif dari suatu sediaan tablet dalam saluran cerna. Dari uji disolusi ini dapat dilihat kualitas dan bioavailabilitas suatu obat (Banakar, 1992). Laju disolusi sangat berhubungan erat dengan kelarutan suatu zat aktif dalam medium disolusi. Obat yang terdisolusi cepat maka laju absorpsinya pun akan cepat sehingga dapat memberikan nilai bioavailabilitas yang baik. Untuk obat-obat yang digolongkan sebagai obat kelas II berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* yang memiliki disolusi rendah dan permeasi tinggi seperti Ibuprofen, yang mempunyai masalah dalam kelarutannya, maka proses kinetika absorpsi ditentukan oleh laju disolusinya (Lee, *et al.*, 2004).

Sebelum mencapai sirkulasi sistemik, suatu obat dalam bentuk sediaan padat akan mengalami serangkaian proses yang meliputi desintegrasi dan pelepasan partikel zat aktif, disolusi zat aktif dan absorpsi ke sirkulasi sistemik. Jika laju disolusi obat lambat, proses kinetika absorpsinya juga akan lambat, sehingga akan

mempengaruhi obat mencapai sirkulasi sistemik, dan efek terapi yang seharusnya diharapkan cepat tidak terpenuhi (Syukri, 2002)

Dari studi biofarmasetik diperoleh fakta bahwa metoda formulasi dan pabrikasi sangat mempengaruhi ketersediaan hayati suatu obat (Lachman, *et al.*, 1994). Obat-obat yang memiliki kandungan zat aktif yang sama bisa saja memiliki ketersediaan hayati yang berbeda bila formula dan bentuk sediaan berbeda, yang akan berpengaruh pada efikasi / kemanjuran suatu obat (Abdou, 1989).

Sediaan ibuprofen terdapat dalam berbagai merek di pasaran. Fakta menunjukkan bahwa ada persepsi masyarakat yang berkembang sekarang dimana obat generik bermerek dianggap sama dengan obat paten. Istilah paten ini diartikan masyarakat sebagai sesuatu yang paling baik, manjur, berkualitas dan lain sebagainya. Sementara, obat generik berlogo sendiri dianggap sebagai obat kelas dua, obat puskesmas, obat untuk masyarakat miskin, obat tidak bergengsi, obat curah dan obat dengan mutu yang tidak terjamin dan tidak ampuh. Suatu persepsi yang sangat keliru dan telah menjadi kebiasaan yang dianggap suatu kebenaran. Padahal dari segi mutu, sebenarnya tidak ada perbedaan antara obat generik berlogo dengan obat generik bermerek (Syofyan, 2010).

Sebagai perbandingan, harga tablet ibuprofen generik bermerek dapat mencapai 300% dari harga tablet ibuprofen generik berlogo. Adanya perbedaan harga yang sangat jauh ini sangat menarik untuk dipertanyakan, mengingat semua obat sudah memenuhi standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) sehingga mutunya telah terjamin, tetapi perbedaan harga antara obat generik berlogo dengan obat generik bermerek cukup jauh, sehingga perlu dipertanyakan apakah ada

pengaruh harga dengan mutu. Mutu ini dapat dijadikan sebagai acuan untuk menetapkan khasiat dan keamanan suatu obat.

Permenkes RI nomor HK.02.02/MENKES/068/I/ 2010 menyatakan tentang kewajiban meresepkan obat generik di instalasi pelayanan kesehatan pemerintah. Dalam peraturan tersebut yang juga dinyatakan bahwa apoteker berhak mengganti obat merek dagang dengan obat generik yang sama komponen zat aktifnya atas persetujuan dokter dan/atau pasien. Namun, kenyataannya pasien masih mendapat resep obat generik bermerek. Selain itu Permenkes Nomor HK.03.01/Menkes/146/I/2010 menetapkan harga tablet ibuprofen generik berlogo empat kali lebih murah dibandingkan ibuprofen generik bermerek.

Berdasarkan uraian di atas perlu dibuktikan apakah laju disolusi tablet ibuprofen generik bermerek lebih baik dari laju disolusi ibuprofen generik berlogo yang mengindikasikan ketersediaan hayatinya yang lebih baik, dan untuk melihat apakah perbedaan harga berhubungan dengan mutu suatu obat.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ibuprofen

2.1.1 Monografi



Gambar 1. Rumus Bangun Ibuprofen

Ibuprofen merupakan *Non Steroid Anti Inflammation Drugs* (NSAIDs) derivat asam propionat yang berkhasiat sebagai analgetik dengan daya antiinflamasi yang tidak terlalu kuat.

Ibuprofen mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 103,0% $C_{13}H_{18}O_2$, dihitung terhadap zat anhidratnya. Berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah, dengan BM 206,28. kelarutannya praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, dalam aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat. (FI IV)

2.1.2. Tinjauan Farmakodinamik

Ibuprofen merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid turunan asam propionat yang memiliki aktifitas sebagai anti inflamasi, analgetik dan antipiretik. Ibuprofen bekerja dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase dan lipooksigenase yang menyebabkan asam arakhidonat menjadi endoperoksida siklik sehingga prostaglandin sebagai mediator nyeri, radang, bengkak, tidak terbentuk. Terlihat bahwa ibuprofen memiliki efek

tersebut sehingga dapat mengurangi nyeri, radang, bengkak, dan demam (Tjay, 2002). Peranan prostaglandin dalam reaksi inflamasi yaitu melalui peningkatan sensitasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimiawi (AHFS).

2.1.3 Tinjauan Farmakokinetika

Ibuprofen pada pemberian oral diabsorpsi sekitar 95% di lambung setelah pemberian tunggal 400-600 mg. Kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam dengan waktu paruh 2 jam dalam plasma. Distribusi obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh, dimana ikatan protein plasma 90-99%. Ekskresinya berlangsung cepat dan lengkap, resorpsinya dari usus cepat dan baik sekitar 80%, resorpsi rektal lebih lambat. Puncak plasmanya 90-99%. Sekitar 90 % dari dosis yang diabsorpsi akan di ekskresi melalui urine sebagai metabolit atau konjugatnya, dimana metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Ganiswara,1995).

2.1.4. Efek samping, Interaksi, dan Kontra Indikasi Ibuprofen.

Obat anti inflamasi nonsteroid derivat asam propionat hampir seluruhnya terikat pada protein plasma, efek interaksi misalnya pergeseran obat warfarin dan oral hipoglikemik hampir tidak ada. Tetapi pada pemberian bersama warfarin tetap harus diwaspadai karena adanya gangguan fungsi trombosit yang memperpanjang masa perdarahan. Efek samping yang ditimbulkan adalah gangguan saluran cerna, eritema kulit, sakit kepala, trombositopenia, ambliopia toksik yang reversibel dan terikat dengan protein plasma. Derivat asam propionat dapat mengurangi efek diuresis dan natriuresis furosemid dan tiazid, juga menurunkan efek antihipertensi obat betabloker, prazosin dan kaptopril. Efek ini mungkin akibat hambatan biosintesis PG ginjal. Efek samping dari obat ini terjadi gangguan terhadap saluran

cerna, eritema kulit, trombositopenia. Obat ini tidak dianjurkan diminum oleh wanita hamil dan menyusui (Ganiswara, 1995).

2.1.5 Dosis

Penggunaan ibuprofen sebagai anti nyeri, demam, dan rheumatik, tersedia dalam bentuk tablet 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg. Atau juga dalam bentuk sirup 100mg/5 mL. Dosis untuk orang dewasa 200-400 mg pemakaian 3-4 kali sehari, untuk anak-anak umur 6 bulan – 3 tahun 50 mg pemakaian 3-4 kali sehari, untuk anak-anak 4-8 tahun 100 mg pemakaian 3-4 kali sehari, dan untuk anak-anak 9-12 tahun 200 mg pemakaian 3-4 kali sehari. Selain itu tersedia dalam bentuk rektal dengan dosis 500 mg pemakaian 3-4 kali sehari. Dosis ibuprofen yang dianjurkan adalah 1200-1400 mg sehari, Dosis sebagai analgetik 4 kali 400 mg sehari dan tidak dianjurkan untuk wanita hamil dan menyusui (Katzung, 1997).

2.2 Tablet

2.2.1 Tablet Secara Umum

Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak (dimampatkan, kompresi) dalam tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat penghancur, zat pengikat, zat pelincir, zat pembasah, atau zat lain yang cocok (Lachman, *et al*, 1994; voight, 1994)

2.2.2 Persyaratan Tablet

1. Persyaratan bobot dan kandungan obat, untuk hal ini perlu dilakukan pengujian kandungan obat, keseragaman kandungan obat dan variasi bobot tablet.
2. Tablet harus cukup kuat dan tahan terhadap pengaruh mekanis atau guncangan dan gesekan selama proses pembuatan, pengemasan, transportasi dan sampai pada konsumen, untuk memenuhi sifat tersebut perlu dilakukan uji kekerasan dan uji kerapuhan tablet.
3. Bentuk tablet harus dapat menjamin sifat bahan obat, kestabilan dan manfaat bahan obat selama waktu tertentu dalam penyimpanan.
4. Tablet juga harus menunjukkan penampilan yang bagus, mempunyai warna, bentuk dan hal lain yang spesifik.
5. Untuk menjamin ketersediaan hayati obat maka dilakukan uji waktu hancur tablet dan uji disolusi.

2.2.3 Keuntungan Tablet dan Kerugian Tablet

Adapun sediaan dibuat dalam bentuk tablet karena memiliki beberapa keuntungan, antara lain mudah dalam penggunaannya terutama untuk orang dewasa, dosis lebih teliti dan dapat dibuat dengan kadar bervariasi dari dosis kecil sampai dosis yang besar sesuai dengan dosis terapi yang diinginkan, menutupi rasa dan bau yang tidak menyenangkan dengan penyalutan, bentuk tablet dapat menjamin kestabilan sifat fisika dan kimia bahan obat karena tablet merupakan sediaan padat dan kering, biaya produksi, pengemasan, penyimpanan serta transportasinya lebih murah dan mudah dibandingkan bentuk sediaan lainnya (Lachman, *et al*, 1994; Ben, 2008; Lachman, *et al*, 1981).

Disamping memiliki beberapa keuntungan, tablet juga memiliki beberapa kerugian, antara lain sukar diberikan pada anak-anak dan penderita yang sukar menelan, biasanya efek terapi yang diinginkan lebih lambat, bentuk yang menarik dan rasa yang enak dapat menyebabkan anak-anak memakan semauanya. Pada pembuatan tablet yang jumlah zat berkhasiatnya kecil sulit untuk memperoleh campuran yang sama. Zat aktif dalam bentuk cair lebih sukar diformulasikan dalam bentuk tablet (Voight, 1994)

2.2.4 Jenis – jenis tablet

Tablet dapat dibagi dalam beberapa jenis mengikut pada cara-cara teknologi pembuatannya atau sesuai dengan maksud penggunaannya (Ben, 2008).

a. Tablet Biasa (umum, tidak bersalut)

Tablet ini termasuk tablet satu lapis hasil dari kompresi tunggal partikel-partikel, dan tablet berlapis ganda meliputi lapisan yang sama pusatnya atau lapisan sejajar yang diperoleh melalui kompresi berturutan partikel-partikel yang komposisinya berlainan. Tablet ini juga tidak mengalami proses lebih lanjut setelah pencetakan.

b. Tablet Efervescens (Buih)

Tablet ini tidak bersalut dan biasanya mengandung bahan asam dan karbonat atau bikarbonat yang bereaksi dengan segera apabila terkena air, dan membebaskan karbondioksida. Tablet ini dimasukkan kedalam air untuk dilarutkan sebelum diberikan.

c. Tablet Bersalut

Tablet bersalut adalah tablet yang diliputi oleh satu atau lebih lapisan yang terdiri dari campuran berbagai bahan seperti bahan asli atau resin sintetik,

damar, pengisi tidak aktif dan tidak larut, gula, bahan plastik, alkohol polihidrik, malam atau lilin pewarna dan perasa yang diizinkan. Bahan penyalut dapat juga mengandung bahan obat, bahan penyalut yang digunakan biasanya dibuat dalam bentuk larutan atau suspensi di dalam cairan yang mudah menguap. Bila penyalutnya tipis, tablet dapat dinamakan tablet bersalut film.

d. Tablet Berlapis Banyak

Tablet berlapis banyak adalah tablet yang diliputi satu atau lebih lapisan penyalut yang tahan terhadap cairan lambung tetapi dapat berlaku penghancuran di dalam cairan usus.

e. Tablet Pelepasan Terkendali

Tablet ini dapat diartikan sebagai tablet bersalut atau tidak bersalut yang mengandung bahan tambahan tertentu atau disediakan melalui proses tertentu dengan cara terpisah atau bersamaan, yang bertujuan untuk mengendalikan konsentrasi pelepasan bahan obat untuk memperpanjang terapi obat secara efek yang teratur.

f. Tablet yang Digunakan di dalam Mulut

Tablet ini diformulasi untuk memberikan efek lokal dan pelepasan bahan obat yang lambat atau di hisap yang dikenal dengan tablet hisap, atau pelepasan dan penyerapan bahan obat dilakukann di bawah lidah (sublingual), atau di bagian lain mulut misalnya antara pipi dan gusi (tablet bukal).

g. Tablet Kunyah

Tablet kunyah adalah tablet tidak bersalut yang biasanya mengandnug bahan-bahan bersifat antasid . Tablet ini dihancurkan di dalam mulut atau

dikunyah sebelum di telan dengan tujuan untuk mendapatkan efek terapi dengan segera.

h. Tablet Larut

Merupakan tablet tidak bersalut yang larut di dalam air. Larutan yang dihasilkan mungkin sedikit berwarna disebabkan oleh bahan penambah yang digunakan dalam pembuatannya. Tablet ini dapat digunakan untuk pemakaian luar, oral atau injeksi.

i. Tablet Implan

Tablet implan dapat dibuat dengan cara kompresi yang kuat atau dengan cara peleburan. Implan diberikan dengan cara menyisipkan di bawah kulit (subkutan) melalui pembedahan ringan. Obatnya akan dilepaskan secara perlahan-lahan. Implan diproses atau dibungkus satu persatu di dalam wadah yang steril.

j. Tablet untuk Penggunaan Luar

Tablet ini digunakan pada permukaan tubuh dan lubang-lubang tubuh, merupakan tablet biasa, tablet mata, tablet vagina, tablet uretral, tablet dental.

2.2.5 Evaluasi Tablet

Untuk menjamin kualitas tablet yang memenuhi persyaratan maka dilakukan evaluasi terhadap :

a. Bentuk dan rupa

Pengamatan terhadap bentuk dan rupa tablet secara visual.

b. Keseragaman bobot (Anonim, 1979)

Bobot dari suatu tablet yang dihasilkan haruslah seragam dan sama bentuknya. Ini dapat dilakukan dengan cara mengatur volume ruang cetakan sedemikian rupa hingga didapatkan bobot yang diinginkan, walaupun demikian mungkin juga terjadi penyimpangan yang terlalu besar, maka harus dilakukan kontrol terhadap bobot tablet lebih kurang 10 menit tiap lama pencetakan.

c. Waktu hancur (Anonim,1979)

Waktu hancur sangat erat hubungannya dengan penyerapan zat berkhasiat oleh tubuh. Bila suatu tablet tidak hancur dalam waktu yang tepat akan dapat mengakibatkan tidak diserap atau tidak bekerjanya zat berkhasiat, sehingga efek farmakologi yang dikehendaki tidak terpenuhi.

d. Kekerasan tablet (Ansel, 1989)

Kekerasan tablet sangat perlu ditentukan, agar selama dalam perjalanan sampai ke tangan konsumen tablet tidak pecah dan hancur. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain tekanan yang diberikan pada waktu pencetakan dan jumlah serta jenis zat pengikat yang dipakai.

e. Kerenyahan tablet (Lachman,1994)

Pemeriksaan terhadap kerapuhan atau kerenyahan tablet ini berguna untuk mengatur daya tahan penyimpanan dan pengangkutan sebelum sampai ke tangan konsumen. Hasilnya dianggap baik bila angka kerapuhan ini kurang dari 0,01%.

f. Penetapan kadar zat berkhasiat (Anonim,1979)

Dalam setiap tablet kadar zat berkhasiat harus sama, gunanya supaya efek obat dapat seoptimal mungkin, maka untuk itu harus dilakukan penetapan kadar.

2.3 Disolusi

2.3.1 Teori Disolusi

Obat dalam bentuk sediaan padat terlebih dahulu harus melalui proses desintegrasi, deagregasi, dan disolusi yaitu larut dalam cairan gastrointestinal sebelum diabsorpsi melalui dinding atau mukosa saluran cerna.

Disolusi merupakan parameter penting dalam mendesain suatu obat, dari uji disolusi dapat dilihat kualitas obat. Disolusi merupakan proses melarutnya zat aktif atau obat dalam suatu medium disolusi dimana kecepatannya dipengaruhi oleh luas permukaan partikel zat aktif, ukuran partikel, bentuk sediaan, dan bahan pembantu yang digunakan (Banakar 1992).

Laju disolusi merupakan jumlah obat terlarut persatuan waktu. Obat-obat yang diberikan dalam bentuk sediaan padat harus dapat larut dalam saluran cerna sebelum diabsorpsi masuk ke dalam sirkulasi darah sampai ke reseptor dan akan memberikan efek terapi yang diinginkan (Abdou,1989). Dalam sistem biologi, pelarutan obat dalam medium air merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi absorpsi sistemik. Obat dalam bentuk sediaan padat untuk dapat terabsorpsi harus dapat pecah dan terlarut dahulu sebelum mencapai sirkulasi sistemik dan menimbulkan efek terapi (Shargel,1988).

Disolusi merupakan proses melarutnya zat aktif dari bentuk sediaannya ke dalam medium disolusi. Uji disolusi menggambarkan seberapa cepat obat terlepas dalam cairan biologis sehingga dapat diprediksi ketersediaan hayati obat tersebut terutama bila laju disolusi menjadi penentu ketersediaan hayati (*dissolution rate limited bioavailability*) (Shargel, 1988).

Pada waktu partikel obat mengalami disolusi, molekul-molekul obat akan lepas ke dalam larutan menciptakan suatu larutan jenuh obat-larutan yang akan membungkus permukaan partikel obat padat. Lapisan larutan ini disebut lapisan difusi. Dari lapisan ini, molekul-molekul obat akan keluar melewati cairan yang melarut dan berhubungan dengan membran biologis. Pada saat ini absorpsi obat akan terjadi (Shargel, 1988).

Untuk meramalkan laju disolusi dipakai persamaan yang telah dikembangkan oleh Noyes dan Whitney yang didasarkan pada hukum difusi Fick. Noyes dan Whitney menyatakan bahwa kecepatan disolusi dikontrol oleh kecepatan difusi dari membran yang sangat tipis dari larutan jenuh yang terbentuk seketika disekitar partikel padat. Proses disolusi ini dipengaruhi oleh karakteristik pembasahan dari sediaan padat, kemampuan penetrasi medium ke dalam sediaan padat, disintegrasi dan deagregasi (Abdou, 1989).

Persamaan Noyes-Whytney :

$$\frac{dC}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

Keterangan : $\frac{dC}{dt}$ = laju disolusi obat

K = konstanta (cm^3/detik)

S = luas permukaan (cm^2)

C_s = konsentrasi obat dalam lapisan difusi (g/cm^3)

C_t = konsentrasi obat pada waktu t (g/cm^3)

Dimana K diperoleh dari persamaan :

$$K = \frac{D}{\delta}$$

Keterangan : D = konstanta difusi (m^2/detik)

δ = ketebalan lapisan difusi (m)

Menurut hasil studi, bentuk amorf bahan obat biasanya memiliki sifat kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan bentuk kristal.

Dari persamaan Noyes-Whitney dapat dilihat ada lima parameter yang mempengaruhi kecepatan disolusi, yaitu luas permukaan zat padat, besar kemampuan difusi melalui lapisan difusi, ketebalan lapisan difusi, meningkatnya kelarutan obat dan menurunnya konsentrasi obat dalam medium disolusi sehingga meningkatkan laju disolusi secara *in-vitro* melalui peningkatan volume disolusi dan secara *in-vivo* melalui peningkatan kecepatan permeasi diluar membran intestinal.

Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi secara *in-vitro* adalah (Abdou, 1989; Banakar, 1991) :

1. Lingkungan selama percobaan

Faktor lingkungan selama percobaan yang mempengaruhi antara lain kecepatan pengadukan yang mempengaruhi ketebalan lapisan difusi, makin besar intensitas pengadukan makin tipis lapisan difusi dan makin cepat proses disolusi. Pengadukan bertujuan untuk mempercepat cairan berkontak dengan permukaan zat aktif dan menyeragamkan suhu. Suhu medium, jika suhu tinggi maka viskositas akan turun, sehingga koefisien difusi akan menaikkan laju disolusi. pH medium. Laju disolusi dari senyawa yang bersifat asam lemah akan naik dengan naiknya pH. Pemilihan kondisi pH akan berbeda di sepanjang saluran cerna

sehingga akan mempengaruhi kelarutan dan laju disolusi. Serta metoda uji yang digunakan.

2. Sifat fisikokimia zat aktif

a. Ukuran partikel

Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan semakin besar sehingga laju disolusi semakin meningkat.

b. Kelarutan zat aktif

Menurut persamaan Noyes-Whitney kelarutan zat aktif berbanding lurus dengan laju disolusinya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelarutan zat aktif dapat memberikan perkiraan kasar terhadap kemungkinan permasalahan yang terkait dengan bioavailabilitas.

3. Faktor formulasi

Pengaruh bentuk sediaan pada laju disolusi tergantung pada kecepatan pelepasan obat yang terkandung didalamnya. Bahan tambahan yang digunakan dalam memformulasi suatu sediaan akan mempengaruhi laju disolusi zat aktif. Secara umum bila bahan tambahan yang digunakan bersifat hidrofil maka kecepatan disolusi akan bertambah, sebaliknya bila bahan tambahan bersifat hidrofob maka kecepatan disolusi akan berkurang.

2.3.2 Peralatan Uji Disolusi

Ada dua proses utama dalam uji disolusi yaitu proses melarutnya zat aktif dalam media dan proses penentuan zat aktif terlarut dalam media disolusi tersebut. Sesuai dengan proses tersebut maka di dalam uji disolusi ada dua jenis peralatan utama yaitu alat uji disolusi dan alat pengukur konsentrasi zat terlarut dalam medium disolusi (Martin, *et al* , 1990).

Alat uji disolusi yang banyak dipakai pada saat ini adalah metode Rotating Basket (Tipe I). Ada beberapa kerugian dalam metode ini, seperti kecenderungan zat-zat menyumbat kasa basket. Kecepatan aliran berkurang bila partikel mengapung dalam pelarut sehingga akan mengganggu hasil disolusi. Peralatannya terdiri dari wadah kasa atau bahan lain yang inert dan transparan yang bagian bawahnya bundar, dengan tinggi 160-175 mm dan diameter dalam 98-100 mm, volume 1000 mL dilengkapi dengan tutup yang dicelupkan ke dalam penangas air dengan thermostat, kemudian keranjang logam berbentuk silinder serta motor penggerak yang memutar keranjang dengan kecepatan yang dapat diatur.

Selain itu metode yang juga sering digunakan adalah metode dayung atau pedal (Tipe II). Metode ini dapat menanggulangi beberapa kerugian dari metode basket, tetapi membutuhkan ketelitian yang tinggi dalam hal geometri pendayungannya. Peralatan pada metode ini sama dengan metode rotating basket, kecuali keranjang diganti dengan pengaduk yang berbentuk pendayung dan cara pelaksanaannya sama dengan metode basket. Disamping itu metode yang digunakan dalam uji disolusi antara lain metode modifikasi dari alat uji waktu hancur, metode rotating flask, dan metode flow-trough.

2.3.3 Medium Disolusi

A. Jenis atau Komposisi Media

Uji disolusi jika memungkinkan dilakukan dalam kondisi fisiologis. Tetapi terkadang kesesuaian terhadap lingkungan gastrointestinal tidak diperlukan dalam uji disolusi. Medium yang sering digunakan dalam uji disolusi antara lain adalah pelarut air. Yang termasuk dalam jenis pelarut ini adalah air suling, larutan ionik, . larutan

Asam Klorida (HCl) 0,1 N, larutan dapar (dapar asetat, sitrat, dan posfat), cairan lambung dan usus buatan, dan larutan dengan surfaktan.

Selain pelarut air, medium disolusi yang dapat digunakan adalah pelarut campur. Yang dimaksud dengan pelarut campur adalah campuran antara air atau larutan dalam air dengan pelarut organik yang larut dalam air. Contoh pelarut campur adalah campuran isopropanol tiga bagian dan HCl 1% sebanyak tujuh bagian yang dipakai untuk tablet Kortison asetat dalam USP.

B. Volume Medium Disolusi

Volume medium yang dipakai tergantung pada alat uji disolusi yang dipakai dan kelarutan zat aktif yang akan di uji. Volume medium disolusi biasanya adalah 500, 900, atau 1000 mL. Pengujian dalam kondisi sink akan lebih baik, namun hal ini tidak mutlak harus dilakukan.

C. Keadaan Medium

Adanya gas terlarut dalam medium disolusi dapat mempengaruhi hasil disolusii terutama pada medium yang menggunakan dapar, karena gas terlarut dapat mengubah pH medium. Karenanya semua gas yang terlarut dalam medium harus dihilangkan.

2.3.4 Tahapan proses disolusi dan absorpsi sediaan padat

Tahapan proses yang dialami oleh bentuk sediaan padat setelah bahan tersebut berkontak dengan media disolusinya sampai dengan terjadinya proses absorpsi dapat dilihat pada gambar 3. Dari gambar 3 tersebut dapat dilihat bahwa proses absorpsi sangat dipengaruhi oleh proses disolusi, dimana semakin besar laju

melarut obat maka semakin cepat pula obat tersebut diabsorpsi dan semakin cepat pula efek terapinya.



Gambar 2. Skema proses disolusi pada sediaan padat (Banakar, 1991)

2.3.5 Kegunaan Penentuan Uji Disolusi

Disolusi bertujuan untuk meramalkan kecepatan pelepasan obat, penganan dan pengembangan suatu produk obat, skrining hubungan antara formula obat terhadap karakteristik absorpsi dan disolusinya, serta untuk pengawasan keseragaman suatu produk obat. Uji disolusi memberikan parameter penting terhadap bioavailabilitas dan berperan penting sebagai informasi untuk keperluan formulasi. Prinsip disolusi adalah penentuan jumlah bahan obat yang terlarut dalam selang waktu tertentu.

Penentuan uji disolusi merupakan bagian yang penting untuk pemeriksaan sediaan obat jadi. Laju disolusi suatu obat dapat mempengaruhi absorpsi obat tersebut. Menurut Farmakope Indonesia tahun 1995 semua sediaan obat padat (tablet atau kapsul) harus melewati uji desintegrasi. Tetapi pecahnya obat belum tentu

menjamin bahwa obat tersebut telah melarut dengan baik, jadi absorpsinya belum dapat dijamin sepenuhnya (Abdou, 1989; Banakar, 1991).

2.3.6 Metoda Uji Disolusi Komparatif

Analisa kuantitatif dari nilai uji disolusi atau nilai pelepasan dipermudah dengan persamaan matematika yang menggambarkan hasil disolusi sebagai fungsi dari karakteristik bentuk sediaan obat. Dalam beberapa kasus, model matematika yang digunakan merupakan persamaan yang timbul dari deduksi terhadap analisis teoritis seperti pada kasus kinetika orde satu. Pada kebanyakan kasus tidak ada konsep teoritis dan penggunaan persamaan bersifat empiris terbukti lebih sesuai dan dapat diterima. Disolusi obat dari sediaan padat dalam model kinetika diartikan sebagai jumlah obat yang terdisolusi (Q) sebagai fungsi dari waktu uji (t), atau $Q=f(t)$. Beberapa definisi dari $Q(t)$ seperti model orde nol, orde satu, Hixson-Crowell, Weibull, Higuchi, Baker-Lonsdale, Korsmeyer Peppas, dan Hopfenberg sudah umum digunakan. Parameter lain seperti waktu terdisolusi ($t_x\%$), waktu uji (t_x min), efisiensi disolusi (ED), faktor pembeda (f_1), faktor persamaan (f_2) dan index Rescigno (ξ_1 dan ξ_2) juga dapat digunakan untuk karakterisasi profil disolusi/pelepasan obat. Farmakope umumnya menggunakan parameter ini sebagai nilai batas penerimaan uji disolusi, contohnya, $t_{45\min} \geq 80\%$. Informasi tentang mekanisme pelepasan obat yang diperoleh dari parameter ini sangat terbatas (Costa & Lobo, 2001).

Laju disolusi komparatif dapat ditentukan menggunakan metode regresi linier (Shargel, *et al*, 2005). *Model independent methods* dan *model dependent methods*

dapat digunakan untuk membandingkan profil disolusi tablet (Anonim,1997). *Model independent methods* mencakup ANOVA based procedure, ratio test procedure, dan pair wise procedure. *Model dependent methods* mencakup persamaan orde nol, persamaan orde satu, Hixson-crowell, Higuchi, Weibull, Gompertz (Polli, Rekhi & Shah, 1996; Gonjari, Karmarkar & Hosmani, 2009; Costa *et al*, 2001).

1. *Model Independent Methods Pair Wise Procedure* (Anonim, 1997)

Pendekatan matematika menggunakan faktor pembeda (f1) dan faktor persamaan (f2) untuk membandingkan profil disolusi. Faktor pembeda menghitung persentase perbedaan antara dua kurva di setiap titik waktu dan menentukan kesalahan relatif antara dua kurva.

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \cdot 100$$

n = titik waktu

R_t = nilai disolusi *batch* pembanding pada waktu t

T_t = nilai disolusi *batch* yang diuji

Faktor persamaan menentukan kesamaan persentase disolusi antar dua kurva.

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

Prosedur penentuan faktor pembeda dan faktor persamaan dilakukan dengan menentukan profil disolusi dari produk kemudian ditentukan nilai rata-rata dari kedua kurva di setiap interval waktu, tentukan f1 dan f2 berdasarkan persamaan. Untuk kurva yang mirip, f1 mendekati 0 dan f2 mendekati 100. Umumnya nilai f1 mencapai 15 (0-15) dan nilai f2 lebih dari 50 (50-100) memperlihatkan ekivalensi dari produk.

2. Model Dependent Methods

Model yang digunakan mengacu pada model yang paling tepat untuk profil disolusi dari produk. Model yang dipilih sebaiknya memiliki parameter tidak lebih dari tiga. Data diolah sesuai dengan model yang digunakan dengan mengacu pada batch standar (Anonim, 1997)

- Model Kinetika Orde 0

Apabila pelepasan bahan aktif mengikuti kinetika orde nol, maka antara persen zat terdisolusi terhadap waktu akan didapatkan suatu garis lurus (Shargel, 1988; Lachman, *et al.*, 1994).

Pernyataan laju disolusi untuk kinetika orde 0 adalah :

$$\frac{dA}{dT} = k_0$$

Kecepatan berkurangnya konsentrasi adalah konstan dan tidak tergantung pada konsentrasi awal yang digunakan. Persamaan laju dapat dihubungkan dengan konsentrasi pada saat t , A_t :

$$\int_{A_0}^{A_t} dA = -k_0 \int_0^t dt$$

$$A_t - A_0 = -k_0 t$$

$$A_t = A_0 - K_0 t$$

A_0 = Jumlah zat aktif dalam tablet mula-mula

A_t = Jumlah zat aktif yang terdisolusi pada waktu t

K_0 = Konstanta laju disolusi menurut persamaan orde nol

t = waktu

Jika dibuat grafik antara A_t sebagai ordinat terhadap t sebagai absis, maka kemiringan garis sama dengan $(-k_0)$.

Waktu paruh adalah waktu yang dibutuhkan untuk berkurangnya zat menjadi separuhnya, yaitu waktu dimana A_0 berkurang 0,5 A_0 . Persamaan untuk waktu paruh kinetika reaksi orde 0 dapat ditulis menjadi :

$$T_{1/2} = A_0 / 2k$$

- Model Kinetika Orde 1

Apabila pelepasan zat aktif mengikuti kinetika orde satu, maka antara pesen log zat tertinggal terhadap waktu akan memberikan garis lurus. Persamaan untuk model kinetika orde satu adalah : (Shargel, 1988; Lachman, *et al.*, 1994)

Pada kinetika orde satu ini konsentrasi akan berkurang secara eksponensial terhadap waktu. Persamaan laju untuk orde pertama dapat ditulis dengan :

$$\frac{dA}{dt} = -kA$$

dimana A = Konsentrasi zat yang tidak terdisolusi pada waktu t

K = konstanta laju orde satu

Integrasi persamaan tersebut antara konsentrasi pada saat $t = 0$ (A_0) dan konsentrasi pada waktu t (A) akan didapat :

$$\ln A_t - \ln A_0 = -k(t-0)$$

$$\ln A_t = -kt + \ln A_0$$

A_0 = Jumlah zat aktif dalam tablet mula-mula

Dengan mengubah menjadi bentuk logaritma umum dihasilkan bentuk :

$$\log A = \log A_0 - \frac{Kt}{2,303}$$

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \log \frac{A_0}{A}$$

Pada kinetika reaksi orde 1 ini konsentrasi akan berkurang secara eksponensial terhadap waktu. Persamaan waktu paruh ditulis menjadi :

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

- Model Kinetika Menurut Persamaan Higuchi

Apabila bahan aktif dilepaskan dari matrik inert maka pelepasan obat mengikuti persamaan Higuchi. Jika pelepasan mengikuti persamaan Higuchi maka antara persen pelepasan zat terhadap akar kuadrat waktu akan memberikan suatu garis lurus, dimana obat dilepaskan dari matriks secara difusi.

$$C_t = K_H \cdot t^{0,5}$$

K_H = konstanta laju disolusi menurut persamaan Higuchi.

C_t = Jumlah zat yang terdisolusi pada waktu t

- Persamaan Korsmeypappas

Persamaan Korsmeypappas menjelaskan pelepasan obat berdasarkan mekanisme difusi Fickian. Nilai n (eksponen) merupakan kinetik konstan yang tergantung dari karakteristik mekanisme transpor obat. Nilai n kurang dari 0,45 menandakan bahwa mekanisme pelepasan berdasarkan difusi Fickian, sedangkan nilai n antara 0,45 dan 0,89 menandakan pelepasan obat berdasarkan non-Fickian. Nilai $n \geq 0,89$ menandakan pelepasan obat mendekati orde nol. Pelepasan obat dengan mekanisme non-Fickian menunjukkan terjadinya pelepasan obat melalui gabungan antara difusi dan erosi, yang merupakan indikasi pelepasan obat dengan mekanisme lebih dari satu (Pratiwi, NR., 2008).

Persamaan Korsmeypappas:

$$C_t = kt^n$$

$$\text{Log } C_t = \log k + n \log t$$

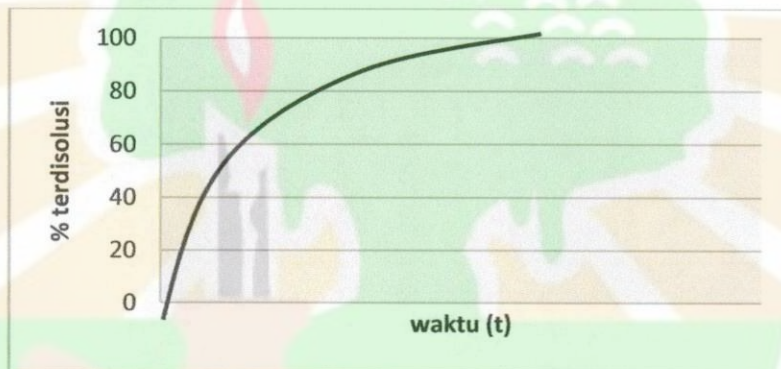
K = konstanta laju disolusi menurut persamaan Korsmeyer
peppas

n = eksponen

2.3.7 Efisiensi Disolusi Tablet

Efisiensi disolusi merupakan parameter yang cocok untuk evaluasi disolusi *in vitro*. Efisiensi disolusi adalah perbandingan antara luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu (t) dengan luas empat persegi pada waktu zat aktif terdisolusi mencapai 100% (Banakar, 1991).

Secara sederhana, kinetika disolusi suatu obat dapat digambarkan :



Gambar 3. Profil pelepasan disolusi obat dari tablet

Secara matematis, efisiensi disolusi obat dari suatu sediaan tablet adalah:

$$\text{Efisiensi Disolusi (ED)} = \frac{\text{Luas daerah di bawah kurva}}{\text{Luas persegi panjang}} \times 100\%$$

2.4 Sistem Klasifikasi Biofarmasetik (SKB)

Dasar teoritis untuk korelasi antara disolusi obat *in vitro* dengan bioavailabilitas *in vivo* didasarkan pada kelarutan dari obat dan permeabilitasnya terhadap saluran gastrintestinal. Sistem ini dikembangkan atas dasar hukum Fick pertama:

$$J_w = P_w C_w$$

J_w merupakan jumlah obat per area per waktu yang melewati membran intestinal, P_w merupakan permeabilitas membran, sedangkan C_w menunjukkan konsentrasi obat pada permukaan membran intestinal. Dasar pendekatan ini menganggap tak ada komponen dalam formula yang mempengaruhi permeabilitas membran dan transpor intestinal (Shargel *et al.*, 2005).

Berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya suatu obat digolongkan dalam SKB sebagai berikut:

Kelas 1 : Obat dengan kelarutan tinggi (HS) – permeabilitas tinggi (HP)

Kelas 2 : Obat dengan kelarutan rendah (LS) – permeabilitas tinggi (HP)

Kelas 3 : Obat dengan kelarutan tinggi (HS) – permeabilitas rendah (LP)

Kelas 4 : Obat dengan kelarutan rendah (LS) – permeabilitas rendah (LP)

Klasifikasi ini dapat digunakan sebagai dasar untuk merancang spesifikasi disolusi secara *in vitro* dan juga sebagai dasar untuk memperkirakan korelasi uji *in vitro* dengan *in vivo* suatu zat aktif. Untuk SKB kelas 1 bioavailabilitas dari obat tidak ditentukan oleh disolusinya. Pada kasus ini tahap yang menentukan absorpsi adalah waktu pengosongan lambung, sedangkan korelasi antara *in vivo* dan *in vitro* terbatas atau tak ada korelasi antara uji *in vitro* dengan *in vivo*. Untuk obat yang termasuk dalam SKB kelas 2, disolusi dapat menjadi tahapan penentu absorpsi obat dan mungkin terdapat korelasi uji *in vitro* dengan *in vivo*. Untuk obat yang termasuk dalam SKB kelas 3 penentu absorpsi adalah permeabilitasnya dan korelasi uji *in vitro* dan *in vivo* terbatas, tergantung dari laju disolusi dan transit intestinal. Obat dengan SKB kelas 4 terdapat masalah dalam pemberiannya secara oral sehingga korelasi antara uji *in vivo* dan *in vitro* sangat terbatas atau tak ada sama sekali (Anonim, 1997; Lobenberg & Amidon, 2000; Shargel *et al.*, 2005).

Uji bioavailabilitas (BA) dan bioekivalensi (BE) untuk sediaan oral pelepasan segera yang dianjurkan oleh Food Drug Administration merujuk kepada SKB. Uji BE lebih ditekankan terhadap uji eksperimental secara *in vitro* dibandingkan uji *in vivo* secara empiris. Jika dua produk memiliki profil disolusi secara *in vivo* yang sama maka profil ini akan menggambarkan kesamaan laju dan jumlah yang diabsorpsi. SKB suatu zat aktif akan menggambarkan korelasi *in vitro* dan *in vivo*, sehingga uji secara *in vivo* dapat diminimalkan (Lobenberg & Amidon, 2000).

2.5 Obat Generik

2.5.1 Obat Generik Secara Umum

Obat generik merupakan obat yang memiliki zat aktif yang sama dengan obat inovator yang telah habis masa patennya, sehingga pihak manapun dapat menggunakan zat aktif tersebut untuk diproduksi kembali baik dengan nama generiknya yaitu nama zat berkhasiat yang dikandungnya sesuai dalam Farmakope Indonesia atau nama dalam International Nonproprietary Names (INN) maupun dengan nama merk dagang tertentu yang biasa juga disebut dengan *branded generic*. Obat generik yang diproduksi oleh pabrik yang telah memiliki sertifikat Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), akan diberi logo yang kemudian disebut dengan Obat Generik Berlogo (OGB). Tujuan program obat generik berlogo ini adalah untuk meningkatkan pemerataan dan keterjangkauan obat bagi masyarakat sehingga tujuan pelayanan kesehatan bisa tercapai (ISFI, 2005).

Obat paten adalah obat yang baru ditemukan berdasarkan riset dan memiliki masa paten yang tergantung dari jenis obatnya. Menurut UU No. 14 Tahun 2001 masa berlaku paten di Indonesia adalah 20 tahun. Selama 20 tahun itu, perusahaan farmasi tersebut memiliki hak eksklusif di Indonesia untuk memproduksi obat yang

dimaksud. Perusahaan lain tidak diperkenankan untuk memproduksi dan memasarkan obat serupa kecuali jika memiliki perjanjian khusus dengan pemilik paten. Setelah obat paten berhenti masa patennya, obat paten kemudian disebut sebagai obat generik (*generik = nama zat berkhasiatnya*). Obat generik inipun dibagi lagi menjadi 2 yaitu generik berlogo dan generik bermerk (*branded generic*).

Obat generik berlogo yang lebih umum disebut obat generik saja adalah obat yang menggunakan nama zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksinya pada kemasan obat, sedangkan obat generik bermerek yang lebih umum disebut obat bermerek adalah obat yang diberi merk dagang oleh perusahaan farmasi yang memproduksinya (Idris, 2007).

2.5.2 Peraturan Menteri Kesehatan Terkait Perbedaan Harga Obat Generik dengan Obat Bermerek

Beda harga obat bermerek dengan obat generik sekitar 40 kali, 80 kali bahkan ada yang sampai 200 kali lipat, sementara di luar negeri, harga maksimal obat bermerek diatur hanya 1,2-2 kali harga obat generik. Pada obat bermerek dagang memang dilakukan pemillihan *bahan pembantu* (bahan tambahan yang digunakan untuk membentuk produk obat selain zat aktif) yang spesial dan kemasan produk yang menawan yang menjadikannya terasa istimewa. Sedangkan pada obat generik dilakukan penekanan biaya produksi untuk penurunan harga produk.

Akan tetapi berkat adanya studi BA/BE, obat generik akan memberikan jaminan keamanan dan khasiat pengobatan walaupun kemungkinan adanya perbedaan sifat fisikokimia zat aktif yang digunakan (bentuk kristal dan ukuran partikel) pada kedua produk obat tersebut. Uji tersebut akan menjadi prasyarat

registrasi obat yang telah ditetapkan dalam Peraturan Kepala BPOM-RI. Uji BA/BE diperlukan untuk menjaga keamanan dan mutu obat generik. Dengan demikian, masyarakat terutama klinisi mendapat jaminan obat yang sesuai dengan standar efikasi, keamanan dan mutu yang dibutuhkan. Selain itu, uji BA/BE disiapkan untuk menghadapi harmonisasi bidang farmasi ASEAN 2008 mendatang.

Obat generik ditargetkan sebagai program pemerintah untuk meningkatkan keterjangkauan pelayanan kesehatan bagi masyarakat luas khususnya dalam hal daya beli obat. Oleh karena pemasaran obat generik tidak memerlukan biaya promosi (iklan, seminar, perlombaan, dll) maka harga dapat ditekan sehingga produsen (pabrik obat) tetap mendapat keuntungan, begitu pula konsumen mampu membeli dengan harga terjangkau.

Program Obat Generik Berlogo ditetapkan dengan peraturan Menteri Kesehatan No. 089/Menkes/Per/1989. Peraturan ini mengatur tentang produksi obat generik dan kewajiban menulis resep obat generik pada fasilitas kesehatan milik pemerintah untuk pasien rawat jalan dan rawat inap. Untuk mendukung penggunaan obat esensial generik tersebut, beberapa ketentuan lainnya juga dikeluarkan, seperti SK Menkes Nomor 988 Tahun 2004 tentang pencantuman nama generik pada label obat dan Permenkes RI No.HK.03.01/Menkes/146/I/2010 tentang harga obat generik.

Produksi obat generik merupakan salah satu upaya penyediaan obat yang bermutu dengan harga yang terjangkau oleh seluruh lapisan masyarakat. Obat generik umumnya memiliki harga yang lebih murah. Walaupun sudah berjalan lebih dari 21 tahun sampai sekarang, masih ada anggapan dari beberapa kalangan medis

atau masyarakat bahwa rendahnya harga obat generik terkait dengan mutu, dimana obat generik memiliki mutu lebih rendah dari pada obat bermerk dagang (ISFI,2005)

2.5.3 Pengertian Obat Generik Berlogo dan Obat Generik Bermerek

Obat generik ada yang dijual tanpa merek sebagai obat generik berlogo (OGB) ataupun obat generik bermerek. Tidak ada perbedaan antara obat generik berlogo dengan obat generik bermerek. Perbedaannya hanya pada kemasan dan harga. OGB umumnya diberi logo lingkaran hijau bergaris-garis putih dengan tulisan "Generik" di tengah lingkaran. Namanya biasanya diambil dari zat aktifnya.

Sedangkan obat generik bermerek yang lebih umum disebut obat bermerek adalah obat yang diberi merek dagang oleh perusahaan farmasi yang memproduksinya. Contoh, OGB untuk obat alergi adalah Cetirizin, sedang obat generik bermeknya ada yang memiliki nama dagang Zyrtec. Obat generik bermerek memiliki harga yang lebih mahal sedikit dibanding OGB. Namun harganya tetap tidak semahal obat paten. Secara umum harga obat generik berkisar 80-85 persen lebih rendah dibandingkan obat paten. Bahkan pemerintah Indonesia telah menetapkan harga obat generik rata-rata 1/20 dari harga obat paten atau obat originator (ISFI,2005).

III. PELAKSANAAN PENELITIAN

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan dari bulan Mei-September di Laboratorium Formulasi Sediaan Tablet dan Laboratorium Farmasi Fisika, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas.

3.2 Metodologi Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah metode eksperimental dengan menggunakan rancangan eksperimental murni sederhana.

3.3 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain Alat uji disolusi (Pharma test PT-DT7), Spektrofotometer UV-Vis (UV-1061 Shimadzu), Desintegrasi Test (sinsho), Friability tester (Friabilator roche), Tester kekerasan Tablet (Stokes Monsato), pH meter, Timbangan Analitik (Denver instrument M-220 D), Stopwatch, dan Pipet Gondok (Pyrex).

Adapun bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah bahan baku ibuprofen yang diperoleh dari Indofarma, tablet ibuprofen 400 mg generik berlogo yang terdiri dari 3 batch, 2 jenis tablet ibuprofen 400 mg generik bermerek yang masing-masingnya terdiri dari 3 batch, dapar Posfat pH 7,2, dan aquadest.

3.4 Cara Kerja

3.4.1 Pengambilan Sampel

Sampel tablet ibuprofen (400 mg) diambil secara acak di beberapa apotek di kota Padang, tablet terdiri dari 1 jenis generik berlogo dan 2 jenis generik bermerek dengan jumlah masing-masing 62 tablet, yang masing-masing tablet berupa salut selaput

3.4.2 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam dapar posfat pH 7,2

a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ibuprofen

Sebanyak dua puluh mg ibuprofen dilarutkan dengan dapar posfat pH 7,2 didalam labu ukur 100 ml, tentukan panjang gelombang serapan maksimumnya dengan menggunakan spektrofotometer Uv-Vis pada rentang 200-400 nm. Sebagai blangko digunakan dapar posfat pH 7,2.

b. Pembuatan kurva kalibrasi ibuprofen

Sejumlah larutan baku diencerkan dengan dapar posfat pH 7,2 dalam labu ukur hingga 100 mL. Dibuat suatu seri larutan ibuprofen 120, 140, 160, 180, 200 µg/ml dari seri larutan induk. Absorpsi dari masing-masing larutan ditentukan menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis (UV-1061 Shimadzu) pada panjang gelombang maksimum ibuprofen, dan hasil diolah dalam bentuk kurva kalibrasi dan persamaan dalam $y = a + bx$.

3.4.3 Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum dan Pembuatan Kurva Kalibrasi Ibuprofen dalam NaOH 0,1 N.

a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ibuprofen

Dua puluh mg ibuprofen dilarutkan dengan NaOH 0,1N didalam labu ukur 100 ml, tentukan panjang gelombang serapan maksimumnya dengan menggunakan spektrofotometer Uv-Vis pada rentang 200-400 nm. Sebagai blangko digunakan larutan NaOH 0,1N.

b. Pembuatan kurva kalibrasi ibuprofen dalam NaOH 0,1N

Sejumlah larutan baku diencerkan dengan larutan NaOH 0,1N dalam labu ukur hingga 100 mL. Dibuat suatu seri larutan ibuprofen 140, 160, 180, 200, dan 240 µg/ml dari seri larutan induk. Absorpsi dari masing-masing larutan ditentukan menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis (UV-1061 Shimadzu) pada panjang

gelombang maksimum ibuprofen, dan hasil diolah dalam bentuk kurva kalibrasi dan persamaan dalam $y = a + bx$.

3.4.4 Evaluasi Tablet Ibuprofen

Evaluasi dari masing-masing produk antara lain evaluasi secara organoleptik yang meliputi pemerian, bentuk, bau, dan warna, keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, kerapuhan atau friabilitas, waktu hancur, ketebalan dan diameter tablet, serta uji disolusi tablet, yang sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia edisi III dan Farmakope Indonesia edisi IV, seperti yang dijelaskan sebagai berikut :

3.4.4.1 Keseragaman Bobot (Anonim,1979).

Sebanyak 10 tablet diambil secara acak, ditimbang satu persatu dan dihitung bobot rata-rata tablet. Persyaratan yang diberikan adalah tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan tidak boleh satupun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom B

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet

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

3.4.4.2 Uji Kekerasan Tablet (Ansel, 1989).

Dilakukan terhadap 10 tablet menggunakan alat *hardness tester* (*Stokes Monsanto*). Alat pengukur kekerasan tablet dibersihkan dan tempatkan tablet pada

posisinya. Putar alat penekan tablet sampai pecah, dan catat skala pada alat saat tablet pecah. Tablet yang baik mempunyai kekuatan antara 4-8 kg.

3.4.4.3 Uji Friabilitas atau Kerapuhan (Lachman, 1994).

Kerapuhan dapat dievaluasi dengan menggunakan friabilator (contoh friabilator Rosche). Tablet yang akan diuji sebanyak 20 tablet yang terlebih dahulu dibebaskan dan ditimbang (W_1). Tablet tersebut selanjutnya dimasukkan ke dalam friabilator, dan diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit (100 putaran). Tablet tersebut selanjutnya dibersihkan kembali dan ditimbang kembali (W_2), dan hitung kerenyahan tablet (F) dengan rumus :

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

Tablet dianggap baik bila kerapuhan tidak lebih dari 1%.

3.4.4.4 Uji Waktu Hancur (Anonim,1979).

Tablet yang akan diuji sebanyak 6 tablet dimasukkan dalam tiap tube dengan memakai medium air pada suhu 36°C sampai 38°C, ditutup dengan penutup dan dinaik-turunkan keranjang tersebut dalam medium air dengan suhu 37° C. Waktu hancur dihitung berdasarkan tablet yang paling terakhir hancur yang dihitung dari waktu pada saat tablet telah melewati saringan pada setiap tabung.

3.4.4.5 Uji Keseragaman Ukuran (Anonim, 1979).

Ketebalan luar tablet tunggal dapat diukur dengan tepat memakai mikrometer yang dapat memberikan informasi tentang variasi antar tablet. Cara lain dalam mengontrol produksi yaitu dengan meletakkan 10 tablet didalam baki, kemudian ketebalan luar tablet dapat diukur memakai jangka sorong yang melengkung. Ketebalan tablet harus terkontrol sampai perbedaan kuranglebih 5% dari nilai standar, sedangkan diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 11/3 tebal tablet.

3.4.4.6 Penentuan Kadar Ibuprofen dalam Tablet (Anonim,1979).

Penentuan kadar Ibuprofen dalam tablet dilakukan sesuai dengan penetapan kadar tablet ibuprofen yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi III. Timbang dan serbukkan tidak kurang dari 10 tablet. Timbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 600 mg ibuprofen, masukkan kedalam wadah yang sesuai, tambahkan 100,0 mL larutan NaOH 0,1N, kocok secara mekanik selama kurang lebih 10 menit, lalu saring dengan kertas saring. Filtrat pertama dibuang. Selanjutnya larutan tersebut diencerkan hingga konsentrasinya menjadi 150 µg/ml. Lalu ukur absorban masing-masing tablet dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200 - 400 nm. Prosedur dilakukan menurut prosedur seperti yang tertera pada penetapan kadar ibuprofen. Hitung jumlah kadar dalam %.

3.4.5 Uji Disolusi Tablet Ibuprofen (Anonim,1995).

Laju disolusi tablet ibuprofen ditentukan dengan menggunakan alat disolusi tipe 1 (rotating basket), yang tertera pada Farmakope Indonesia IV, media disolusi 900 mL dapar fosfat pH 7,2 dengan kecepatan 150 Rpm selama 30 menit, dan pada temperatur $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Labu diisi dengan medium disolusi dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 900 ml dengan suhu yang diatur pada $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Setelah suhu tersebut tercapai, masukkan tablet ibuprofen 400 mg ke dalam labu disolusi, setelah itu larutan dalam labu dipipet sebanyak 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 20, 25, dan 30. Pada setiap pemipetan larutan dalam labu diganti dengan medium disolusi dengan volume dan suhu yang sama sehingga volume medium tetap 900 ml. Tiap-tiap sampel ditentukan absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum. Konsentrasi ibuprofen ditentukan dengan menggunakan kurva kalibrasi.

Perlakuan yang sama dilakukan terhadap tiap produk tablet ibuprofen generik berlogo dan generik bermerek yang masing-masingnya berjumlah 6 tablet.

3.4.6 Penentuan Profil Disolusi dan Efisiensi Disolusi Tablet Ibuprofen (Anonim, 1995).

Laju disolusi Ibuprofen ditentukan berdasarkan data serapan ibuprofen pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang max lebih kurang 264,4 nm, dengan menggunakan metode regresi linier dengan teknik *model dependent methods* (Shargel, 2005) dan *model independent methods* yang mencakup persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer-Peppas. Sedangkan efisiensi disolusi ditentukan dengan menghitung luas daerah di bawah kurva.

3.4.7 Uji Fisher

Uji ini dilakukan untuk melihat perbedaan proporsi dalam hal terpenuhinya syarat baku antara tablet ibuprofen generik berlogo dan generik bermerek.

Untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan proporsi dalam hal terpenuhinya syarat baku antara tablet ibuprofen generik berlogo dengan generik bermerek, dilakukan pengujian dengan menggunakan uji Fisher.

Status registrasi Obat	Terpenuhinya Syarat Baku Tablet		
	Ya	Tidak	Total
Tablet			
Generik Berlogo	A	B	x
Generik Bermerek	C	D	y
Total	X	Y	N

$$P = \frac{(A + B)!(C + D)!(A + C)!(B + D)!}{N!A!B!C!D!}$$

Jika $p < 0,05$ maka ada perbedaan proporsi

$P > 0,05$ maka tidak ada perbedaan proporsi

3.4.8 Perhitungan HFR/DT

Dengan cara membagi nilai kekerasan dengan keregasan atau kerapuhan dan waktu hancur. Semakin besar harga HFR/DT semakin baik produk yang dihasilkan. (Upadrashta, *et al*, 2003)

$$\text{HFR/DT} = \frac{\text{H} / \text{FR}}{\text{DT}}$$

Ket : HFR : Hardness-Friability Ratio

DT : Desintegration Time (waktu hancur)

3.4.9 Analisa Data

Dimana Profil disolusi masing-masing tablet diperoleh dengan membuat grafik % terdisolusi vs waktu (Shargel,1999). Data kemudian diolah menurut persamaan garis lurus untuk menentukan parameter yang paling sesuai, seperti dengan menggunakan analisa regresi linier, persamaan higuchi, atau kinetika reaksi orde tertentu untuk menentukan nilai T_d dan $T_{70\%}$ pada menit ke 30 dan konstanta laju disolusi atau parameter lain yang sesuai (Anonim, 1995). Nilai % terdisolusi masing-masing tablet diolah secara statistik dengan uji ANOVA satu arah untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang bermakna dalam % terdisolusi.

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

Dari penelitian yang dilakukan diperoleh hasil sebagai berikut :

1. Pemeriksaan bahan baku Ibuprofen

Data hasil pemeriksaan bahan baku ibuprofen diperoleh berdasarkan sertifikat analisis yang dikeluarkan oleh PT. Indofarma, dan telah memenuhi syarat sesuai yang tertera dalam Farmakope Indonesia IV yang dapat dilihat pada lampiran 1 tabel II.

2. Pemeriksaan kualitas dan mutu tablet ibuprofen

Hasil pemeriksaan meliputi organoleptis, tanggal kadaluarsa, keseragaman bobot, friabilitas, waktu hancur, kekerasan tablet, ketebalan tablet dan penyimpangan bobot tablet memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV, serta hasil HFR/DT dapat dilihat pada lampiran 2 tabel III, IV, V, VI, VII, VIII dan gambar 4.

3. Penetapan kadar tablet ibuprofen

a. Hasil yang diperoleh pada pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dalam NaOH 0,1N yang dilakukan pada rentang 200-400 nm adalah 264,2 nm. Hasil ini sesuai dengan yang tertera pada FI IV dan USP yaitu 264 nm dan 273 nm. Persamaan garis yang diperoleh adalah $y = 0,00179x + 0,01341$ dengan koefisien regresi 0,99904. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3 tabel IX gambar 5.

- b. Hasil penetapan kadar tablet ibuprofen berkisar antara 91,46 – 101,89 %..
Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3 tabel X dan kurva kalibrasi dapat dilihat pada gambar 6.

4. Disolusi tablet ibuprofen

- a. Hasil penetapan panjang gelombang serapan maksimum dan kurva kalibrasi ibuprofen dalam dapar posfat pH 7.2, diperoleh serapan maksimum pada panjang gelombang 264,4 nm. Persamaan garis yang di dapat adalah $y = 0,00187x - 0,00457$ dengan nilai koefisien regresi 0,99992. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 4, gambar 7, tabel XI dan kurva kalibrasi dapat dilihat pada gambar 8.
- b. Hasil dari uji disolusi tablet ibuprofen dalam medium dapar fosfat pH 7.2 didapatkan bahwa terjadi pelepasan zat aktif dari tabletnya, dapat dilihat pada lampiran 5, Tabel XII, XIII dan XIV Gambar 9.
- c. Hasil penentuan efisiensi disolusi tablet ibuprofen dari masing-masing merek dan batch dapat dilihat pada lampiran 5, tabel XV.

5. Hasil penetapan model kinetika pelepasan zat aktif dari tablet

- a. Hasil perhitungan profil disolusi dari tablet ibuprofen pada waktu-waktu tertentu diolah menurut persamaan Orde 0, Orde 1, Higuchi, dan Korsmeyer peppas. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6, tabel XVI, XVII, XVIII dan gambar 10, 11, 12, 13 dan 14.
- b. Hasil perhitungan koefisien regresi dan konstanta laju disolusi untuk semua tablet ibuprofen menggunakan persamaan Orde 0, Orde 1, Higuchi dan Korsmeyer peppas. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran

6 tabel XIX, dan nilai $T_{70\%}$ pada persamaan Higuchi dapat dilihat pada tabel XX.

6. Uji ANOVA

Hasil yang diperoleh pada uji ANOVA satu arah antara efisiensi disolusi terhadap jenis tablet, memperlihatkan tidak ada perbedaan yang signifikan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 7.

7. Uji Fisher

Dari hasil yang didapat pada uji Fisher menunjukkan tidak ada perbedaan proporsi, parameter yang digunakan berdasarkan terpenuhinya kriteria tablet berdasarkan nilai $T_{70\%}$ pada menit ke 30 yang selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 8 tabel XXI.

4.2 Pembahasan

Ibuprofen merupakan obat golongan NSAID yang termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* kelas II, dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Untuk obat-obat yang mempunyai masalah dalam kelarutannya, maka proses disolusi merupakan tahap yang menentukan laju absorpsi obat (*rate limiting step*) (Shargel, et al., 2005)

Mutu suatu obat dapat ditinjau dari aspek bioavailabilitas (ketersediaan hayati) obat. Bioavailabilitas obat ditentukan oleh berbagai parameter terutama profil disolusi obat tersebut dalam saluran cerna. Obat yang terdisolusi cepat akan tersedia dalam jumlah yang signifikan untuk di absorpsi dengan cepat, sehingga dapat memberikan nilai bioavailabilitas yang baik. Hal ini juga disertai oleh penggolongan

ibuprofen sebagai BCS kelas II, dimana disolusi sebagai *rate limiting step* untuk absorpsi, sehingga perlu dibandingkan profil disolusi antara tablet ibuprofen generik bermerek dengan generik berlogo (Ansel, *et al*, 1989).

Untuk suatu partikel obat yang disolusinya lambat, misalnya mungkin karena karakteristik zat aktif atau bentuk dosis yang diberikan, proses disolusinya sendiri akan merupakan tahap yang paling menentukan laju dalam proses absorpsi (Lee, *et al*, 2004), sehingga perlu dilakukan evaluasi mutu fisik dan perbandingan profil disolusi untuk uji bioekuivalensi antara tablet generik berlogo dan generik bermerek yang beredar di pasaran. Sebagai representatif digunakan dua jenis tablet generik bermerek dan satu jenis tablet generik berlogo yang masing-masing terdiri dari tiga batch, yang mewakili sekian jenis tablet ibuprofen yang beredar di pasaran.

Tiga batch diartikan sebagai tiga kali pengulangan. Pemilihan jenis tablet ini dilakukan dengan merujuk pada ketersediaannya di apotek-apotek kota padang yang dianggap bahwa jenis tersebutlah yang paling banyak digunakan oleh masyarakat. Perbedaan harga ketiga jenis tablet cukup jauh. Harga tablet generik berlogo dijual dengan harga yang paling murah daripada harga tablet generik bermerek yang mencapai 2x lipat.

Evaluasi yang dilakukan pada tablet ini meliputi pemeriksaan postmarketing yang bertujuan mengawasi bahwa produk yang dihasilkan masih memenuhi spesifikasi farmakope baik setelah proses distribusi, penyimpanan, pemasaran, hingga sampai ke tangan konsumen. Produk yang dihasilkan tidak boleh mengalami perubahan yang dapat mempengaruhi stabilitas dan kualitas selama proses post marketing (Shargel, *et.al*, 2005)

Pemeriksaan secara organoleptis dilakukan meliputi pemeriksaan tanggal kadaluarsa, bentuk, warna, bau, dan rasa yang memperlihatkan bahwa secara fisik semua jenis tablet yang di uji memiliki kualitas yang baik, seperti permukaannya yang rata dan halus, berwarna putih untuk tablet generik berlogo dan generik bermerek B2, berbau khas untuk tablet generik bermerek dan tidak berbau untuk tablet generik berlogo. Adapun tablet generik bermerek berbentuk kaplet, sedangkan generik berlogo berbentuk tablet, yang semuanya dalam bentuk salut selaput.

Dari pemeriksaan keseragaman ukuran tablet yang meliputi ketebalan tablet didapatkan hasil yang memenuhi persyaratan, dimana tebal tablet seharusnya berselisih hanya sekitar 5% dari tebal tablet rata-rata (Lachman, *et al.*,1994). Dari hasil pemeriksaan diperoleh tidak ada tablet yang tebalnya berselisih melebihi 5% yang berarti bahwa ketebalan tablet telah memenuhi syarat. Perubahan ketebalan berhubungan dengan kekerasan tablet. Selama pencetakan, perubahan ketebalan merupakan indikasi adanya masalah pada aliran massa cetak atau pada pengisian granul ke dalam die (Ansel, 1989). Dalam pemeriksaan keseragaman ukuran tidak dilakukan pemeriksaan diameter tablet karena tablet berbentuk kaplet.

Untuk pemeriksaan keseragaman bobot tablet, dari masing-masing 20 tablet yang diperiksa masing-masingnya memenuhi persyaratan sesuai dengan yang tercantum dalam farmakope indonesia IV yang berarti bahwa tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari kolom A dan B.

Pada pemeriksaan friabilitas, keseluruhan tablet memenuhi uji persyaratan sesuai dengan yang tertera dalam Farmakope Indonesia IV, yaitu tidak lebih dari 0,8%. Tujuan penentuan friabilitas ini adalah untuk mengetahui ketahanan suatu

tablet terhadap benturan mekanik selama proses *postmarketing* berlangsung. Ketahanan terhadap abrasi adalah suatu ukuran dari kohesi interpartikel dan juga merupakan kekuatan dari bahan pengikat. Semakin kecil angka friabilitas, menunjukkan tablet mampu bertahan terhadap goresan ringan atau kerusakan dalam proses penanganan, pengemasan, pendistribusian, maupun penyimpanannya (Ansel, 1989). Friabilitas atau kerapuhan tidak hanya dipengaruhi oleh bahan pengikat dan pengisi saja, tetapi juga oleh lubrikan, tekanan pencetakan, bentuk dan ukuran diameter punch (Chowhan, *et al.*, 1992).

Untuk pemeriksaan kekerasan tablet, hasil yang diperoleh tidak sesuai dengan persyaratan yang berada pada 4 kg/cm^2 - 8 kg/cm^2 . Adanya ketidaksesuaian kekerasan ini dapat disebabkan karena perbedaan formula seperti bahan pengikat dan gaya kompresi sewaktu proses pencetakan, serta alat yang digunakan. Hasil uji kekerasan tablet biasanya memperlihatkan korelasi dengan friabilitas, dan dapat mempengaruhi proses desintegrasi tablet dan lebih jauh lagi dapat mempengaruhi laju disolusi tablet (Iachman, *et al.*, 1994). Tablet yang baik harus memiliki kekerasan yang cukup agar dapat menahan goncangan mekanik selama proses manufaktur, pengemasan, dan pendistribusian, sehingga ketika tablet sampai ke tangan konsumen masih dalam keadaan baik dan tidak cacat, yang dapat mempengaruhi tingkat penerimaan konsumen terhadap tablet tersebut (Hanson, 1982).

Dari persyaratan waktu hancur untuk tablet salut yang tidak lebih dari 30 menit, diperoleh hasil yang memenuhi ketentuan, walaupun dari uji kekerasan tablet tidak memenuhi persyaratan. Hal ini dapat disebabkan oleh pemilihan bahan tambahan yang digunakan seperti *super desintegan* dan gaya kompresi sewaktu

proses pencetakan, sehingga tablet yang dihasilkan akan keras tetapi dapat terdesintegrasi dengan cepat. Hal ini akan menguntungkan dalam distribusi dan pengepakan. Waktu hancur ini dipengaruhi oleh faktor formulasi, sifat fisika kimia bahan obat, bahan pembantu, serta tekanan yang diberikan saat pencetakan. Uji ini dilakukan supaya komponen obat sepenuhnya tersedia diabsorpsi dalam saluran cerna, maka tablet harus hancur dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan (Ansel, 1989).

Tablet hancur di dalam air dapat disebabkan oleh adanya sifat kapilaritas dari bahan-bahan formula tablet, sehingga air akan masuk kedalam pori-pori tablet dengan kecepatan tinggi sehingga terjadi penambahan lapisan air serapan yang menghubungkan partikel, dan akibatnya akan terjadi perbesaran jarak antar partikel dan tablet akan hancur. Selain itu hancurnya tablet juga dapat disebabkan oleh pengembangan bahan penghancur serta adanya panas absorpsi yang dibebaskan sewaktu pembasahan tablet (Ben, 2008).

Dari keseluruhan tablet, jenis tablet B12 yang memiliki waktu hancur yang paling lama yaitu sekitar 15 menit 9 detik, tetapi hasil ini masih berada dalam rentang persyaratan waktu hancur untuk tablet salut yaitu kurang dari 30 menit. Waktu hancur merupakan rujukan yang sangat penting dalam menilai bioavailabilitas suatu obat. Hasil ini akan menggambarkan seberapa cepat tablet pecah menjadi partikel-partikel kecil dan melepaskan zat aktif ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan.

Jika dilihat dari nilai HFR/DT, tablet B22 memiliki nilai yang paling baik dibandingkan dengan jenis tablet yang lainnya. Harga HFR/DT adalah perbandingan

dari ketiga parameter fisik tablet yaitu, kekerasan, keregasan atau kerapuhan dan waktu hancur. Semakin besar harga HFR/DT semakin baik produk yang dihasilkan, karena tablet yang ideal adalah dengan kekerasan dan kerapuhan yang cukup tinggi untuk ketahanan fisiknya, tetapi yang cepat terdesintegrasi dalam cairan lambung/usus (Upadrashta, *et al.*,1992).

Penetapan kadar zat aktif dari tablet ibuprofen dilakukan dengan mengacu pada cara yang tertera pada Farmakope Indonesia III, dimana kadar zat berkhasiat diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 264,2 nm di dalam larutan NaOH 0,1 N dengan konsentrasi 200 µg/mL. Panjang gelombang ini masih memenuhi batas persyaratan dengan ketentuan yang tertera pada Farmakope Indonesia IV untuk ibuprofen yaitu 264 dan 273 nm dengan batas 3 nm dari panjang gelombang yang ditetapkan (Anonim, 1995). Persamaan regresi yang diperoleh $y = 0,0018x + 0,0134$ dengan koefisien regresi 0,9990. Kadar yang diperoleh berada pada rentang 91,46 sampai 101,89 %. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa semua tablet memenuhi persyaratan sesuai Farmakope Indonesia IV yaitu tablet ibuprofen mengandung tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% ibuprofen.

Uji disolusi dalam penelitian ini mengacu pada semua persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia IV, yang menyatakan bahwa medium disolusi adalah 900 ml dapar posfat pH 7,2 dengan kecepatan 150 rpm selama 30 menit, dan pada temperatur $37 \pm 0,5$, serta menggunakan alat tipe I (*rotating basket*). Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ibuprofen dalam medium dapar posfat pH 7,2 digunakan dengan menggunakan larutan sebesar 200 µg/mL dan panjang gelombang serapan maksimum yang di dapat adalah 264,4 nm, perbedaan ini juga

masih memenuhi persyaratan yaitu tepat pada atau dalam batas 3 nm dari panjang gelombang yang ditentukan yaitu 264 nm dan 273 nm (Anonim,1995). Profil disolusi ibuprofen dalam medium dapar posfat dapat dilihat dengan membuat grafik % terdisolusi terhadap waktu. Dan dari grafik tersebut terlihat bahwa kecepatan disolusi tablet berbanding lurus dengan waktu hancurnya.

Hasil disolusi tablet ibuprofen yang diuji telah memenuhi spesifikasi disolusi Farmakope Indonesia IV, dimana harga Q, yang menyatakan persentase jumlah zat terdisolusi dalam waktu 30 menit harus tidak kurang dari 70%. Semua jenis tablet, memiliki persentase terdisolusi yang meningkat sesuai dengan penambahan waktu pengambilan sampel. Untuk tablet A1 dan A2 persentase terdisolusi menurun pada menit ke 25 dalam jumlah yang tidak terlalu besar. Sedangkan untuk tablet A3 dan B12, B21, dan B22 persentasenya menurun pada menit ke 30. Sedangkan untuk tablet B11, B13, dan B23 persentase terdisolusinya naik seiring penambahan waktu. Hal ini karena pada menit-menit tersebut zat aktif telah terdisolusi sempurna, dan dapat juga disebabkan karena besarnya jumlah atau konsentrasi beberapa zat tambahan yang digunakan dalam proses formulasi tablet yang berbeda sehingga proses terlarutnya menjadi lebih lama.

Disolusi pada ketiga jenis tablet yang berbentuk salut selaput meningkat proporsional terhadap waktu, hal ini dapat disebabkan karena pada tablet salut terlebih dahulu bahan penyalut harus larut dan melepaskan granul yang mengandung bahan aktif, berbeda dengan tablet biasa dimana permukaan tablet yang berkontak dengan medium langsung terdesintegrasi melepaskan granul pembentuknya. Hal ini dapat diamati dengan mempertimbangkan hasil uji waktu hancur yang pada

umumnya memiliki waktu hancur yang relatif cepat. Hal ini menjadi pertimbangan kenapa pada pengambilan sampel menit pertama absorban yang terbaca umumnya langsung tinggi. Selain itu, faktor-faktor lain seperti suhu, lingkungan selama proses disolusi, serta ketepatan dalam melakukan pipetasi juga dapat mempengaruhi absorban yang terbaca langsung tinggi pada menit pertama.

Laju disolusi dapat dipengaruhi berbagai faktor, salah satunya adalah faktor sifat kelarutan zat aktif, terutama untuk zat-zat yang sukar larut dalam air atau kelas II dalam BCS seperti ibuprofen. Jika bahan yang bersifat hidrofob terdispersi dalam medium disolusi maka luas permukaan partikel yang akan berkontak dengan medium disolusi menjadi berkurang, sehingga disolusi menjadi lambat. Profil disolusi dari ketiga jenis tablet memperlihatkan hasil yang tidak terlalu jauh berbeda.

Dilihat dari nilai efisiensi disolusi, nilai tertinggi ditunjukkan oleh jenis tablet B22 yaitu $93,84 \pm 2,28 \%$, menurut literatur yang dikatakan baik adalah jika semakin tinggi nilai efisiensi disolusinya. Data selengkapnya dapat dilihat pada lampiran V tabel 11.

Penentuan model kinetika disolusi ibuprofen dilakukan dengan menggunakan persamaan orde nol, orde satu, Higuchi, dan Korsmeyer Peppas. Setelah dimasukkan ke dalam persamaan kinetika pelepasan obat tersebut, yang menunjukkan laju pelepasan yang paling baik adalah dengan persamaan Higuchi, dilihat dari nilai koefisien regresi $>0,95$. Hal ini mengindikasikan bahwa mekanisme pelepasan obat dari formula sebagai proses dependent terhadap akar waktu secara difusi berdasarkan hukum Fick. Artinya pelepasan obat terjadi karena medium disolusi memasuki matrix polimer kemudian melarutkan dan mengangkut obat yang terlarut tersebut

keluar dari dalam matrix melalui pori-pori matrix. Karena mengikuti kinetika higuchi maka pelepasan obat dari dalam matrix tidak konstan pada setiap waktu melainkan lebih lambat. Hal itu terjadi karena jarak difusi obat dari dalam pori – pori sediaan semakin besar, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk membawa obat tersebut keluar dari sediaan (Higuchi, 1961).

Model persamaan kinetika higuchi ini dapat menggambarkan laju pelepasan obat dari sistem planar yang mempunyai matrix homogen, dan dapat diterapkan untuk difusi obat dalam sediaan padat yang terdispersi dalam sistem dosis yang homogen. Beberapa asumsi penting yang dibuat dalam model higuchi ini antara lain menggambarkan konsentrasi obat dalam sistem lebih tinggi daripada di dalam matrix terlarut, terpeliharanya kondisi sink yang sempurna, dan sistem difusi obat konstan (Higuchi, 1961).

Dari persamaan kinetika higuchi ini dapat ditentukan nilai $T_{70\%}$, nilai yang paling baik ditunjukkan oleh tablet A yaitu 5,592 menit, walaupun dari nilai HFR/DT kurang baik. Adanya perbedaan nilai HFR/DT ini dipengaruhi oleh waktu hancur tablet. Apabila suatu tablet yang memiliki kekerasan dan kerapuhan yang sama tetapi waktu hancurnya berbeda, maka tablet dengan waktu hancur yang tercepat yang memiliki kualitas fisik yang lebih baik. Meskipun tablet B22 memiliki nilai HFR/DT yang paling tinggi tetapi tidak bisa dikatakan memiliki kualitas fisik yang lebih baik karena waktu hancur tablet B22 tidak terlalu baik dibanding waktu hancur jenis tablet yang lain seperti A1, A2, B11, B21, B23. Hal ini yang menyebabkan kenapa tablet B22 memiliki nilai HFR/DT yang paling tinggi tetapi tidak memiliki nilai $T_{70\%}$ yang paling baik, walaupun nilai $T_{70\%}$ nya masih berada pada rentang yang disyaratkan dalam FI IV.

Nilai HFR/DT ini merupakan parameter kekuatan pengikat, pengikat yang baik tidak hanya dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan dan kerapuhan yang memenuhi persyaratan, tetapi juga dengan waktu hancur yang cepat, yang bertujuan sebagai parameter untuk memperkirakan kualitas dan sifat fisik tablet. Sifat fisik farmasetik tablet yang baik dapat dilihat melalui nilai kekerasan tablet yang baik, kerapuhan tablet yang rendah dan waktu hancur yang cepat sehingga tidak mengganggu pelepasan obat dari bentuk sediaannya (Alebiowu, *et al*, 2009).

Hasil analisa data dari efisiensi disolusi dengan menggunakan metoda ANOVA satu arah didapatkan nilai F hitung sebesar 1,057 dan nilai signifikansi $\geq 0,05$ (H_0 diterima). Hal ini dapat disimpulkan bahwa nilai efisiensi disolusi masing-masing formula sama. Pada uji lanjut duncan, disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara ketiga jenis tablet karena berada pada satu subset. Dan pada uji fisher diperoleh nilai $F > 0,05$ yang berarti tidak ada perbedaan proporsi antara tablet generik bermerek dan generik berlogo.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Dari hasil pengujian mutu fisik yang meliputi kekerasan, ketebalan, kerapuhan, keseragaman bobot, dan waktu hancur antara tablet ibuprofen generik bermerek dan generik berlogo memenuhi persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia. Dari uji secara fisik yang ditunjukkan oleh uji HFR/DT nilai tertinggi diperoleh oleh tablet B22 yaitu 0,4830 .
2. Hasil penetapan kadar tablet ibuprofen baik generik bermerek maupun generik berlogo yang diperoleh berkisar antara 91,46 – 101,89 % dan memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV yaitu 90 - 110 %.
3. Hasil uji disolusi dan nilai $T_{70\%}$ pada persamaan kinetika Higuchi tablet ibuprofen yang paling cepat mencapai $T_{70\%}$ adalah tablet generik berlogo A (5,592 menit), selanjutnya tablet generik bermerek B2 (6,792 menit), dan yang paling lama adalah tablet generik bermerek B1 (9,012 menit). Hasil tersebut sesuai dengan persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia IV yaitu <30 menit..
4. Pengujian statistik dari efisiensi disolusi dan dari uji fisher memperlihatkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara tablet ibuprofen generik berlogo dan generik bermerek ($P < 0,05$).
5. Dari semua pemeriksaan yang telah dilakukan memperlihatkan bahwa harga tidak mempengaruhi mutu.

5.2. Saran

Disarankan kepada masyarakat agar menggunakan obat generik berlogo dan membantu program pemerintah dalam meningkatkan penggunaan obat generik sesuai yang tertera dalam Permenkes RI nomor HK.02.02/MENKES/068/I/2010 dan Permenkes RI nomor HK.03.01/MENKES/146/I/2010.



DAFTAR PUSTAKA

Abdou, H. M., *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*, Mack Publishing Company, Pennsylvania, 1989.

Alebiowu, G., and Oludele A. I. 2003. *Effect of starches on the mechanical Properties of Paracetamol Tablet Formulation*. II. Sorghum and plantain starches as Disintegrants. Dalam : *Acta Pharm* 53. Hal : 4-7.

Anderson, Philip O, James E. K., & William G. T. (2002). *Handbook of clinical drug data*. (10th ed). New York: Mc. Graw-Hill

Anonim, AHFS : American Hospital Formulary Service Drug Information 87, American Society of Hospital Pharmacy Bethesda, USA, 1987.

Anonim. (1979). *Farmakope Indonesia*. (ed III). Jakarta: DepKes RI.

Anonim. (1995). *Farmakope Indonesia*. (ed IV). Jakarta: DepKes RI.

Anonim. (1997). *Guidance for industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms*. Rockville; USA. Diakses 4 April 2010 dari <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>

Ansel, C. H., *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, edisi 4, diterjemahkan oleh Farida Ibrahim, Penerbit UI Press, Jakarta, 1989.

Banakar, Umesh V., *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcell Dekker Inc. USA, 1992.

Ben, E.Sahlan, 2006, *Teknologi Tablet*, Andalas University Press.

Chowhan ZT, Amaro AA, Ong JTH. 1992. Punch Geometry and Formulation Considerations in Reducing Tablet Friability and Their Effect on in Vitro Dissolution. *Journal Pharmaceutical Sciences* (3): 81.

Departemen Kesehatan RI, *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK. 02.02/MENKES/068/I/2010 tentang kewajiban penggunaan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah*. Jakarta : DepKes RI, 2010.

Departemen Kesehatan RI, *Peraturan Menteri kesehatan Republik Indonesia Nomor HK. 03.01/ MENKES/ 146/ 2010 tentang Harga Obat Generik*. Jakarta : Depkes RI, 2010.

Ganiswarna, Sulistia.,G.,dkk. *Farmakologi dan Terapi Edisi IV*, Bagian Farmakologi FK UI, Gaya Baru, 2005.

Hadjiioannou TP, Kristen GD, Koupparis MA. *Kuantitatif Perhitungan di Farmasi Praktek dan Penelitian*. New York, NY: VCH Publishers Inc; 1993.

Hanson, W. A., *Handbook of Dissolution Testing*, Pharmaceutical Technology Publication, Spring Field, Oregon, 1982.

Higuchi T. *Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension*. *J Pharm Sci* . 1961.

Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia.(2009). *Informasi spesialite obat Indonesia*. (Vol 44). Jakarta: Penerbit ISFI.

Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. 2005. *Obat Generik Berlogo*, Vol, 01

Idris, Fahmi. *Obat Generik Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah*. (dalam 'KOMPAS' tanggal 2 Maret 2010). Diakses 8 Maret 2010 dari <http://www.KOMPAS.com>.

Katzung, Bertram G. (1998). *Farmakologi dasar dan klinik*. (edisi IV). Jakarta: EGC.

Lee, Chi-Jen, Lucia H. Lee, Christopher L. Wu, Benjamin R. Lee, Mei-Ling Chen. (2004). *Clinical trial of drug and biopharmaceutics*. Boca Raton: Taylor and Francis Group.

Lachman, L., H.A. Lieberman dan J.L. Kanig, *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, penerbit Universitas Indonesia Press, 1994.

Loebenberg, R. & Gordon L.A. (2000). Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50 (2000), 3- 12

Lucida H, Erizal dan Sri Rahmi, *A Comparative Dissolution Test between Generic and Branded Name of Furosemid Tablets*, In Press (Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi) Vol 11, 2006.

Martin, A., J. Swarbrick., and A. Cammarata., *Farmasi Fisika*, Jilid 2, edisi ke-3, diterjemahkan oleh Yoshita, Jakarta : UI Press, 1990.

Shargel, L., B. Andrew, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan Edisi kedua*, diterjemahkan oleh Dr. Fasich, Apt dan Dra. Siti Sjamsiah, Apt, Airlangga University Press, Surabaya, 1999.

Shargel, L., Susanna Wu-Pong, dan Andrew B.C. Yu., *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Fifth Edition*, Mc Graw Hill, Singapore, 2005.

Syofyan. (2010). *Jangan Ragukan Obat Generik (Berlogo)*. Harian Singgalang. 3 April 2010.


Syukri, Yandi, *Biofarmasetika*, UII Press, Yogyakarta, 2002.

Tjay, T.H., dan K. Rahardja, *Obat-Obat Penting, edisi ke-5*, PT.Elex Media Komputindo Kelompok Gramedia, Jakarta, 2002.

Upadrashta, S.M, P.R. kartikaneni, and N.O. Nuessle, 1992, *Chitosan as Tablet Binder*, *Drug.Dev.Ind. Pharm.* 8, 1707-1708

Lampiran 1
Tabel II. Sertifikat Analisis Ibuprofen

U/ Ibuprofen - Epome



湖北百科格莱制药有限公司
HUBEI GRANULES-BIOCAUSE PHARMACEUTICAL CO., LTD

Certificate of Analysis

ISSUING DATE: JAN.20,2010
No.: 100087


Product: Ibuprofen (45Grade)
Batch#: C100-1001093M
Manufacturing Date: 2010.01.11
Expiry Date: 2015.01.10

Test Standard: BP2008
Quantity: 1075kg
Testing Date: 2010.01.12

Items	Specifications	Results
Characteristics	White Crystalline Powder	Conforms
Solubility	Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in methanol and in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and carbonates.	Conforms
Identification	A. Melting Point : 75.0—78.0°C	75.7—76.5°C
	C. IR Spectral Match	Conforms
Optical Rotation	+0.05°— -0.05°	0.00°
Appearance of Solution	Clear and Colorless	Conforms
Related Substances	2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid(impurity A): not more than 0.15%	0.04%
	2-[4-(2-methylpropanoyl)phenyl]propanoic acid(impurity J): not more than 0.15%	Not detected
	2-(4-methylphenyl)propanoic acid(impurity D): not more than 0.05%	Not detected
	2-(4-ethylphenyl)propanoic acid(impurity N): not more than 0.15%	0.02%
	2-(4-propylphenyl)propanoic acid: not more than 0.05%	0.02%
	2-(4-butylphenyl)propanoic acid(impurity B): not more than 0.05%	Not detected
	Any unknown impurity: not more than 0.05%	0.03%
	Total impurities: not more than 0.2%	0.11%
3-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propionic acid (impurity F)	Not more than 0.1%	Not detected
Heavy Metals	Not More Than 10ppm	<10ppm
Loss on Drying	Not More Than 0.5%	0.11%
Sulfated Ash	Not More Than 0.1%	0.01%
Assay(Dry Basis)	98.5 - 101.0%	99.9%
Residual solvents (Petroleum ether)	Not more than 250ppm	33ppm
ADDITIONAL TESTS		
Bulk Density	0.20-0.50g/ml	0.31g/ml
Tapped Density	0.40-0.70g/ml	0.50g/ml
Median Particle Size	30-60um	39.3um
Conclusion: The product meets BP2008 specifications.		

Qc supervisor: 曹晓燕 Checked by: 胡士凤 Analyst(s): 曹梦月 唐志芳, 钟琴 叶金红 顿露林

CREDIT NUMBER: 0141TSY013056 DATED 100104
COMMERCIAL INVOICE NUMBER GIB10012010 DATED JAN.06.2010



Site(s) of production: HuBei Granules-biocause pharmaceutical CO.,LTD.
122 Yangwan Road China-448000 Jingmen City, Hubei Province

Lampiran 2

Tabel III. Data Tablet dan Tanggal Kadaluwarsa Tablet Ibuprofen

Kode	Nama Dagang dan no Batch	Warna	Bentuk	Tanggal kadaluwarsa
A1	Ibuprofen (indofarma) 1002003	Putih	Tablet Salut	Maret 2015
A2	Ibuprofen (indofarma) 1003009	Putih	Tablet Salut	Juni 2015
A3	Ibuprofen (indofarma) 0608036	Putih	Tablet Salut	September 2011
B1.1	Liflamal (Holi Farma) 001142	Putih	Kaplet Salut	Januari 2013
B1.2	Liflamal (Holi Farma) 902124	Putih	Kaplet Salut	Februari 2012
B1.3	Liflamal (Holi Farma) 903234	Putih	Kaplet Salut	Maret 2012
B2.1	Farsifen (Ifars) 91010	Merah	Kaplet Salut	November 2012
B2.2	Farsifen (Ifars) 90506	Merah	Kaplet Salut	Juni 2012
B2.3	Farsifen (Ifars) 95410	Merah	Kaplet Salut	Januari 2012

Tabel IV. Hasil Rata-Rata Evaluasi Fisik Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo

	Keseragaman Ukuran	Keseragaman Bobot (mg)	Friabilitas (%)	Kekerasan (kg/cm ²)	Waktu hancur (menit)
	Ketebalan (mm)				
A1	5,6715±0,0447	0.5741±0,00804	0,422	14,91±0,376	06.09
A2	5,7325±0,0620	0.5720±0,01007	0.766	12,25±3,189	05.50
A3	5,5575±0,0358	0.6256±0,00923	0,338	17,58±1,068	14.28
B1.1	4.8565±0,0870	0,5942±0,00734	0,313	12,16±1,940	03.16
B1.2	4,7795±0,0697	0,6028±0,01269	0,709	15,83±2,228	15.09
B1.3	4.880±0,0569	0,5960±0,00942	0,051	13,08±1,068	09.46
B2.1	5,382±0,0450	0.6224±0,00514	0.339	8,25±4,33	07.03
B2.2	5.8865±0,0517	0.6212±0,00806	0.033	10,41±1,908	10.53
B2.3	5.8955±0,0387	0.6251±0,00569	0.08	11,0±2,828	07.09
Persyaratan (Voight, 1994;FI III, 1975)	Diameter tidak lebih dari 3 x tebal dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet	Tabel keseragaman bobot FI III	<0.8	4.0-8.0	Tablet Biasa <15 Tablet Salut <30

Lampiran 2 (Lanjutan)

Tabel V. Persen Penyimpangan Bobot Tablet Ibuprofen Jenis A

No	A1		A2		A3	
	Bobot	% penyimpangan	Bobot	% penyimpangan	Bobot	% penyimpangan
1	0,5627	1,98	0,5768	1,46	0,6181	0,87
2	0,5787	0,80	0,5657	1,10	0,6228	0,12
3	0,5784	0,74	0,5782	1,08	0,6265	0,46
4	0,5791	0,87	0,5849	2,25	0,6256	0,32
5	0,6750	0,15	0,5609	1,94	0,6315	1,27
6	0,5546	3,39	0,5687	0,58	0,6182	1,72
7	0,5803	1,07	0,5663	0,99	0,6192	0,70
8	0,5813	1,25	0,5803	1,44	0,6254	0,29
9	0,5851	1,91	0,5805	1,48	0,6224	0,18
10	0,5750	0,15	0,5658	1,08	0,6229	0,10
11	0,5670	1,23	0,5618	1,78	0,6206	0,47
12	0,5651	1,56	0,5836	2,02	0,6198	0,60
13	0,5812	1,23	0,5927	3,61	0,6311	1,20
14	0,5855	1,98	0,5795	1,30	0,6238	0,03
15	0,5738	0,05	0,5775	0,95	0,6311	1,20
16	0,5661	1,39	0,5573	2,57	0,6274	0,61
17	0,5679	1,08	0,5558	2,83	0,6137	1,58
18	0,5712	0,50	0,5670	0,87	0,6198	0,60
19	0,5762	0,34	0,5645	1,31	0,6381	2,33
20	0,5779	0,66	0,5726	0,10	0,6134	1,63
	Rata-rata 0,574105		Rata-rata 0,57202		Rata-rata 0,62357	



Tabel VI. Persen Penyimpangan Bobot Tablet Ibuprofen Jenis B1

N0	B11		B12		B13	
	Bobot	% penyimpangan	Bobot	% penyimpangan	Bobot	% penyimpangan
1	0,5873	1,16	0,5976	0,87	0,6088	2,14
2	0,5862	1,35	0,5928	1,66	0,5961	0,01
3	0,5987	0,74	0,6227	3,29	0,5969	0,14
4	0,6017	1,25	0,5972	0,93	0,6082	2,04
5	0,5971	0,48	0,5853	2,91	0,5791	1,69
6	0,5966	0,39	0,6075	0,77	0,5967	0,11
7	0,6022	1,33	0,5909	1,98	0,6001	0,85
8	0,5849	1,57	0,5895	2,21	0,5882	1,31
9	0,6091	2,49	0,6153	2,06	0,6088	2,14
10	0,5959	0,16	0,6279	4,15	0,5890	1,17
11	0,5896	0,78	0,6135	1,76	0,5922	0,64
12	0,5953	1,77	0,5856	2,86	0,5953	0,12
13	0,5841	1,70	0,6055	0,44	0,5835	2,10
14	0,6043	1,69	0,6125	1,60	0,5946	0,23
15	0,5948	0,09	0,6028	0,07	0,5960	0,41
16	0,5825	1,97	0,5901	2,11	0,5890	1,17
17	0,6011	1,15	0,5902	2,09	0,5941	0,32
18	0,5934	0,14	0,6026	0,04	0,5903	0,96
19	0,5909	0,56	0,6150	2,01	0,6192	3,88
20	0,5892	0,84	0,6124	1,58	0,5944	0,27
	Rata-rata 0,594245		Rata-rata 0,602845		Rata-rata 0,596025	



Tabel VII. Persen Penyimpangan Bobot Tablet Ibuprofen Jenis B2

No	B21		B22		B23	
	Bobot	% penyimpangan	Bobot	% penyimpangan	Bobot	% penyimpangan
1	0,6243	0,30	0,6225	0,20	0,6268	0,26
2	0,6277	0,84	0,6278	1,05	0,6242	0,15
3	0,6188	0,58	0,6184	0,45	0,6327	1,20
4	0,6235	0,17	0,6123	1,43	0,6272	0,32
5	0,6194	0,48	0,6312	1,60	0,6238	0,21
6	0,6221	0,04	0,6088	2,00	0,6295	0,69
7	0,6323	1,58	0,6209	0,05	0,6112	2,23
8	0,6202	0,35	0,6266	0,86	0,6264	0,19
9	0,6177	0,75	0,6217	0,07	0,6209	0,68
10	0,6282	0,93	0,6183	0,47	0,6266	0,22
11	0,6258	0,54	0,6239	0,42	0,6298	0,74
12	0,6161	1,01	0,6085	2,04	0,6256	0,06
13	0,6284	0,96	0,6265	0,84	0,6314	0,99
14	0,6218	0,09	0,6235	0,36	0,6235	0,26
15	0,6132	1,47	0,6408	3,14	0,6113	2,21
16	0,6270	0,73	0,6294	1,31	0,6317	1,04
17	0,6232	0,12	0,6201	0,18	0,6283	0,50
18	0,6229	0,07	0,6108	1,67	0,6229	0,22
19	0,6229	0,07	0,6155	0,92	0,6250	0,02
20	0,6127	1,56	0,6172	0,64	0,6245	0,10
	Rata-rata 0,62241		Rata-rata 0,621235		Rata-rata 0,625165	

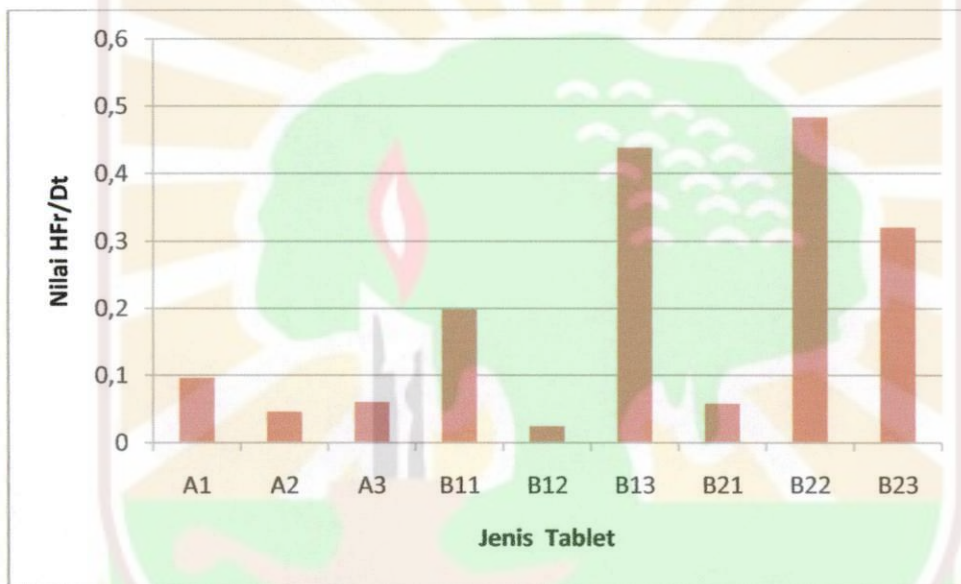


Lampiran 2 (lanjutan)

Tabel VIII. Nilai HFR/DT

Jenis Tablet	A1	A2	A3	B11	B12	B13	B21	B22	B23
Nilai HFR/DT	0,0955	0,0456	0,0599	0,1982	0,0245	0,4376	0,0575	0,4830	0,3205

Syarat : Semakin besar nilai HFR/DT maka semakin bagus kualitas dari suatu tablet.



Gambar 4. Diagram Nilai HFR/DT Tablet Ibuprofen Generik Bermerek dan Generik Berlogo

Cara perhitungan nilai HFR/DT

Dik. $H = 14,91$

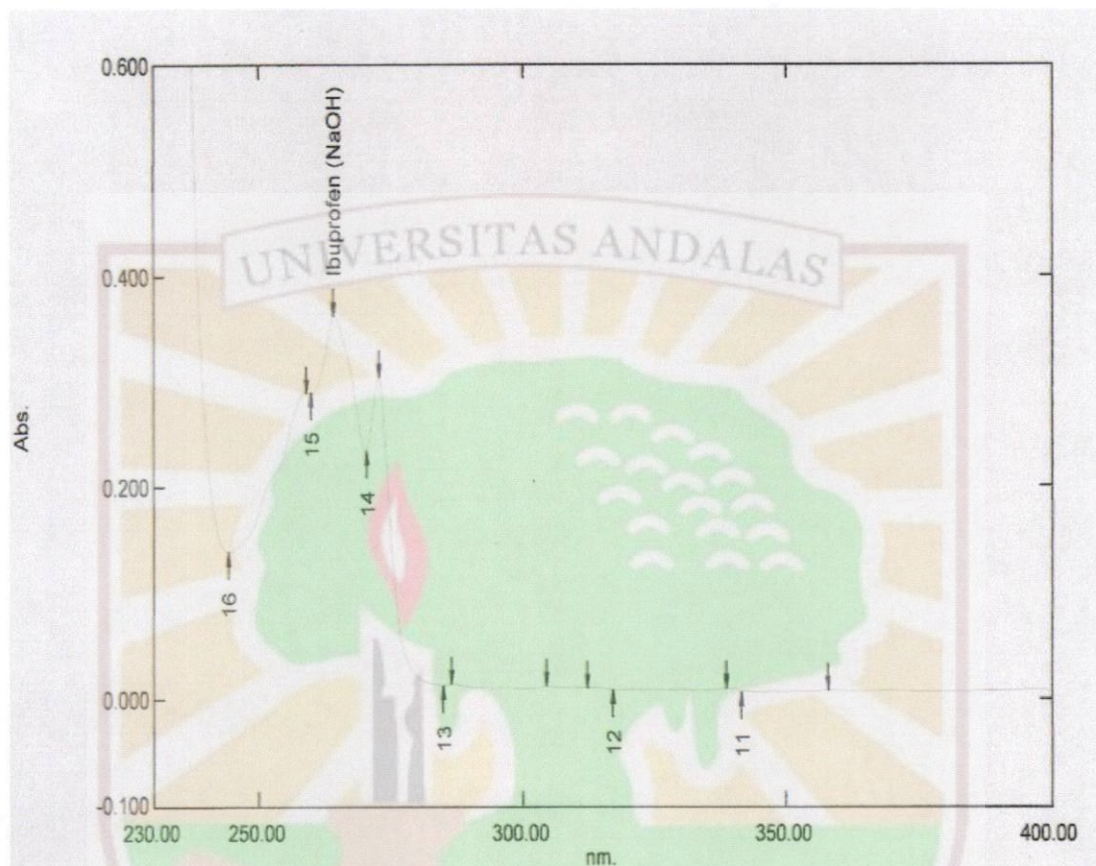
$F = 0,422$

$DT = 369$ detik

$HFR = 14,91/0,422 = 35,3317$

$HFR/DT = 35,3317/369 = 0,0955$

Lampiran 3. Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Tablet

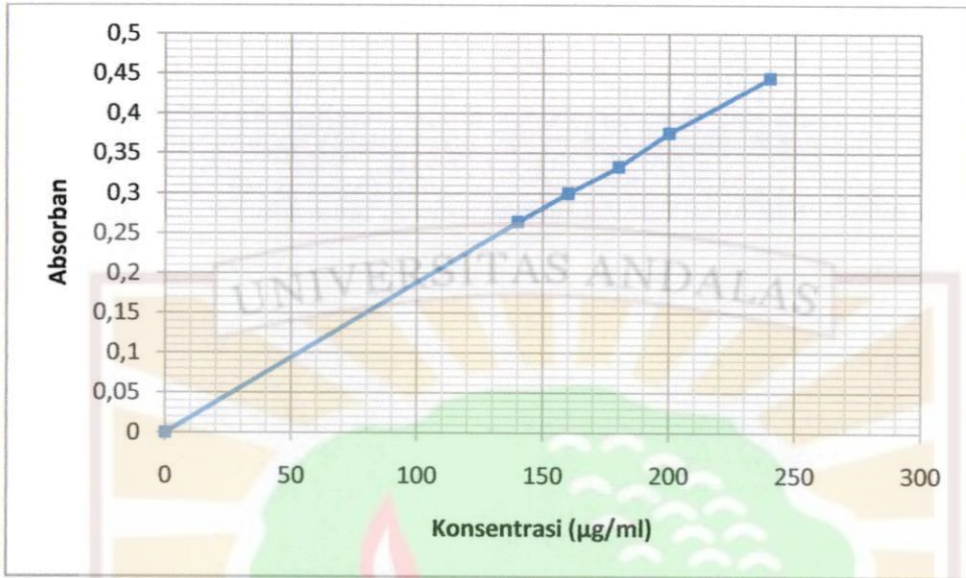


Gambar 5. Spektrum UV Ibuprofen dalam NaOH 0,1 N

Tabel XIX. Data serapan Ibuprofen dalam NaOH 0.1N.

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorban (A)
140	0,264
160	0,300
180	0,333
200	0,375
240	0,4442

Lampiran 3 (lanjutan)



Gambar 6. Kurva kalibrasi Ibuprofen dalam medium NaOH 0.1 N

Persamaan garis : $y = 0.000179 x + 0,01341$
 $r = 0,99904$

Tabel X. Hasil Penetapan Kadar Tablet Ibuprofen

	Seri tablet	A	% kadar
A	A1	0.259	91,46
	A2	0.260	91,83
	A3	0.287	101,89
B1	B1.1	0.262	92,58
	B1.2	0.264	93,32
	B1.3	0.265	93,70
B2	B2.1	0.272	96,30
	B2.2	0.266	94,07
	B2.3	0.270	95,56

Lampiran 3 (Lanjutan)

Contoh Perhitungan Penetapan Kadar Ibuprofen dalam Tablet

Bobot 10 tablet = 5741,05mg

$$\begin{aligned}\text{Bobot serbuk setara dengan 600 mg ibuprofen} &= \frac{600 \text{ mg}}{10 \times 400 \text{ mg}} \times 5741,05 \text{ mg} \\ &= 861,1575 \text{ mg}\end{aligned}$$

Pengenceran :

$$\begin{aligned}6000 \mu\text{g/mL} \times X &= 100\text{mL} \times 150 \mu\text{g/mL} \\ X &= 2,5 \text{ mL}\end{aligned}$$

Absorban = 0,259

Persamaan regresi :

$$Y = a + bx$$

$$Y = 0,00179x + 0,01341$$

$$0,259 = 0,00179x + 0,01341$$

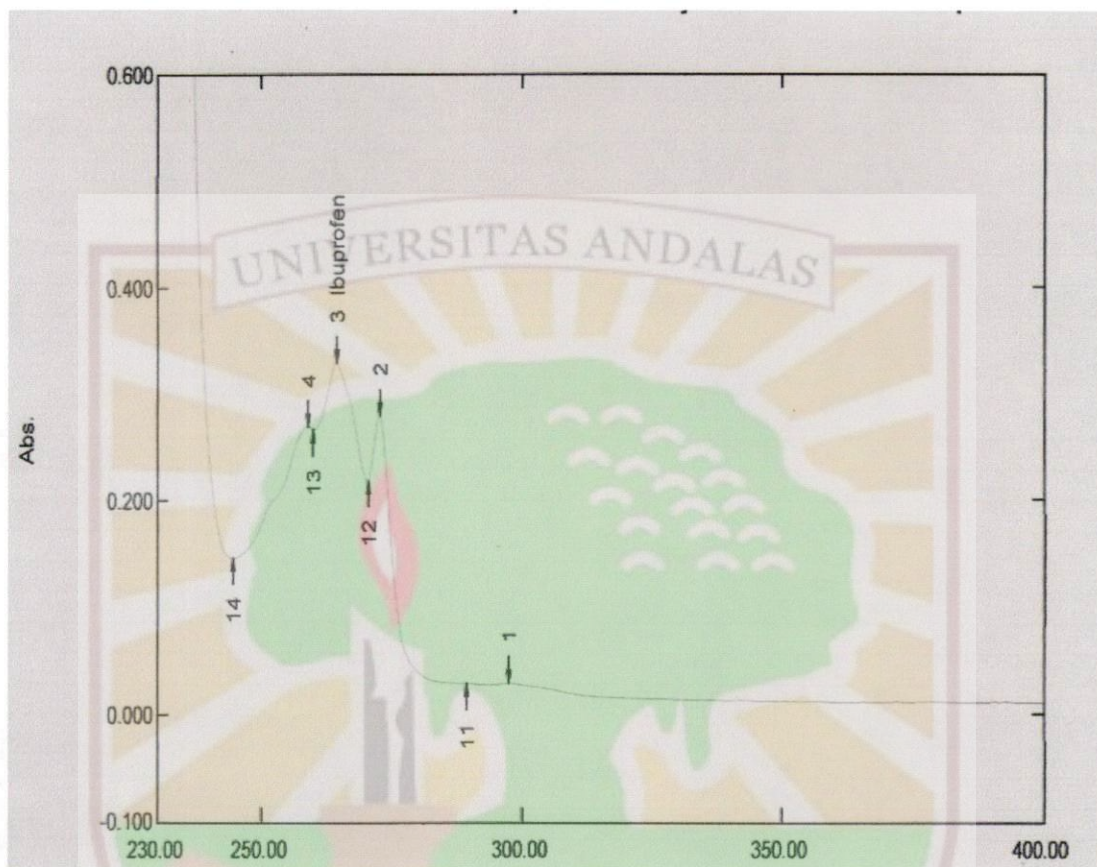
$$0,2455 = 0,00179 x$$

$$x = 137,2011 \mu\text{g/ml}$$

Kadar = 137,2011 $\mu\text{g/ml}$

$$\% \text{ Kadar} = \frac{137,2011 \mu\text{g/ml}}{150 \mu\text{g/ml}} \times 100\% = 91,46 \%$$

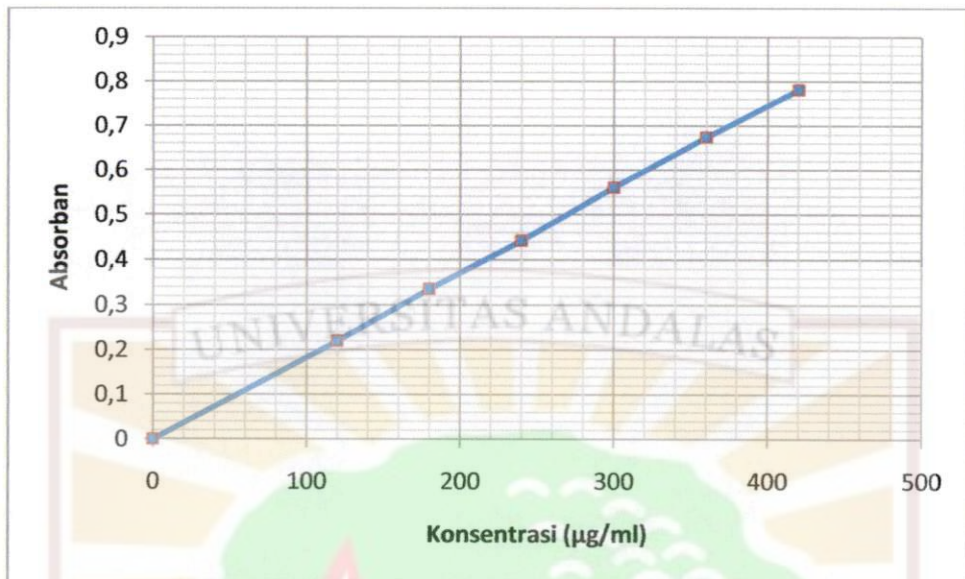
Lampiran 4. Hasil Uji Disolusi Komparatif Tablet Ibuprofen Generik Berlogo dan Generik Bermerek dalam Dapar Posfat pH 7,2



Gambar 7. Spektrum UV Ibuprofen dalam dapar Posfat pH 7,2

Tabel XI. Data serapan Ibuprofen dalam Dapar Posfat pH 7,2.

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorban (A)
120	0,220
180	0,335
240	0,442
300	0,560
360	0,674
420	0,781



Gambar 8 .Kurva kalibrasi Ibuprofen dalam medium Dapar Posfat pH 7,2

Persamaan garis : $y = 0,001876x - 0,004571$

$r = 0,9999$

Lampiran 5

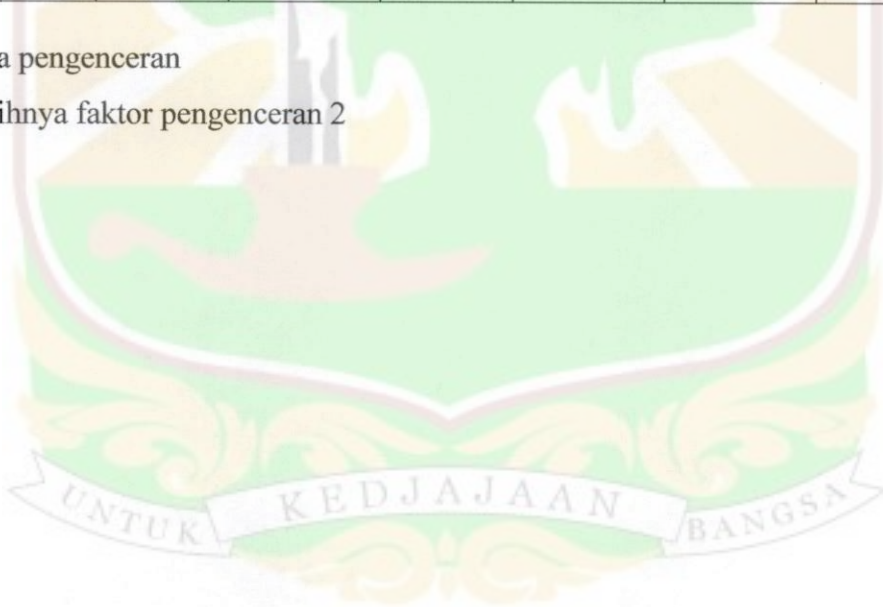
Tabel XII. Hasil Absorban Tablet Ibuprofen Generik Berlogo dan Generik Bermerek

Jenis tablet	Waktu	1	2	3	4	5	6
A1	5	0.414	0.390	0.288	0.396	0.407	0.411
	10	0.418	0.410	0.401	0.402	0.409	0.413
	15	0.419	0.414	0.419	0.405	0.409	0.421
	20	0.465	0.435	0.434	0.408	0.410	0.414
	25	0.406	0.414	0.416	0.417	0.414	0.412
	30	0.445	0.414	0.415	0.391	0.404	0.404
A2	5	0.329	0.280	0.313	0.781*	0.783*	0.448
	10	0.376	0.387	0.389	0.793*	0.440	0.472
	15	0.409	0.402	0.422	0.473	0.491	0.497
	20	0.398	0.399	0.398	0.430	0.431	0.451
	25	0.398	0.392	0.390	0.407	0.424	0.447
	30	0.398	0.391	0.386	0.407	0.406	0.417
A3	5*	0.129	0.156	0.226	0.123	0.191	0.170
	10*	0.306	0.312	0.374	0.272	0.229	0.203
	15*	0.489	0.528	0.684	0.476	0.423	0.420
	20*	0.744	0.772	0.774	0.763	0.753	0.502
	25	0.427	0.443	0.426	0.433	0.408	0.425
	30	0.418	0.396	0.373	0.392	0.396	0.391
B1.1	5*	0.639	0.625	0.600	0.544	0.649	0.673
	10	0.346	0.351	0.332	0.334	0.316	0.374
	15	0.364	0.365	0.336	0.343	0.382	0.376
	20	0.370	0.367	0.345	0.380	0.395	0.376
	25	0.396	0.379	0.353	0.381	0.398	0.388
	30	0.420	0.381	0.357	0.386	0.400	0.388
B1.2	5*	0.070	0.090	0.146	0.100	0.131	0.150
	10*	0.108	0.225	0.294	0.355	0.367	0.368
	15	0.200	0.334	0.393	0.615*	0.592*	0.620*
	20	0.316	0.357	0.407	0.350	0.396	0.415
	25	0.360	0.391	0.420	0.347	0.389	0.422
	30	0.361	0.385	0.413	0.341	0.390	0.418
B1.3	5*	0.673	0.739	0.788	0.669	0.761	0.775
	10	0.405	0.371	0.354	0.380	0.359	0.353
	15	0.386	0.375	0.369	0.381	0.391	0.377
	20	0.391	0.375	0.376	0.385	0.398	0.405
	25	0.391	0.386	0.400	0.398	0.405	0.423
	30	0.393	0.434	0.448	0.397	0.508	0.539

B2.1	5*	0.476	0.517	0.459	0.515	0.460	0.501
	10*	0,739	0.721	0.749	0.690	0.740	0.732
	15	0.443	0.430	0.471	0.472	0.460	0.433
	20	0.481	0.479	0.485	0.475	0.472	0.474
	25	0.485	0.481	0.491	0.487	0.482	0.479
	30	0.484	0.473	0.484	0.486	0.479	0.471
B2.2	5*	0.448	0.433	0.438	0.437	0.422	0.438
	10*	0.728	0.759	0.710	0.702	0.699	0.710
	15	0.486	0.487	0.469	0.466	0.475	0.484
	20	0.486	0.497	0.487	0.495	0.479	0.494
	25	0.509	0.502	0.490	0.515	0.486	0.508
	30	0.504	0.501	0.487	0.503	0.484	0.502
B2.3	5*	0,492	0.503	0.489	0.491	0.479	0.477
	10*	0.671	0.677	0.681	0.648	0.653	0.667
	15	0.472	0.481	0.473	0.440	0.448	0.469
	20	0.479	0.483	0.477	0,453	0.451	0.479
	25	0.482	0.483	0.479	0.474	0.479	0.482
	30	0.480	0.479	0.478	0.473	0.479	0.481

*tanpa pengenceran

Selebihnya faktor pengenceran 2



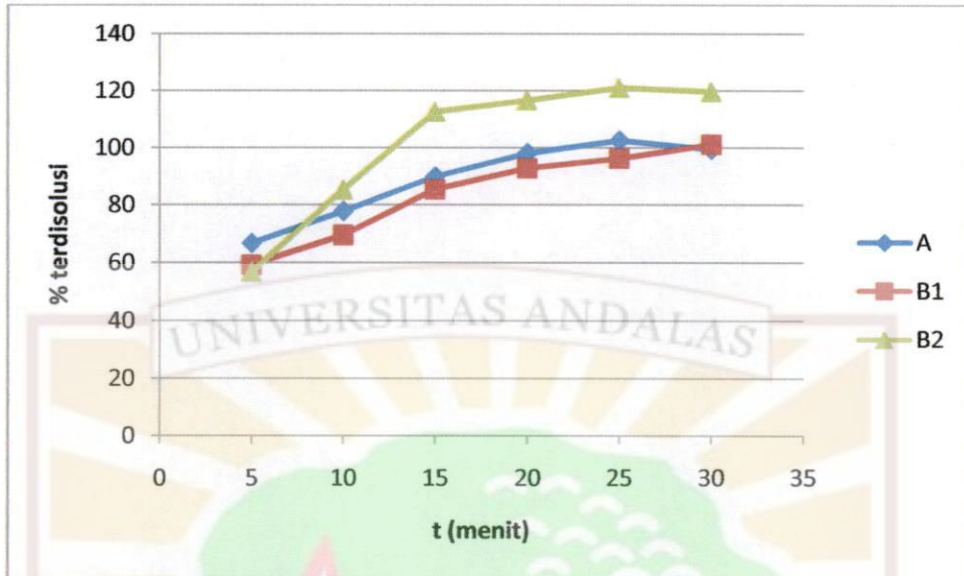
Tabel XIII. Persen Terdisolusi Tablet Ibuprofen Generik Berlogo dan Generik Bermerek

	T	1	2	3	4	5	6	rata2	SD
A1	5	100,72	94,95	70,40	96,394	99,04	100,00	93,58	11,56
	10	102,24	100,29	97,98	98,37	100,07	101,04	100,00	1,60
	15	103,05	101,80	102,86	99,63	100,62	103,52	101,92	1,52
	20	114,69	107,42	107,03	100,90	101,41	102,41	105,64	5,24
	25	101,12	102,95	103,29	103,62	102,93	102,48	102,73	0,88
	30	111,05	103,51	103,61	97,93	101,09	101,12	103,05	4,43
A2	5	80,27	68,48	76,42	94,52	53,82	108,90	80,40	19,37
	10	92,02	94,61	95,13	96,49	107,51	115,28	100,17	9,15
	15	100,47	98,74	103,60	115,98	120,37	121,94	110,18	10,43
	20	98,38	98,56	98,39	120,71	106,59	111,54	105,69	9,14
	25	98,92	97,41	97,01	101,39	105,49	111,18	101,90	5,52
	30	99,46	97,71	96,57	101,95	101,73	104,57	100,33	2,98
A3	5	16,02	19,25	27,65	15,30	23,45	20,93	20,43	2,82
	10	37,33	38,07	45,55	33,25	28,14	25,01	34,56	2,82
	15	59,49	64,19	82,99	57,90	51,56	51,17	61,22	2,86
	20	90,40	93,81	94,24	92,64	91,43	61,29	87,30	4,23
	25	104,64	108,55	104,66	106,06	100,04	103,91	104,64	2,12
	30	103,06	97,87	92,52	96,81	97,71	96,33	97,38	2,47
B1.1	5	77,18	75,50	72,51	65,79	78,38	81,26	75,10	4,69
	10	84,52	85,71	81,13	81,57	77,33	91,26	83,58	7,51
	15	89,30	89,54	82,54	84,19	93,59	92,24	88,57	7,09
	20	91,23	90,51	85,15	93,52	97,22	92,75	91,73	10,10
	25	97,97	93,88	87,54	94,28	98,47	96,13	94,71	14,32
	30	104,26	94,88	88,98	95,99	99,49	96,66	96,71	18,39
B1.2	5	8,97	11,37	18,11	12,58	16,31	18,59	14,32	5,14
	10	13,59	27,68	36,02	43,33	44,79	44,93	35,06	7,13
	15	49,35	81,69	95,97	74,85	72,11	75,50	74,91	6,22
	20	77,54	87,67	99,87	86,04	97,13	101,73	91,66	6,61
	25	88,55	96,34	103,55	85,80	95,98	103,98	95,70	6,31
	30	89,28	95,42	102,43	84,82	96,74	103,59	95,38	3,78
B1.3	5	8,97	11,37	18,11	12,58	16,31	18,59	14,32	13,47
	10	13,59	27,68	36,02	43,33	44,79	44,93	35,06	14,60
	15	49,35	81,69	95,97	74,85	72,11	75,50	74,91	11,28
	20	77,54	87,67	99,87	86,05	97,13	101,73	91,66	2,46
	25	88,55	96,34	103,55	85,80	95,98	103,98	95,70	1,71
	30	89,28	95,42	102,43	84,82	96,74	103,59	95,38	8,56

	T	1	2	3	4	5	6	Rata2	SD
B2.1	5	57,82	62,75	55,78	62,51	55,89	60,83	59,26	3,144
	10	89,78	87,65	90,98	83,92	89,89	88,96	88,53	2,483
	15	108,52	105,41	115,25	115,49	112,60	106,12	110,57	4,432
	20	118,26	117,78	119,26	116,85	116,11	116,58	117,47	1,163
	25	119,87	118,91	121,36	120,38	119,15	118,42	119,68	1,063
	30	120,29	117,63	120,33	120,79	119,08	117,14	119,21	1,527
B2.2	5	54,28	52,48	53,08	51,16	53,08	52,96	52,84	1,004
	10	94,16	91,87	85,99	84,66	85,99	85,03	81,39	3,979
	15	118,49	118,71	114,36	115,78	117,96	113,64	105,45	2,262
	20	119,15	121,76	119,31	117,38	121,01	121,22	108,43	1,636
	25	125,32	123,63	120,69	119,71	125,03	126,68	111,65	9,646
	30	124,80	124,07	120,63	119,88	124,28	124,50	111,09	2,149
B2.3	5	59,74	61,07	59,38	59,62	58,18	57,94	59,32	1,147
	10	81,62	82,34	82,81	78,85	79,44	81,12	81,03	1,411
	15	115,46	117,64	115,71	107,75	109,67	114,73	113,49	3,825
	20	117,79	118,77	117,31	111,45	110,99	117,77	115,68	3,437
	25	119,15	119,42	118,43	117,14	118,34	119,14	118,61	0,824
	30	119,32	119,11	118,84	117,53	118,51	119,55	118,81	0,712

Tabel XIV. Rata-rata persentase terdissolusi tablet Ibuprofen dalam dapar posfat pH 7,2

t	% terdissolusi		
	A	B1	B2
5	64,80 ± 38,98	59,34 ± 39,56	57,14 ± 3,72
10	78,24 ± 37,83	69,69 ± 30,18	83,65 ± 4,23
15	91,11 ± 26,21	85,60 ± 9,55	109,84 ± 4,06
20	99,55 ± 10,60	93,05 ± 2,33	113,86 ± 4,79
25	103,09 ± 1,40	96,53 ± 2,35	116,64 ± 4,35
30	100,25 ± 2,83	101,48 ± 9,44	116,37 ± 4,57



Gbr 9. Profil Disolusi Tablet Ibuprofen



Contoh Perhitungan Uji Disolusi

$$t=5, A = 0.414$$

$$y=0,001876x - 0,00457$$

$$x = 223,834 \mu\text{g/mL} = 0,223834 \text{ mg/mL}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = 0,223834 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \times 10/5$$

$$= 402,9026 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = 402,9026 \text{ mg}/400 \text{ mg} \times 100\%$$

$$=100,72\%$$

$$t=10, A = 0,418$$

$$y= 0,001876x - 0,00457$$

$$x = 225,9738 \mu\text{g/mL} = 0,2259738 \text{ mg/mL}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = 0,2259738 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \times 10/5$$

$$=406,758 \text{ mg}$$

$$\text{Faktor koreksi 1} = 5 \text{ mL}/900 \text{ mL} \times 400,248 \text{ mg}$$

$$= 2,223 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = 406,758 \text{ mg} + 2,223 \text{ mg} = 408,9912 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdisolusi} = 408,9912 \text{ mg}/400 \text{ mg} \times 100\%$$

$$=102,25\%$$

$$t=15, A=0.419$$

$$y=0,001876x - 0,00457$$

$$x = 226,508 \mu\text{g/mL} = 0,226508 \text{ mg/mL}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = 0,2249 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \times 10/5$$

$$=407,715 \text{ mg}$$

$$\text{Faktor koreksi 2} = 5 \text{ mL}/900 \text{ mL} \times 406,758 \text{ mg}$$

$$= 2,259 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar terdisolusi} = 407,715 \text{ mg} + 2,223 \text{ mg} + 2,259 \text{ mg} = 412,213$$

$$\% \text{ terdisolusi} = 412,213 \text{ mg}/400 \text{ mg} \times 100\%$$

$$=103,05\%$$

$$t = 20, A = 0,465$$

$$y = 0,001876x - 0,00457$$

$$x = 251,1075 \mu\text{g/mL} = 0,2511075 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{kadar terdissolusi} &= 0,2511075 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \times 10/5 \\ &= 451,9935 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Faktor koreksi 3} = 5/900 \times 407,715 = 2,265$$

$$\text{Kadar terdissolusi} = 451,9935 + 2,223 + 2,259 + 2,265 = 458,756 \text{ mg}$$

$$\% \text{ terdissolusi} = 458,756 \text{ mg} / 400 \text{ mg} \times 100\% = 114,68\%$$

$$t = 25, A = 0,406$$

$$y = 0,001876x - 0,00457$$

$$x = 219,556 \mu\text{g/mL} = 0,219556 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar terdissolusi} &= 0,219556 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \times 10/5 \\ &= 395,202 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Faktor koreksi 4} &= 5 \text{ mL} / 900 \text{ mL} \times 451,9935 \text{ mg} \\ &= 2,511 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Kadar terdissolusi} = 395,202 \text{ mg} + 2,529 + 2,223 + 2,265 + 2,511 = 404,476 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ terdissolusi} &= 404,476 \text{ mg} / 400 \text{ mg} \times 100\% \\ &= 101,12\% \end{aligned}$$

$$t = 30, A = 0,445$$

$$y = 0,001876x - 0,00457$$

$$x = 240,412 \mu\text{g/mL} = 0,240412 \text{ mg/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar terdissolusi} &= 0,240412 \text{ mg/mL} \times 900 \text{ mL} \times 10/5 \\ &= 432,742 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Faktor koreksi 5} &= 5 \text{ mL} / 900 \text{ mL} \times 395,202 \text{ mg} \\ &= 2,195 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar terdissolusi} &= 429,516 \text{ mg} + 2,195 + 2,529 + 2,223 + 2,265 + 2,511 \\ &= 444,212 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \% \text{ terdissolusi} &= 444,212 \text{ mg} / 400 \text{ mg} \times 100\% \\ &= 111,053\% \end{aligned}$$

Lampiran 5 (Lanjutan)

Tabel XV. Data Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi Tablet Ibuprofen (%)

	A1	A2	A3	B11	B12	B13	B21	B22	B23
1	96,23	86,63	59,90	82,06	47,11	86,28	92,40	95,63	92,23
2	93,19	84,44	62,14	80,43	58,75	85,65	91,88	95,08	92,24
3	88,89	86,47	66,89	75,56	67,46	86,60	93,80	92,29	93,13
4	91,31	96,68	58,93	77,89	57,50	84,97	93,26	93,63	88,93
5	92,44	90,78	57,25	82,46	62,45	89,43	92,20	91,44	89,31
6	93,33	103,52	51,75	83,66	66,09	90,53	91,58	94,20	91,74
Rata - rata	92,48 ± 2,58	91,42 ± 7,35	59,47 ± 5,04	80,34 ± 3,076	59,89 ± 7,384	87,24 ± 2,219	92,52 ± 0,848	93,840 ± 2,286	91,36 ± 1,600



Contoh Perhitungan Efisiensi Disolusi

$$\text{Efisiensi Disolusi (ED)} = \frac{\text{Luas daerah di bawah kurva (AUC)} \times 100}{\text{Luas persegi panjang}}$$

Luas daerah di bawah kurva \approx Luas trapezium

$$\text{AUC I} = \frac{5x(0 + 100,062)}{2} = 250,155$$

$$\text{AUC II} = \frac{5x(100,062 + 101,5259)}{2} = 503,969$$

$$\text{AUC III} = \frac{5x(101,5259 + 102,319)}{2} = 509,612$$

$$\text{AUC IV} = \frac{5x(102,319 + 113,819)}{2} = 540,345$$

$$\text{AUC V} = \frac{5x(113,819 + 100,438)}{2} = 535,6425$$

$$\text{AUC VI} = \frac{5x(100,438 + 110,257)}{2} = 526,7375$$

Jadi, Luas daerah di bawah kurva = (I+II+III+IV+V+VI)

$$= 2866,462$$

$$\text{Jadi, ED} = \frac{2866,462}{30 \times 100} \times 100\% = 95,548\%$$

Lampiran 6. Model Kinetika Pelepasan Obat dari Tablets

Tabel XVI. Data persen terdisolusi model kinetika pelepasan obat dari tablet A

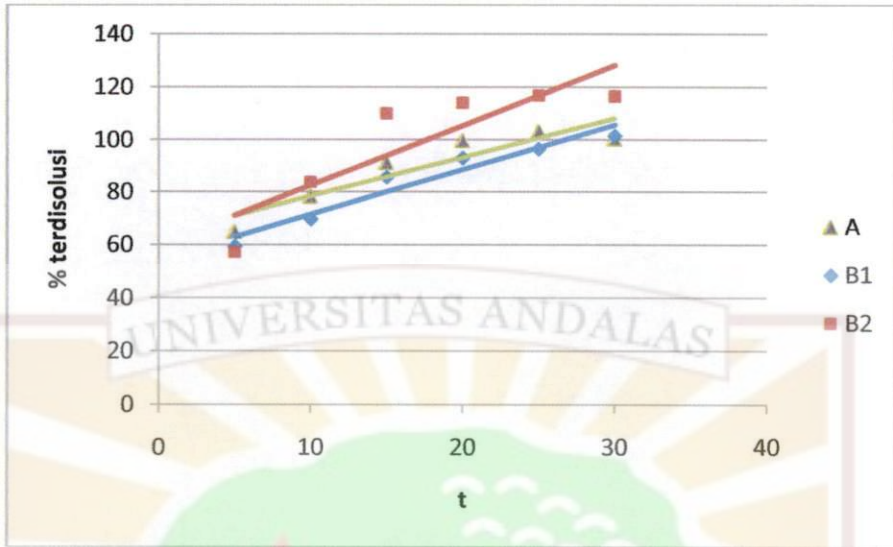
T	Log t	Akar kuadrat t	% terdisolusi A1	Log % terdisolusi A1	% terdisolusi A2	Log % terdisolusi A2	% terdisolusi A3	Log % terdisolusi A3
5	0.6989	2.2361	93,58	1,97121	80,40	1,905273	20,43	1,31043
10	1	3.1623	100,00	2,00001	100,17	2,000764	34,56	1,53862
15	1.760	3.8729	101,92	2,008253	110,18	2,042129	61,22	1,7869
20	1.3010	4.4721	105,64	2,023858	105,69	2,024072	87,30	1,941042
25	1.3979	5	102,73	2,011722	101,90	2,008199	104,64	2,019725
30	1.4771	5.4772	103,05	2,013064	100,33	2,001448	97,38	1,988496

Tabel XVII. Data persen terdisolusi model kinetika pelepasan obat dari tablet B1

T	Log t	Akar kuadrat t	% terdisolusi B11	Log % terdisolusi B11	% terdisolusi B12	Log % terdisolusi B12	% terdisolusi B13	Log % terdisolusi B13
5	0.6989	2.2361	75,11	1,875689	14,32	1,156147	88,60	1,94744
10	1	3.1623	83,59	1,922154	35,06	1,544829	90,42	1,956271
15	1.760	3.8729	88,57	1,947285	74,91	1,874573	93,32	1,969973
20	1.3010	4.4721	91,73	1,962537	91,67	1,962219	95,75	1,981146
25	1.3979	5	94,71	1,976424	95,70	1,980926	99,19	1,996484
30	1.4771	5.4772	96,71	1,985476	95,38	1,979484	112,36	2,050637

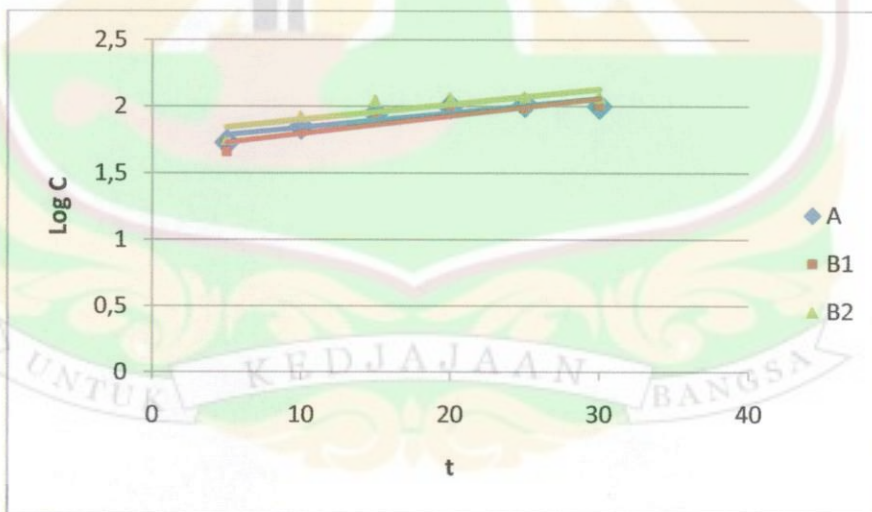
Tabel XVIII. Data persen terdisolusi model kinetika pelepasan obat dari tablet B2

T	Log t	Akar kuadrat t	% terdisolusi B21	Log % terdisolusi B21	% terdisolusi B22	Log % terdisolusi B22	% terdisolusi B23	Log % terdisolusi B23
5	0.6989	2.2361	59,26	1,77281	52,84	1,722966	59,32	1,77325
10	1	3.1623	88,53	1,947105	81,39	1,910572	81,03	1,908664
15	1.760	3.8729	110,57	2,043633	105,45	2,023075	113,49	2,054979
20	1.3010	4.4721	117,47	2,069947	108,43	2,035147	115,68	2,063281
25	1.3979	5	119,68	2,078038	111,65	2,047879	118,60	2,07411
30	1.4771	5.4772	119,21	2,07633	111,09	2,045705	118,81	2,074865



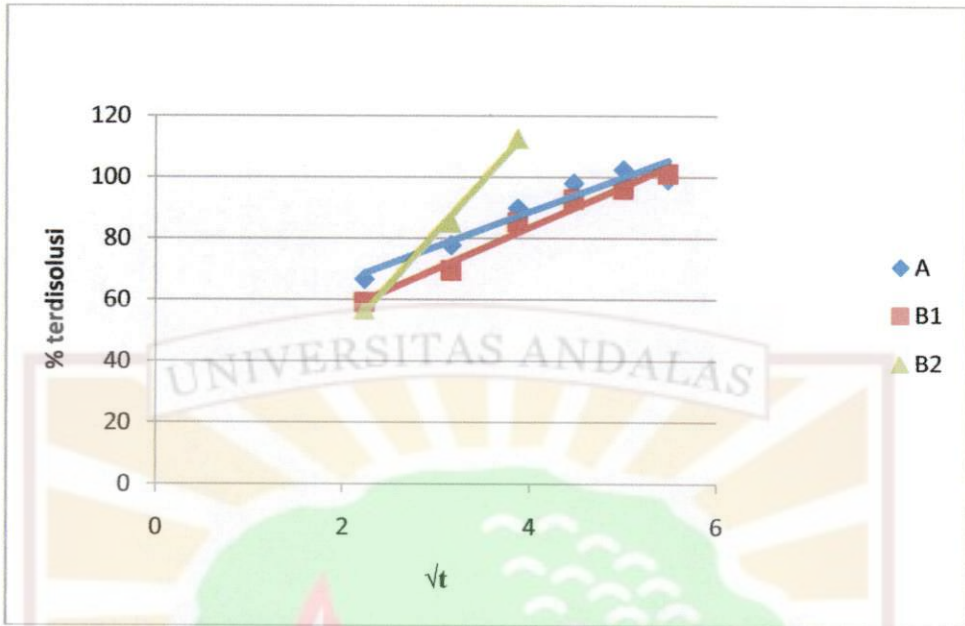
Gbr 10. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan Orde Nol

B2	B1	A
$y = 2,281x + 59,67$	$y = 1,706x + 54,41$	$y = 1,847x + 63,48$
$R = 0,888$	$R = 0,9679$	$R = 0,9370$



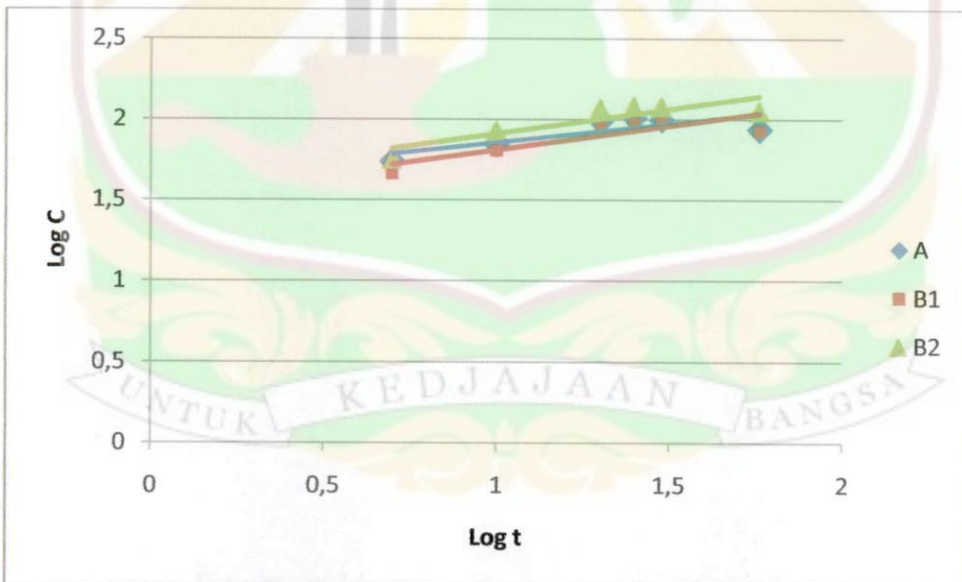
Gbr 11. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan Orde Satu

B2	B1	A
$y = 0,011x + 1,785$	$y = 0,013x + 1,664$	$y = 0,010x + 1,735$
$R = 0,856$	$R = 0,9159$	$R = 0,9143$



Gbr 12. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan persamaan Higuchi

B2	B1	A
$y = 33,94x - 20,07$	$y = 13,46x + 29,59$	$y = 11,30x + 43,42$
$R = 0,9974$	$R = 0,9869$	$R = 0,9633$



Gbr 13. Profil kinetika pelepasan zat aktif dari tablet berdasarkan persamaan Korsmeyerpeppas

B2	B1	A
$y = 0,305x + 1,604$	$y = 0,299x + 1,509$	$y = 0,231x + 1,624$
$R = 0,8740$	$R = 0,8455$	$R = 0,8068$

Tabel XIX. Data Koefisien Regresi dan Konstanta Laju Disolusi

Jenis Tablet	Persamaan	Persamaan Regresi	Koefisien Regresi	Konstanta laju Disolusi
A	1. Orde 0	$y = 1,847x + 63,48$	0,9370	1,847
	2. Orde 1	$y = 0,010x + 1,730$	0,9143	0,023
	3. Higuchi	$y = 11,30x + 43,442$	0,9633	11,30
	4. Korsmeyer peppas	$y = 0,231x + 1,624$	0,8066	42,072
B1	1. Orde 0	$y = 1,706x + 54,41$	0,9679	1,706
	2. Orde 1	$y = 0,011x + 1,785$	0,9159	0,0253
	3. Higuchi	$y = 13,46x + 29,59$	0,9869	13,46
	4. Korsmeyer peppas	$y = 0,299x + 1,509$	0,8455	32,284
B2	1. Orde 0	$y = 2,281x + 59,67$	0,8880	2,281
	2. Orde 1	$y = 0,013x + 1,663$	0,8560	0,0299
	3. Higuchi	$y = 33,94x - 20,07$	0,9974	33,94
	4. Korsmeyer peppas	$y = 0,305x + 1,604$	0,8740	40,179

Tabel XX. Nilai $T_{70\%}$ Pada Persamaan Kinetika Higuchi

Jenis tablet	$\sqrt{t_{70\%}}$	$T_{70\%}$ (menit)
A	2,350	5,592
B1	3,002	9,012
B2	2,6062	6,792

Cara Perhitungan $T_{70\%}$ Pada Persamaan Kinetika Higuchi

$$C_t = K_h \sqrt{t}$$

$$\text{Persamaan regresi : } y = 11,30x + 43,442$$

$$70 = 11,30x + 43,442$$

$$X = 2,350$$

$$X = \sqrt{t}$$

$$t = 2,350^2$$

$$t = 5,522 \text{ menit}$$

Lampiran 7. Uji ANOVA Satu Arah

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
A	3	80.76567	19.009543	10.975165	33.54334	127.98799	58.817	91.974
B 1	3	75.49733	14.183523	8.188861	40.26351	110.73116	59.594	86.838
B 2	3	91.50267	2.024510	1.168851	86.47350	96.53183	90.298	93.840
Total	9	82.58856	13.840505	4.613502	71.94980	93.22731	58.817	93.840

Test of Homogeneity of Variances

efisiensi disolusi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5.510	2	6	.044

ANOVA

efisiensi disolusi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	399.209	2	199.605	1.057	.404
Within Groups	1133.267	6	188.878		
Total	1532.477	8			

efisiensi disolusi

Duncan^a

tablet ibuprofen	N	Subset for alpha = 0.05
		1
B 1	3	75.49733
A	3	80.76567
B 2	3	91.50267
Sig.		.217

Lampiran 8

Tabel XXI. Uji Fisher

Status registrasi Obat	Terpenuhinya Syarat Baku Tablet		
	Ya	Tidak	Total
Generik Berlogo	3	0	3
Generik Bermerek	6	0	6
Total	9	0	9

$$P = \frac{(3+0)!(6+0)!(3+6)!(0+0)!}{9!3!0!6!0!}$$

$$P = \frac{3!6!9!0!}{9!3!0!6!0!}$$

$$P = 1$$

$p > 0,05$ maka tidak ada perbedaan proporsi antara tablet ibuprofen generik berlogo dengan generik bermerek.