

**PROFIL DISOLUSI TERBANDING DAN SIFAT FISIK SEDIAAN  
KAPSUL N-ASETILSISTEIN 200 MG GENERIK DAN GENERIK  
BERMEREK**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Farmasi



Oleh :

**Hemi Rahayu**

**33101800036**

**PROGRAM STUDI FARMASI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG  
2023**

SKRIPSI

PROFIL DISOLUSI TERBANDING DAN SIFAT FISIK SEDIAAN KAPSUL  
N-ASETILSISTEIN 200 MG GENERIK DAN GENERIK BERMEREK

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

**Hemi Rahayu**

**33101800036**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Pada tanggal 6 Februari 2023  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

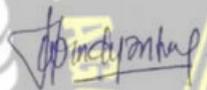
Semua tim penguji

Pembimbing I



Dr. Naniek Widyaningrum, M.Sc., Apt

Penguji I



Windy Susmavanti, M.Sc

Pembimbing II



Fadzil Latifah, M.Farm., Apt

Penguji II



Azmi Rahmadini, M.Pharm. Apt

Semarang, 6 Februari 2023

Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran  
Universitas Islam Sultan Agung  
Dokan,



Dr.dr.H.Setyo Trisnadi, SH.,Sp.KF

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Hemi Rahayu

NIM : 33101800036

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“ PROFIL DISOLUSI TERBANDING DAN SIFAT FISIK SEDIAAN KAPSUL N-  
ASETILSISTEIN 200 MG GENERIK DAN GENERIK BERMEREK”**

Adalah benar karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan atau mengambil sebagian atau seluruh hasil karya tulis ilmiah orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Apabila dikemudian hari saya terbukti melakukan plagiat tersebut maka saya siap menerima sanksi apapun termasuk pencabutan gelar sarjana yang telah diberikan.



Semarang, 7 Maret 2023

Yang menyatakan,



(Hemi Rahayu)

## PERNYATAAN PERSETUJUAN UNGGAH KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hemi Rahayu  
NIM : 33101800036  
Program Studi : Farmasi  
Fakultas : Kedokteran  
Alamat : Jl. Irian Seringgu Gg. Ataqwa RT 03 RW 01 Kecamatan Merauke Kelurahan Bambu Pemali  
No Hp/Email : 082398295560 / [hemirahayu21@gmail.com](mailto:hemirahayu21@gmail.com)

Dengan ini menyerahkan karya ilmiah berupa Skripsi dengan judul :

**“ PROFIL DISOLUSI TERBANDING DAN SIFAT FISIK KAPSUL N-ASETILSISTEIN 200 MG GENERIK DAN GENERIK BERMEREK “**

dan menyetujuinya menjadi hak milik Universitas Islam Sultan Agung serta memberikan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif untuk disimpan, dialihmediakan, dikelola dalam pangkalan data, dan dipublikasikannya di internet atau media lain untuk kepentingan akademis selama tetap mencantumkan nama penulis sebagai pemilik Hak Cipta.

Pernyataan ini saya buat dengan sungguh-sungguh. Apabila dikemudian hari terbukti ada pelanggaran Hak Cipta/Plagiarisme dalam karya ilmiah ini, maka segala bentuk tuntutan hukum yang timbul akan saya tanggung secara pribadi tanpa melibatkan pihak Universitas Islam Sultan Agung.

Semarang, 7 maret 2023

Yang menyatakan,

  
C4A3EAKX319270971  
**(Hemi Rahayu)**

## PRAKATA

**Assalamu'alaikum Wr. Wb.**

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi ini dengan baik. Sholawat dan salam senantiasa kita panjatkan kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga dan para sahabatnya karena berkat doa dan bantuannya umat Islam dapat berhijrah sejak zaman Jahiliyah hingga zaman Islamiyah seperti sekarang ini.

Dengan terselesaikannya Skripsi ini yang berjudul **“PROFIL DISOLUSI TERBANDING DAN SIFAT FISIK SEDIAAN KAPSUL N-ASETILSISTEIN 200 MG GENERIK DAN GENERIK BERMEREK”** Penelitian eksperimental pada metode observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam proses pembuatan skripsi ini. Pernyataan penulis ditujukan kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Gunarto, SH., MH selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Bapak Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
3. Ibu Apt. Rina Wijayanti, M.Sc., selaku Kepala Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
4. Ibu Dr.Apt.Naniek Widyaningrum, M.Sc., selaku dosen pembimbing I dan Ibu Apt.Fadzil Latifah, M.Farm., selaku dosen pembimbing II yang telah sabar

membimbing, memberikan motivasi, semangat dan arahan dalam proses jalannya Skripsi ini sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan.

5. Ibu Windi Susmayanti, M.Sc., dan Ibu Apt. Azmi Rahmadini, M.Pharm., selaku dosen penguji skripsi yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kritik serta saran agar skripsi ini menjadi lebih baik.
6. Seluruh dosen Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan ilmu selama menempuh kuliah dan Seluruh staff Laboratorium Farmasi FK UNISSULA Semarang.
7. PT. Shamparindo Perdana Semarang yang telah memberikan bahan baku murni N-Asetilsistein yang saya gunakan dalam penelitian ini.
8. Kedua orang tua saya tercinta, Bapak Saleh Bin Abdullah Bugis, Ibu Nur Laeli, yang selalu mendoakan, mendukung, memberikan semangat dan selalu mendengarkan keluh dan kesah saya selama penyusunan skripsi.
9. Keluarga besar "Formicidae" Farmasi 2018 yang telah memberikan semangat, dukungan dan doanya.
10. Sahabat seperjuangan saya, Wida, Widi, Arizka alias agus penjual pulsa, Sarkucay dan Nafisa pargoy yang selalu dengan tulus mendoakan, mendukung, dan menyemangati selama proses skripsi.
11. Teman terdekat saya Iksan, yang selalu menemani saya dari awal memasuki perkuliahan sampai saya dapat menyelesaikan skripsi dengan memberikan semangat serta dukungan dan mendengarkan keluh kesah saya selama penyusunan skripsi.

12. Serta pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan secara terpisah atas bantuannya dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih belum sempurna, sehingga kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan.

Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat menjadi dokumen informasi yang bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dibidang kefarmasian.

**Waassalamua'alaikum Wr.Wb**

Semarang, 4 Februari 2023

Penulis

**Hemi Rahayu**



## DAFTAR ISI

JUDUL SKRIPSI .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN .....	iii
SURAT PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
INTISARI .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	4
1.4.2 Manfaat Praktis .....	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Tinjauan Obat Generik dan Obat Generik Bermerek .....	5
2.2 Tinjauan Tentang N-Asetilsistein.....	7
2.2.1 Farmakologi.....	7
2.2.2 Dosis .....	8
2.2.3 Efek Samping .....	8
2.2.4 Nama dan gambar produk N-Asetilsistein .....	9
2.3 Pemeriksaan Sifat Fisik kapsul.....	10
2.3.1 Keseragaman Bobot.....	10
2.3.2 Waktu Hancur kapsul .....	11
2.4.1 Spektrofotometer UV-VIS.....	12
2.5 Uji Disolusi.....	14
2.5.1 Uji Disolusi Terbanding .....	15
2.5.2 Medium Disolusi .....	16
2.5.3 Alat Uji Disolusi.....	17
2.5.4 Mekanisme Disolusi Obat .....	18
2.5.5 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Disolusi Obat.....	19
2.5.6 Parameter Uji Disolusi Terbanding .....	20
2.5.7 Syarat Penerimaan Hasil Disolusi .....	21
2.6 Hubungan Antar Variabel.....	22

2.7 Kerangka Teori .....	23
2.8 Kerangka Konsep .....	23
2.9 Hipotesis .....	24
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	25
3.1.1 Jenis Penelitian .....	25
3.1.2 Rancangan Penelitian .....	25
3.2 Variabel dan Definisi Operasional .....	25
3.2.1 Variabel Penelitian .....	25
3.2.2 Definisi Operasional.....	25
3.3 Populasi dan Sampel.....	26
3.3.1 Populasi .....	26
3.2.1 Sampel .....	27
3.4 Instrumen dan Bahan penelitian .....	27
3.4.1 Instrumen.....	27
3.4.2 Bahan Penelitian.....	27
3.5 Cara Penelitian.....	27
3.5.1 Pemeriksaan Fisik kapsul .....	27
3.5.2 Profil Disolusi.....	28
3.6 Alur penelitian .....	31

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.8 Analisis Hasil.....	32
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	34
4.1.1 Uji Sifat Fisik .....	34
4.1.2 Profil Disolusi.....	37
4.2 Pembahasan .....	41
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>48</b>
5.1 Kesimpulan.....	48
5.2 Saran.....	48
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>49</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>54</b>



## DAFTAR SINGKATAN

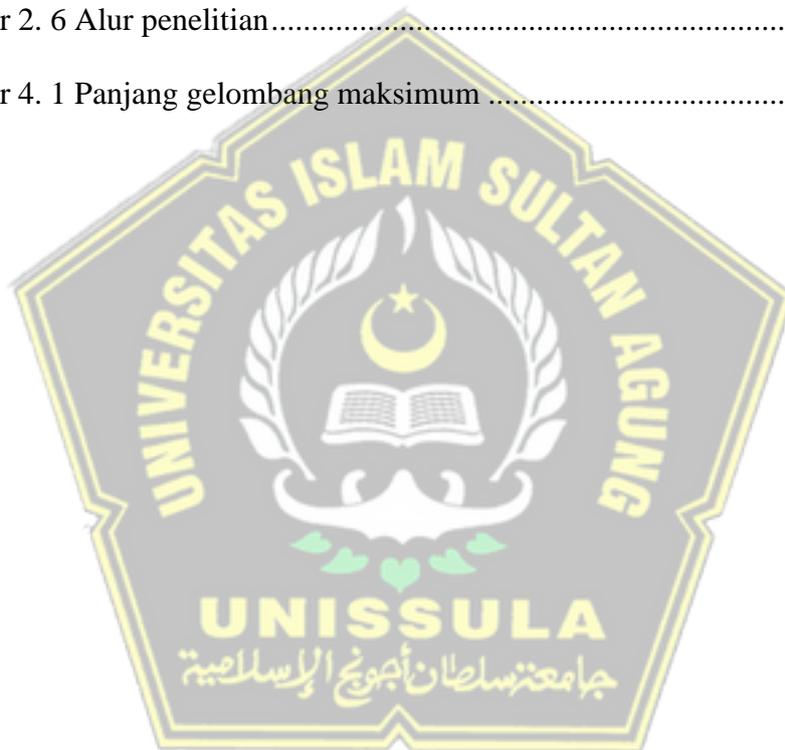
BCS	= Biopharmaceutic classification system
BPOM	= Badan Pengawasan Obat dan Makanan
C	= Celcius
CPOB	= Cara Pembuatan Obat yang Baik
DE	= <i>Dissolution Efficiency</i>
FDA	= <i>food and drug administration</i>
FORNAS	= Formularium Nasional
INN	= <i>International Non Proprietary Names</i>
JKN	= Jaminan Kesehatan Nasional
Kg	= Kilo gram
Mg	= Mili gram
ml	= Mili liter
Nm	= Nano meter

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Tinjauan N-Asetilsistein .....	7
Tabel 2. 2 Dosis N-Asetilsistein.....	8
Tabel 2. 3 Nama-nama produk N-Asetilsistein.....	9
Tabel 2. 4 Penyimpangan bobot kapsul .....	10
Tabel 2. 5 Syarat penerimaan satu disolusi.....	21
Tabel 2. 6 Syarat penerimaan dua disolusi.....	21
Tabel 2. 7 Waktu penelitian .....	32
Tabel 4. 1 Hasil Uji Keseragaman bobot .....	35
Tabel 4. 2 Hasil uji waktu hancur .....	36
Tabel 4. 3 kurva baku penetapan kadar.....	38
Tabel 4. 4 Hasil penetapan kadar .....	38
Tabel 4. 5 Kurva baku disolusi .....	39
Tabel 4. 6 Hasil uji disolusi .....	39
Tabel 4. 7 Hasil faktor kemiripan (f2) .....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Produk N-Asetilsistein .....	9
Gambar 2. 2 Alat disolusi tipe keranjang.....	17
Gambar 2. 3 Alat disolusi tipe dayung.....	18
Gambar 2. 4 Kerangka teori.....	23
Gambar 2. 5 Kerangka konsep.....	23
Gambar 2. 6 Alur penelitian.....	31
Gambar 4. 1 Panjang gelombang maksimum .....	38



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. 1 Uji Keseragaman Bobot.....	54
Lampiran 1. 2 Uji Waktu Hancur.....	56
Lampiran 1. 3 Perhitungan Penetapan Kadar.....	56
Lampiran 1. 4 Perhitungan Profil Disolusi .....	60
Lampiran 1. 5 Perhitungan Rata-Rata Disolusi.....	65
Lampiran 1. 6 Perhitungan Faktor Kemiripan (F2) .....	66
Lampiran 1. 7 Analisis Statistik Keseragaman Bobot .....	67
Lampiran 1. 8 Analisis Statistik Waktu Hancur.....	70
Lampiran 1. 9 Analisis Statistik Profil Disolusi.....	73
Lampiran 1. 10 Absorbansi Panjang Gelombang Maksimum .....	75
Lampiran 1. 11 Absorbansi Kurva Baku Penetapan Kadar .....	76
Lampiran 1. 12 Absorbansi Penetapan Kadar.....	76
Lampiran 1. 13 Absorbansi Kurva Baku Disolusi .....	77
Lampiran 1. 14 Absorbansi Generik Bermerek .....	77
Lampiran 1. 15 Absorbansi Generik A .....	78
Lampiran 1. 16 Absorbansi Generik B .....	79
Lampiran 1. 17 Absorbansi Generik C .....	80
Lampiran 1. 18 Alat Dan Bahan .....	82

## INTISARI

*N-Asetilsistein* merupakan salah satu obat mukolitik yang masuk dalam program JKN, Program JKN yang di bangun pemerintah ditunjukkan agar dapat memudahkan masyarakat dalam melakukan pengobatan namun masyarakat masih belum memaksimalkan program tersebut dan beranggapan bahwa obat generik merupakan obat yang berkualitas rendah dengan harga yang murah. *N-Asetilsistein* merupakan obat yang masuk dalam *Biopharmaceutic Classification System* kelas 1 yang dapat dilakukan uji disolusi terbanding. Tujuan penelitian dilakukan untuk mengetahui profil disolusi terbanding dan sifat fisik sediaan kapsul *N-Asetilsistein* 200 mg generik dan generik bermerek yang diharapkan dapat menjadi acuan masyarakat untuk memilih obat generik sebagai terapi pengobatan.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan pendekatan *cross sectional* dengan uji sifat fisik yang berupa keseragaman bobot dan waktu hancur serta profil disolusi yang dilakukan menggunakan alat *dissolution tester* pH 1,2 dengan medium disolusi *asam klorida* 0,1 N pada suhu 37°C.

Hasil uji sifat fisik generik A tidak mirip dengan dengan generik bermerek sedangkan generik B dan C memiliki sifat fisik yang mirip dengan generik bermerek dengan hasil analisis statistik nilai signifikan < 0,05, profil disolusi generik A, B dan C memiliki profil disolusi yang mirip dengan generik bermerek dengan hasil obat terdisolusi >85% dalam waktu 15 menit dengan parameter faktor kemiripan (f2) yang memasuki rentang 50-100 dengan hasil analisis statistik nilai signifikan > 0,05.

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan sifat fisik antara generik A dengan generik bermerek dan tidak terdapat perbedaan sifat fisik antara generik B dan C terhadap generik bermerek dan obat generik A, B dan C memiliki profil disolusi yang mirip dengan obat generik bermerek.

**Kata kunci :** N-Asetilsistein, Uji disolusi, Faktor kemiripan (f2)



UNISSULA  
جامعة سلطان أبجوج الإسلامية

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Presepsi buruk dikalangan masyarakat mengenai obat generik di masa pemanfaatan JKN saat ini dinilai oleh banyak peneliti dan terbilang masih buruk. Salah satu penyebab masyarakat memandang sebelah mata obat generik dikarenakan kurangnya informasi dan pengetahuan tentang obat generik. Masyarakat sampai saat ini masih menilai bahwa obat generik merupakan obat yang murah dengan kualitas yang rendah dan menganggap kualitas mutu obat yang efektif yaitu obat yang memiliki harga jual yang lebih tinggi atau mahal (Nurul dkk, 2015).

Presepsi yang buruk dikalangan masyarakat terhadap obat generik salah satunya di kota Purworejo Jawa Tengah yang masih memiliki tingkat kepercayaan dan pengetahuan yang rendah terhadap obat generik dengan presentase sebesar 51,72% (Andi dkk, 2018). Masyarakat di kota Purwokerto Jawa Timur juga masih memiliki pengetahuan yang rendah terhadap obat generik dengan presentasi sebesar 56,4% dan sebesar 19,2 % memiliki pengetahuan yang baik (Kartikaningrum dkk, 2022). Hal ini mengakibatkan penggunaan obat generik dikalangan masyarakat masih belum menghasilkan hasil yang maksimal dan mengakibatkan pemerintah Indonesia mengalami desakan biaya obat-obatan (Lidya, 2019).

Kondisi ini tergambarkan berdasarkan peningkatan beban jaminan kesehatan di Indonesia dan menunjukan laporan keuangan dalam program

BPJS kesehatan tahun 2019 meningkat dari 42,66 Triliun menjadi 94,30 Triliun rupiah (Syuhada dkk, 2021). Rata-rata biaya obat yang dikeluarkan berdasarkan golongan obat generik memiliki pembiayaan sebesar Rp 40,1 Milyar sedangkan obat non generik sebesar Rp 89.2 Milyar yang artinya dua kali lipat dari pengeluaran obat generik (Suharmiati dkk, 2019).

Data penggunaan N-Asetilsistein di salah satu kota di Jawa Tengah sebanyak 35,54% dari penggunaan tanpa resep maupun dengan resep (Diedik dkk, 2022). Penggunaan N-Asetilsistein juga ditunjukkan pada kota Denpasar yang memiliki presentasi sebesar 67% (Ni Made dkk, 2022). Ditinjau dari beberapa daerah berdasarkan tingkat kesesuaian FORNAS dalam tata kelola obat JKN yaitu pada daerah Prov. Aceh, Prov. Jawa tengah, Prov. Jawa Timur, Prov. Gorontalo, dan Prov. Papua Barat memenuhi kriteria sebagai penerimaan anggaran kesehatan terbesar di Indonesia (KPK, 2018).

N-Asetilsistein merupakan obat dari golongan mukolitik yang digunakan sebagai terapi agen mukolitik juga sebagai terapi antidotum paracetamol. Berdasarkan WHO mengklasifikasikan bahwa N-Asetilsistein masuk dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas 1 yang artinya N-Asetilsistein memiliki tingkat kelarutan dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (Maximilian Sager, 2019). Obat BCS kelas 1 masuk dalam persyaratan untuk dilakukan uji disolusi terbanding (Widyasari, 2020). Penelitian Lucida (2017) melakukan uji disolusi terbanding pada sediaan kapsul gemfibrozil yang hasilnya menunjukkan generik A memiliki hasil

yang similaritas dengan produk pembandingnya sedangkan generik B menghasilkan hasil yang tidak similaritas terhadap produk pembandingnya. Hal ini dimungkinkan terjadi akibat adanya pengaruh teknologi seperti variasi dalam bentuk, dan ukuran juga bisa disebabkan oleh faktor waktu lama pengadukan, suhu media disolusi serta pH media yang digunakan. Penelitian dengan kata kunci N-asetilsistein dan uji disolusi terbanding hingga saat ini belum ada yang melakukan sehingga harus dilakukan penelitian.

Permasalahan yang terjadi berdasarkan uraian diatas solusi yang dapat dilakukan yaitu dengan melakukan uji disolusi terbanding dan uji sifat fisik sediaan kapsul N-Asetilsistein untuk memberikan gambaran kualitas antara produk uji dan produk pembanding, penelitian ini dapat digunakan sebagai gambaran dan bermanfaat untuk masyarakat agar dapat memilih obat yang tidak dilihat berdasarkan harga sehingga dapat membantu mengurangi pengeluaran biaya obat-obatan dalam peningkatan beban jaminan kesehatan di Indonesia pada program BPJS kesehatan. Pentingnya dilakukan uji disolusi terbanding sebagai acuan untuk mengembangkan mutu sediaan obat dengan berdasarkan mengukur waktu pelepasan dan melarutnya zat aktif dari produk sediaan dan bermanfaat untuk memastikan kualitas mutu dan sifat-sifat produk obat yang telah mengalami modifikasi formulasi setelah dilakukan izin pemasaran (Noorjanah, 2020).

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana profil disolusi terbanding dan sifat fisik kapsul N-Asetilsistein 200 mg generik dan generik bermerek?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui profil disolusi terbanding dan sifat fisik sediaan kapsul N-Asetilsistein 200 mg generik dan generik bermerek.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hasil uji disolusi terbanding sediaan kapsul N-Asetilsistein dengan menggunakan parameter faktor kemiripan ( $f_2$ ).
2. Mengetahui perbandingan sifat fisik kapsul yang meliputi keseragaman bobot dan waktu hancur.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tambahan berdasarkan fakta ilmiah mengenai perbedaan profil disolusi dan sifat fisika kapsul N-Asetilsistein 200 mg generik dan generik bermerek.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk mendukung penggunaan obat generik sebagai terapi pengobatan di masyarakat.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan Obat Generik dan Obat Generik Bermerek

Secara umum obat digunakan untuk memelihara, mengoptimalkan dan memulihkan kesehatan. Obat yang beredar di kalangan masyarakat terdapat dalam bentuk generik dan paten. Obat generik mempunyai nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan WHO serta INN untuk zat yang dikandungnya (Abdullah dkk, 2019). Pembuatan obat generik harus dilakukan pengawasan oleh Badan POM serta melewati proses CPOB sehingga obat generik merupakan obat yang memenuhi syarat Farmakope dan memiliki proses pembuatan yang sesuai (Faisal, 2016). Obat generik memiliki beberapa manfaat antara lain :

- A. Obat generik lebih murah dan dapat digunakan untuk semua kalangan masyarakat sehingga memudahkan masyarakat dalam memulihkan kesehatan.
- B. Segi kualitas obat generik sudah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia sehingga memiliki khasiat dan mutu yang setara dengan obat yang bermerk (obat paten).
- C. Obat generik dapat digunakan sebagai sarana pelayanan kesehatan di semua kalangan masyarakat yang dapat meningkatkan derajat kesehatan.

Obat generik memiliki 2 macam diantaranya obat generik berlogo dan generik bermerk. Obat berlogo biasanya sering disebut sebagai obat generik

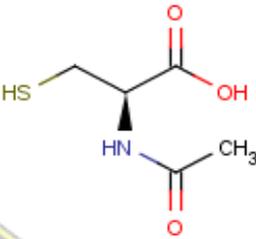
saja namun memiliki tanda pembeda pada logo perusahaan produsen yang dicantumkan di kemasan. Obat generik dipasarkan dengan harga yang lebih murah karena memiliki harga pasaran yang lebih mengesampingkan biaya penelitian dan pengembangan, serta studi klinis. Brand obat generik tersebut dibuat dalam skala yang besar dan dijual tanpa dilakukan pengiklanan sehingga harga jual obat generik lebih murah dibandingkan dengan generik bermerek. Generik bermerek harganya jauh lebih tinggi dari pada generik berlogo dan harganya bisa mencapai 40 sampai 8 kali lebih mahal. Pasalnya, obat generik bermerek di bandrol dari produsen dan menjadi mahal karena penjualannya melibatkan promosi (Kemenkes, 2013).

Obat generik juga disebutkan sebagai obat yang telah habis masa patennya, sehingga industri farmasi yang memproduksi obat mengembangkan dan menjual kembali obat tersebut namun tidak diberi dengan nama paten lagi. Kurangnya pengetahuan terhadap obat generik membuat masyarakat kurang dalam memanfaatkan obat generik sebagai terapi pengobatan. Masyarakat menganggap obat generik bermerek sebagai obat paten. Obat generik masih dianggap obat dengan kualitas rendah dan harga yang murah sehingga membuat obat generik kurang untuk diminati di kalangan masyarakat (Faisal, 2016).

## 2.2 Tinjauan Tentang N-Asetilsistein

Monografi N-Asetilsistein terdapat pada tabel 2.1. (Tenorio dkk, 2021)

**Tabel 2. 1 Tinjauan N-Asetilsistein**

Karakteristik	Uraian
Struktur senyawa	
Nama IUPAC	(2R)-2-acetamido-3-sulfanylpropanoic asam
Rumus molekul	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> S
Berat Molekul	163,2 g/mol
Kelarutan	Larut pada air dan etanol dan tidak larut pada kloroform dan eter
Pemerian	Serbuk hablur, putih, berbau ester
Titik leleh	109°-110° C
Indikasi	Sebagai terapi mukolitik dan pengelolaan overdosis paracetamol
pH	2,0 sampai 2,8
Penyimpanan	Tempat tertutup rapat, suhu stabil

### 2.2.1 Farmakologi

N-Asetilsistein merupakan obat yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* dan telah diakui oleh WHO sebagai obat esensial yang banyak digunakan sebagai pengobatan overdosis paracetamol dan digunakan sebagai agen mukolitik pada penyakit pernapasan (Tenório dkk, 2021). N-Asetilsistein memiliki mekanisme molekuler yang mendasar dan sudah diketahui dengan baik dapat menurunkan viskositas mukus dengan cara memutuskan rantai disulfida antar makromolekul. Obat ini telah ada sejak tahun 1960 dan digunakan secara oral. N-Asetilsistein berasal dari turunan sistein asam amino alami dan merupakan substrat untuk sintesis *glutathione* yang berperan

sebagai antioksidan di dalam tubuh. N-Asetilsistein tidak hanya sebagai mukolitik dan antidotum, namun juga dapat berfungsi sebagai antioksidan dengan mekanisme kompleks melawan stress oksidatif dengan dosis yang lebih tinggi ( $\geq 1200$  mg) (Aldini dkk, 2018). N-Asetilsistein memiliki waktu paruh plasma pendek dan hanya 1 jam mengalami lintas pertama di hati dengan volume distribusi 0,33 L/Kg dan jumlah pembersih total tubuh menjadi 0,211/jam/kg. dan sekitar 22-30% obat dieliminasi di urin (Sager, 2019) . N-Asetilsistein memiliki mekanisme molekuler yang mendasar dan sudah diketahui dengan baik. Secara khusus, memiliki mekanisme sebagai pemutus jembatan disulfida dalam glikoprotein sehingga mengakibatkan penurunan viskositas (Aldini dkk, 2018).

### 2.2.2 Dosis

Dosis N-asetilsistein yang digunakan sebagai pengencer dahak dan antidotum paracetamol terdapat pada tabel 2.2.

**Tabel 2. 2 Dosis N-Asetilsistein**

Indikasi	Dosis
Mengencerkan dahak	Dewasa 200 mg 3 x sehari (1-2 tahun) 100 mg 2 x sehari (2-7 tahun) 200 mg 2 x sehari
Antidotum paracetamol	Dosis awal 140 mg/kgBB Dosis lanjut 70 mg/kgBB

(Ahmad dkk, 2021).

### 2.2.3 Efek Samping

Pada penggunaan oral efek samping yang dapat di alami seperti mual dan muntah. Pemberian melalui intravena dapat menimbulkan *flushing* (rasa panas pada muka) dan hipotensi (Ahmad dkk, 2021).

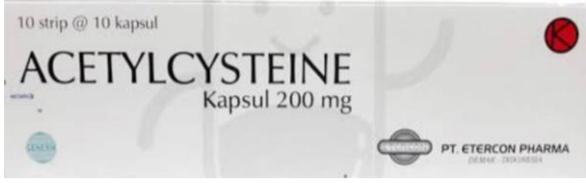
## 2.2.4 Nama dan gambar produk N-Asetilsistein

Nama-nama produk dari N-asetilsistein yang beredar di Indonesia terdapat pada tabel 2.3 dan contoh gambar produk generik dan generik bermerek N-Asetilsistein terdapat pada gambar 2.1 (ISO, 2018).

**Tabel 2. 3 Nama-nama produk N-Asetilsistein**

<b>Nama generik</b>	<b>Dosis</b>	<b>Nama Distributor</b>
Acetylcysteine	200 mg	Indo Farma
Alstein	200 mg	Shampharindo Perdana
Cecyl	200 mg	PT.Nulab pharmaceutical indonesia
Fluimucil	100 & 200 mg	Zambon Spa
Mucyln	200 mg	Yarindo Farmatama
Acetylcysteine	200 mg	PT. Etercon Indonesia
Acetylcysteine	200 mg	PT.Mulia Farma Suci

**Gambar 2. 1 Produk N-Asetilsistein**

<p><b>Generik bermerek</b> “Sampel pembanding”</p>	 <p>Rp. 10.280/caps</p>
<p><b>Generik berlogo</b> “Sampel generik A”</p>	 <p>Rp.6.500/Strip</p>
<p><b>Generik berlogo</b> “Sampel generik B”</p>	 <p>Rp. 4.500/Strip</p>

<p><b>Generik berlogo</b> “sampel generik C”</p>	 <p>Rp.4.500,00/Strip</p>
--	---

## 2.3 Pemeriksaan Sifat Fisik kapsul

### 2.3.1 Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot adalah parameter untuk sifat fisik sediaan padat yang harus di penuhi. Persyaratan keseragaman bobot dilakukan untuk sediaan kapsul lunak yang berisi cairan atau sediaan kapsul yang mengandung zat aktif lebih dari 50 mg, untuk zat aktif lebih kecil dari 50 mg dilakukan uji keseragaman kandungan. Keseragaman bobot sediaan kapsul menurut Farmakope Indonesia Edisi VI keseragaman bobot kapsul terbagi menjadi 2 kategori, yaitu :

- a. Kapsul berisi obat kering : menggunakan 20 kapsul
- b. Kapsul berisi cairan atau pasta : menggunakan 10 kapsul

Keseragaman bobot kapsul yang ditetapkan yaitu tidak lebih dari dua kapsul yang berbeda berat rata-ratanya lebih dari harga yang tertera pada kolom A dan tidak ada kapsul yang berbeda berat rata-ratanya dari yang tertera pada kolom B. Penyimpangan bobot rata-rata kapsul terdapat pada tabel 2.4 (Depkes, 1994).

**Tabel 2. 4 Penyimpangan bobot kapsul**

Bobot rata- rata	Perbedaan bobot isi kapsul dalam %	
	A	B
120 mg atau kurang	10%	20%
Lebih dari 120 mg	7,5 %	15%

Rumus perhitungan :

$$\% \text{ penyimpangan} = \left( \left| \frac{\text{bobot perkapsul} - \text{bobot rata2 kapsul}}{\text{bobot rata2 kapsul}} \right| \right) \times 100$$

### 2.3.2 Waktu Hancur kapsul

Waktu hancur yang dilakukan untuk mengetahui waktu kecepatan obat melarut dalam cairan tubuh (Benni dkk, 2019). Uji waktu hancur menggunakan alat *disintegration tester* dengan medium air suhu 37°C kecuali ditentukan lain pada persyaratan dalam monografi untuk masing-masing zat aktif. 6 kapsul dinyatakan hancur sempurna apabila tidak terdapat satu atau dua kapsul yang meninggalkan fragmen pada atas kasa. Berdasarkan standar persyaratan pada FI Edisi IV, kapsul yang memenuhi syarat yaitu apabila waktu hancur kapsul tidak lebih dari 15 menit (Depkes, 1994)

### 2.4 Penetapan Kadar kapsul

Penetapan kadar dilakukan untuk melihat besarnya analit yang terdapat didalam sampel. Penetapan kadar dapat menunjukkan jumlah kadar zat aktif yang tertera pada etiket telah memenuhi persyaratan standar pada monografi (Depkes, 2020). Penetapan kadar zat aktif N-Asetilsistein dapat dianalisis menggunakan Spektrofotometer UV-VIS. Metode tersebut merupakan metode alternatif yang dapat digunakan karena memiliki kelebihan yaitu harga yang ekonomis, mudah diaplikasikan, memiliki waktu yang lebih singkat dengan cara yang lebih sederhana (Aysel, 2014).

### 2.4.1 Spektrofotometer UV-VIS

Spektrofotometer UV-VIS adalah analisis yang dilakukan secara kualitatif maupun kuantitatif. pengukuran metode ini dilakukan pada panjang gelombang tertentu dan menggunakan intensitas sinar ultraviolet pada cahaya tampak yang diabsorpsi oleh sampel. Analisis kualitatif dapat bermanfaat untuk menunjukkan kualitas obat atau suatu metabolit dengan hasil data berupa panjang gelombang maksimal, intensitas, efek pH, dan pelarut. Analisis kuantitatif didapatkan hasil berupa cuplikan larutan sampel dan intensitas sinar radiasi yang diteruskan besarnya. Spektrum ultraviolet dapat digunakan untuk analisis kuantitatif. Sinar ultraviolet mempunyai panjang gelombang antara 200-400 nm dan untuk sinar tampak mempunyai panjang gelombang 400-800 nm (Mardiana dkk, 2015). Beberapa istilah molekuler yang digunakan dalam spektrofotometri UV-VIS adalah kromofor, aukrom, pergeseran merah atau efek batukromik, efek hipokromik atau pergeseran biru, hipokromik dan hipokromik. Kromofor merupakan molekul yang sangat menyerap cahaya dalam rentang UV-VIS, seperti heksana, aseton, asetilena, benzena, karbonil, karbon dioksida, karbon monoksida, dan gas nitrogen. Aukrosokrom adalah gugus fungsi yang mengandung sepasang elektron bebas yang terikat secara kovalen tunggal yang melekat pada kromofor baik panjang gelombang maupun intensitasnya (Tati suhartati, 2017). Zat aktif N-asetilsistein memiliki gugus kromofor yaitu senyawa karbonil

(C=O) yang artinya zat aktif N-Asetilsistein dapat di deteksi serapannya menggunakan Spektrofotometri UV-VIS (Shahad dkk, 2022).

Prosedur yang dapat dilakukan dalam menggunakan metode analisis spektrofotometer UV-VIS :

1. Menentukan pelarut yang digunakan.

Pelarut yang digunakan dapat ditentukan berdasarkan beberapa persyaratan yaitu dengan memilih pelarut yang selektif dan sensitif terhadap molekul analit yang hendak diuji, memilih pelarut yang cepat, kuantitatif dan *reproducible* (Hokcu Suhanda, 2022).

2. Menentukan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan untuk memperoleh kepekaan analisis yang maksimal. Panjang gelombang yang digunakan baik secara kualitatif maupun kuantitatif adalah panjang gelombang yang menunjukkan absorbansi maksimum. Hasil yang diperoleh dapat dilakukan melalui *scanning* panjang gelombang atau pembacaan absorbansi dari salah satu larutan baku dengan konsentrasi tertentu dan pada suatu interval panjang gelombang (Hokcu Suhanda, 2022).

3. Penentuan kurva baku

Penentuan kurva baku dilakukan dengan cara membuat larutan standar dari zat aktif yang akan di analisis dalam beberapa konsentrasi dan mengukur absorbansi dari setiap larutan standar

pada gelombang maksimum, Kemudian dibuat kurva persamaan regresi linear  $y = bX + a$ , dimana  $y$  merupakan nilai dari hasil absorbansi yang didapatkan dan  $X$  adalah sebagai kadar terukur (Hokcu Suhanda, 2022).

#### 4. Pembacaan cuplikan sampel

Pembacaan sampel dilakukan dengan cara mengukur absorbansi larutan sampel dengan mengekstrapolasi data absorbansi larutan sampel terhadap kurva kalibrasi standar ke dalam persamaan regresinya sehingga konsentrasi larutan sampel dapat ditentukan (Hokcu Suhanda, 2022).

### 2.5 Uji Disolusi

Uji disolusi digunakan sebagai salah satu metode untuk mengembangkan sediaan obat yang dapat dilihat dari kecepatan pelepasan bentuk sediaan obat menjadi bentuk terlarut (Firman dkk, 2019). Disolusi merupakan masuknya zat padat dalam suatu pelarut, sedangkan laju disolusi merupakan total zat aktif yang larut dalam pelarutnya persatuan. Kecepatan disolusi adalah jumlah obat dalam bentuk sediaan padat yang larut dalam waktu tertentu pada kondisi permukaan cair-padat, suhu dan komposisi media yang digunakan.

Tujuan dilakukan uji disolusi pada suatu produk obat yaitu untuk memberikan gambaran secara *in vitro* pelepasan zat aktif dan memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi dari suatu produk obat. Bioavailabilitas

sediaan oral bergantung pada kelarutan dalam air, permeabilitas obat, tingkat disolusi, dan metabolisme jalur pertama (Reynalda, 2019).

### 2.5.1 Uji Disolusi Terbanding

Uji disolusi terbanding juga bisa didefinisikan sebagai metode uji laboratorium *in vitro* yang dirancang untuk menunjukkan seberapa efisien bahan aktif dilepaskan dari bentuk sediaan oral padat dengan mengukur obat secara *in-vitro* dengan hasil rilis sebagai fungsi waktu yang mungkin mencerminkan reproduktifitas proses manufaktur. metode disolusi tervalidasi dalam industri farmasi digunakan untuk menyediakan proses kontrol dan jaminan kualitas, perbandingan produk-ke-produk, penentuan peraturan, dan pengujian pelepasan produk (Kesselheim, 2016).

Produk obat yang menunjukkan ekivalensi farmasi berdasarkan *Food And Drug Administration* (FDA) memiliki bahan aktif, bentuk sediaan cara pemberian dan kekuatan sediaan yang sama (Kesselheim dkk, 2016). Kriteria Produk pembanding yang digunakan adalah obat inovatif yang disetujui untuk di pasarkan di Indonesia berdasarkan nilai *dossier* lengkap dengan bukti khasiat, keamanan, dan mutu. Obat pembanding yang sudah lama tidak dipasarkan maka dapat menggunakan obat *market leader* yang diberikan izin pemasaran di Indonesia dan lolos penelitian efikasi, keamanan dan mutu (BPOM, 2005).

Badan Pengawan Obat & Makanan (BPOM) AS, (FDA AS) dan badan pengatur lainnya telah menetapkan standar publik untuk nilai

faktor kesamaan  $f_2$  (antara 50 dan 100) untuk memastikan similaritas antara produk uji dan produk pembanding (Jin dkk, 2018). Hasil uji disolusi adalah indikator utama dalam memperkirakan bioavailabilitas *in vivo* dari sebagian besar bentuk sediaan padat oral dan merupakan salah satu atribut penting untuk menilai formulasi obat generik (Waqas dkk, 2020). Namun menilai dampak perbedaan profil disolusi pada parameter bioavailabilitas *in vivo* masih menjadi tantangan bagi penelitian biofarmasi (Jin dkk, 2018).

Studi bioekivalensi bertujuan untuk membandingkan bioavailabilitas produk uji dan produk pembanding memiliki khasiat dan similaritas antar produk. Selain itu juga mengetahui kelarutan dan laju disolusi dari senyawa aktif itu sendiri, dari sudut pandang biofarmasi penting untuk dilakukan agar mengetahui laju disolusi senyawa aktif dari bentuk sediaan farmasi. (Marković dkk, 2020).

### 2.5.2 Medium Disolusi

Uji ekivalensi secara *in vitro* dapat dilakukan menggunakan uji disolusi terbanding dengan 3 medium disolusi yang berbeda yaitu asam klorida pH 1,2 atau yang disebut simulasi cairan lambung tanpa enzim, pH 4,5 medium dapar sitrat, dan pH 6,8 medium dapar fosfat atau yang disebut cairan intestinal tanpa enzim (FDA, 2000). Menurut WHO (*The world Health Organization*) dan US FDA serta *European Medicines Agency* telah merekomendasikan melakukan studi profil disolusi untuk biowaiver BCS dalam tiga media tersebut (Jin dkk, 2018).

### 2.5.3 Alat Uji Disolusi

Terdapat beberapa tipe alat uji disolusi dengan berbagai tipe, berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI (2020) terdapat 2 macam tipe yaitu tipe keranjang (gambar 2.2) dan tipe dayung (gambar 2.3).



**Gambar 2. 2 Alat disolusi tipe keranjang**

(Hardani,2022)

Tipe keranjang atau yang biasa disebut dengan basket memiliki kecepatan rotasi 50 – 120 rpm. Tipe keranjang memiliki beberapa komponen penting yang terdiri dari *waterbath* yang digunakan untuk menampung air pada suhu yang telah diatur untuk menyerupai suhu tubuh, alat uji disolusi tipe keranjang memiliki 6 buah chamber yang terbuat dari kaca atau bahan inert untuk menampung medium disolusi yang akan digunakan. Poros penggerak digunakan untuk memutar batang logam pada saat uji disolusi berlangsung (Hardani, 2022).

Metode dayung sering disebut sebagai metode dengan sistem tertutup (Handayani, 2022).



**Gambar 2. 3 Alat disolusi tipe dayung**

(Handayani, 2020)

Alat disolusi tipe dayung memiliki kelebihan yaitu mudah digunakan dan kuat, dan bisa mengubah pH serta dapat disesuaikan dengan komponen alat. Kekurangan pada alat ini banyak hidrodinamika, dampak signifikan dari transportasi konvektif pada kondisi kecepatan 50 – 100 rpm sangat berlebihan pada saluran pencernaan (Hardani, 2022). Alat ini terdiri dari daun atau yang biasa disebut *propellor* dan batang sebagai pengaduk. Memiliki sumbu tidak lebih dari 2 mm dan memiliki jarak  $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$  antara daun dan bagian dalam dasar wadah yang dipertahankan selama proses disolusi berlangsung (Handayani, 2020).

#### **2.5.4 Mekanisme Disolusi Obat**

Kecepatan melarutnya obat bergantung pada bentuk sediaannya. Obat-obat terdisintegrasi dan diabsorpsi lebih cepat dalam cairan asam lambung, pH 1 atau 2 dari pada cairan basa (Erindyah dkk, 2021). Cangkang kapsul memiliki fungsi sebagai penghantar obat masuk ke

dalam tubuh. Obat kapsul menunjukkan efek terapi apabila cangkang kapsul sudah lebih dulu hancur menjadi partikel yang kecil sehingga isi kapsul dapat terabsorpsi dalam saluran cerna (Indah dkk, 2021). Cangkang kapsul yang telah mengalami proses disintegrasi atau pemecahan sediaan obat padat menjadi partikel yang lebih halus selanjutnya akan mengalami proses deagregasi atau pemecahan agregat menjadi partikel-partikel yang lebih halus dan kecil. Molekul – molekul akan menyatu dengan cairan kemudian masuk ke dalam darah , dan jaringan (Hardani dkk, 2022).

### **2.5.5 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Disolusi Obat**

#### **1. Sifat fisika kimia obat**

Sifat fisika kimia obat dapat mempengaruhi disolusi obat karena partikel-partikel obat padat mempunyai pengaruh terhadap kinetika pelarutan. (Iyan Sopyan, 2018).

#### **2. Formulasi obat**

Formulasi obat tidak hanya terdapat zat aktif namun banyak bahan tambahan lainnya sehingga mempengaruhi kinetika pelarutan obat dan dapat mengubah sifat kelarutan yang bereaksi dengan obat itu sendiri (Iyan Sopyan, 2018).

#### **3. Kondisi lingkungan dan Alat yang digunakan**

Alat yang berbeda pada bisa menyebabkan perbedaan kecepatan pelarutan obat. Kecepatan pengadukan juga mempengaruhi pelarutan obat, semakin cepat pengadukan maka semakin meningkat

pelarutan zat aktif. Kondisi lingkungan seperti suhu dapat mempengaruhi laju disolusi, serta komposisi, dan medium yang digunakan juga dapat mempengaruhi pelarutan obat. (Iyan Sopyan, 2018)

#### 4. Kondisi media disolusi

Kondisi media disolusi pada saat proses disolusi harus di perhatikan dan sangat penting dalam penentuan disolusi obat, beberapa yang harus diperhatikan dalam media disolusi meliputi pH, suhu, viskositas, tegangan permukaan dan komposisi media disolusi karena hal ini sangat mempengaruhi kecepatan disolusi zat aktif dari sediaan yang di uji (BPOM, 2014).

#### 2.5.6 Parameter Uji Disolusi Terbanding

Terdapat beberapa parameter uji disolusi berdasarkan yaitu faktor perbedaan (f1), faktor kemiripan (f2) dan efisiensi disolusi (DE). Faktor kemiripan ditentukan untuk membandingkan profil disolusi sampel uji. Profil disolusi suatu sampel dianggap mirip apabila nilai (f1) memasuki rentang diantara 0 sampai 15 serta (f2) diantara 50 sampai 100 (BPOM, 2005).

Profil disolusi dapat dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan (f2) yang dapat dihitung menggunakan persamaan berikut : (BPOM 2014).

Persamaan similaritas factor (f2) :

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Keterangan :

- n : Jumlah titik waktu penarikan filtrat  
 Rt : Presentase obat yang larut produk perbandingan  
 Tt : Persentase obat yang larut produk uji

### 2.5.7 Syarat Penerimaan Hasil Disolusi

Syarat yang harus dilakukan apabila jumlah zat aktif terlarut dari sediaan sesuai dengan acuan penerimaan yang terdapat pada tabel 2.5 dan 2.6.

**Tabel 2. 5 Syarat penerimaan satu disolusi**

Tahap	Jumlah yang di uji	Batas penerimaan
S <sub>1</sub>	6	Tiap unit tidak > Q + 5%. Rata-rata dari 12 Unit (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> ) merupakan sama dengan atau < Q dan tidak satu unit sediaan yang lebih kecil dari Q-15%.
S <sub>2</sub>	6	
S <sub>3</sub>	12	Rata-rata dari 24 unit (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dari Q-15%, dan tidak satu unit pun yang lebih kecil dari 1-25%.

**Tabel 2. 6 Syarat penerimaan dua disolusi**

Tahap	Jumlah yang di uji	Batas penerimaan
S <sub>1</sub>	6	Rata-rata jumlah zat aktif terlarut tidak kurang dari Q + 10%
S <sub>2</sub>	6	Rata-rata jumlah zat aktif terlarut (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> ) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q + 5%
S <sub>3</sub>	12	Rata-rata jumlah zat aktif terlarut (S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub> ) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q

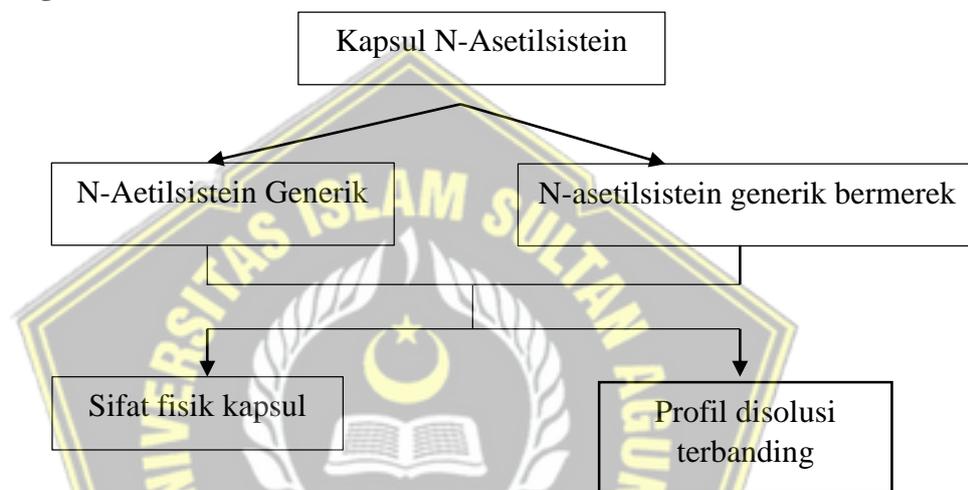
Syarat batas hasil uji disolusi nilai Q menunjukkan batas jumlah bahan aktif terlarut pada setiap monografi, dan dinyatakan dalam presentase konsentrasi kadar yang tertera pada etiket. Tabel penerimaan 1 berlaku untuk sediaan yang bersifat lepas segera dan tidak terdapat batas atas terdapat pada tabel 2.5 (BPOM, 2014).

## 2.6 Hubungan Antar Variabel

Produk obat pembandingan yang digunakan telah memenuhi kriteria utama dalam sediaan farmasi yaitu aman, berefek, dan berkualitas sehingga telah dilakukan secara ekstensif dan komperhensif melalui dari uji pre-klinik, uji klinis, dan pengawasan pasca pemasaran dengan biaya yang sangat tinggi. Obat generik (obat tiruan) harus memenuhi persyaratan uji ekuivalen baik *in vitro* maupun *in vivo* (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2005). Obat N-Asetilsistein merupakan obat oral lepas cepat dan masuk kategori *Biopharmaceutic Classification System* (BCS) kelas 1 yang tertera dalam Peraturan BPOM tentang kriteria uji ekivalensi, obat generik N-Asetilsistein masuk dalam produk obat yang dapat dilakukan uji disolusi terbanding (BPOM RI, 2005), sebelum dilakukan uji suatu produk harus di pastikan antara produk uji dan produk referensi memiliki mutu fisik yang sama dan telah memenuhi persyaratan mutu fisik sediaan yang telah tertera dalam persyaratan Farmakope Indonesia Edisi VI (Depkes, 2020). Uji disolusi terbanding yang dilakukan pada produk uji dan produk pembandingan untuk melihat bioekivalensi suatu produk obat sehingga dapat memberikan gambaran bahwa kedua produk obat memiliki bioavailabilitas yang sebanding, dan menghasilkan efek yang sama baik dari

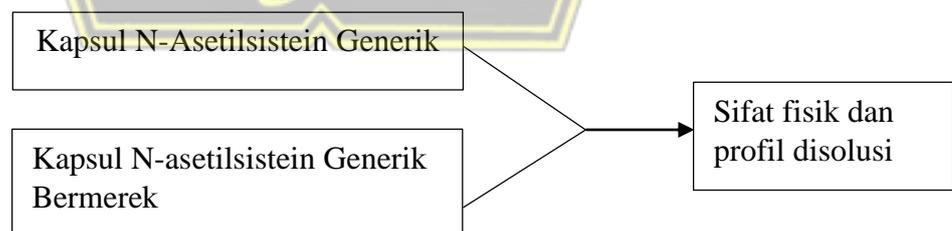
efikasi maupun segi keamanan (BPOM, 2005). Hasil uji disolusi terbanding dapat memberikan manfaat berupa pengetahuan dan meningkatkan kepercayaan kepada masyarakat terhadap obat generik. Uji disolusi terbanding juga penting dilakukan sebagai uji pendahuluan sebelum dilakukan uji ekivalensi in vivo (Tuti dkk, 2018).

### 2.7 kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka teori

### 2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Kerangka konsep

## 2.9 Hipotesis

Berdasarkan landasan teori dapat dikemukakan bahwa N-asetilsistein generik tidak memiliki perbedaan mutu fisik dan profil disolusi yang bermakna dengan obat generik bermerek.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

##### **3.1.1 Jenis Penelitian**

Penelitian ini masuk dalam jenis penelitian observasional analitik.

##### **3.1.2 Rancangan Penelitian**

Rancangan penelitian yang akan dilakukan dengan menggunakan rancangan pendekatan *cross sectional*.

#### **3.2 Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1 Variabel Penelitian**

###### **3.2.1.1 Variabel Bebas**

Kapsul N-asetilsistein generik dan generik bermerek yang beredar di pasaran.

###### **3.2.1.2 Variabel Tergantung**

Sifat fisika dan profil disolusi.

##### **3.2.2 Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1 Obat N-Asetilsistein**

Kapsul N-Asetilsistein 200 mg terdiri dari 3 produk obat generik (diberi tanda notasi A , B dan C) dan 1 produk generik bermerek diperoleh dari beberapa apotek di Semarang. Pengambilan sediaan N-asetilsistein generik dan generik

bermerk diambil pada waktu yang sama sebanyak 30 kapsul.

Skala yang digunakan yaitu skala nominal.

### **3.2.2.2 Sifat Fisik kapsul**

Pemeriksaan fisik kapsul terdiri dari keseragaman bobot dan waktu hancur. Uji keseragaman bobot dilakukan menggunakan alat timbang analitik dan dibutuhkan 20 kapsul, dinyatakan dalam satuan mg. Uji waktu hancur dilakukan pada alat uji disintegrasi dan diperlukan 6 kapsul, dinyatakan dalam satuan menit. Skala yang digunakan yaitu skala rasio.

### **3.2.2.3 Profil Disolusi**

Uji disolusi menggunakan alat disolusi jenis dayung. Larutan HCl 0,1N pH digunakan sebagai media disolusi. Kecepatan pengadukan yang telah ditetapkan berdasarkan USP (2008) 50 rpm pada suhu  $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Sampel dispuir sebanyak 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 20, 15, 30, 45, dan 60 dan digantikan dengan menggunakan media disolusi yang sama. Penetapan kadar tiap sampel yang diambil diujikan pada spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum N-asetilsistein. Skala yang digunakan yaitu skala rasio.

## **3.3 Populasi dan Sampel**

### **3.3.1 Populasi**

Populasi pada penelitian ini adalah obat N-Asetilsistein generik 200 mg dan generik bermerek 200 mg.

### 3.2.1 Sampel

Sampel pada penelitian ini yaitu obat N-Asetilsistein generik (Merek A, B, dan C) dan generik bermerek yang diperoleh dari beberapa apotek di Semarang.

## 3.4 Instrumen dan Bahan penelitian

### 3.4.1 Instrumen

Instrumen penelitian ini antara lain spektrofotometri UV VIS (Shomadzu UV-800), alat uji disolusi tipe dayung (*dissolution tester* Hanson tipe Vision Classic 6), pipet, timbangan analitik, pH meter, alat-alat gelas (pyrex), *Disintegration tester* guoming BJ-2, Kertas saring.

### 3.4.2 Bahan Penelitian

Bahan penelitian pada penelitian ini yaitu N-Asetilsistein generik dan generik bermerek 200 mg, asetilsistein baku murni dari PT. Shamparindo Perdana Semarang, aquadest, dan asam klorida 0,01 N.

## 3.5 Cara Penelitian

### 3.5.1 Pemeriksaan Fisik kapsul

#### 3.5.1.1 Uji Keseragaman Bobot

Sebanyak 20 kapsul disiapkan, ditimbang dengan seksama dicatat bobot rata-ratanya. Timbang kembali secara satu per satu lalu hitung bobot rata-rata kapsul dan diperoleh nilai penyimpangan bobot kapsul. Persyaratan tidak boleh lebih dari 2 kapsul yang masing-masing menyimpang dari bobot rata-ratanya dan lebih besar dari harga yang ditetapkan

pada kolom A dan tidak satu kapsul pun yang menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari yang ditetapkan kolom B (Depkes, 1994).

### **3.5.1.2 Uji Waktu Hancur**

Sebanyak 6 kapsul ditempatkan pada alat uji disintegarsi, diatur waktu selama 15 menit dalam medium air dengan suhu 37°C lalu dinaikan dan turunkan secara teratur. Kapsul yang diklasifikan hancur bila tidak tetinggal pada kasa, kecuali pecahan bahan penyalut. Waktu hancur yang di perlukan untuk 6 kapsul maksimal 15 menit (Depkes, 1994).

## **3.5.2 Profil Disolusi**

### **3.5.2.1 Pembuatan Media Disolusi HCL 0,1N**

Larutan HCl 37% diambil sebanyak 83 ml di lemari asam kemudian di pindahkan ke dalam labu ukur 1000 ml yang telah berisi aquadest kurang lebih 200 ml selanjutnya diencerkan dengan aquadest hingga tanda (Depkes, 2020).

### **3.5.2.2 Pembuatan Larutan Baku N-asetilsistein**

N-asetilsistein ditimbang 100 mg secara seksama, kemudian dipindahkan ke dalam labu ukur 100 ml. Serbuk N-asetilsistein dilarutkan menggunakan aquadest kemudian diencerkan tambahkan sampai tanda. Konsentrasi yang diperoleh 1000 ppm (Larutan baku 1) (Vedang dkk, 2016).

### 3.5.2.3 Pemilihan Panjang Gelombang Maksimum

Sebanyak 1 ml larutan baku 1 diambil kemudian dipindahkan ke dalam labu ukur 100 ml lalu diencerkan dengan aquadest hingga tanda (10 ppm). Larutan kemudian di cek absorbansinya pada spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang antara 200 - 400 nm. Hasil yang telah di dapatkan dipilih berdasarkan panjang gelombang dengan serapan paling tinggi (Wijaya dkk, 2017).

### 3.5.2.4 Pembuatan Kurva Baku Penetapan kadar

10 ml larutan baku 1 diambil, lalu diencerkan dengan larutan aquadest hingga 100 ml (100 ppm). Selanjutnya membuat larutan pada konsentrasi 30, 36, 42, 48, dan 54 ppm masing-masing larutan konsentrasi diambil larutan sebanyak 3; 3,6; 4,2; 4,8 dan 5,4 ml pindahkan ke labu ukur 10 ml kemudian encerkan menggunakan aquadest sampai tanda. Seri konsentrasi diukur dengan Spektrofotometri UV-VIS pada panjang gelombang N-Asetilsistein yang telah didapatkan pada poin 3.5.2.3 aquadest digunakan sebagai blanko. Hasil absorbansi dicatat dan dibuat kurva persamaan regresi linear (Ratna dkk, 2022).

### 3.5.2.5 Penetapan Kadar kapsul N-Asetilsistein

Ditimbang 20 kapsul secara seksama, keluarkan serbuk kapsul, kemudian ditimbang serbuk setara dengan 200 mg N-

Asetilsistein. Pindahkan pada labu ukur 100 ml kemudian dilarutkan dengan aquadest dan di encerkan sampai tanda. Isinya kemudian disaring menggunakan saring whatman. Pipet 0,5 ml dan pindahkan pada labu ukur 10 ml dan diencerkan sampai tanda menggunakan aquadest, kemudian di lihat absorbansinya pada Spektrofotometri UV VIS (Ratna dkk, 2022).

#### **3.5.2.6 Penentuan kurva baku disolusi**

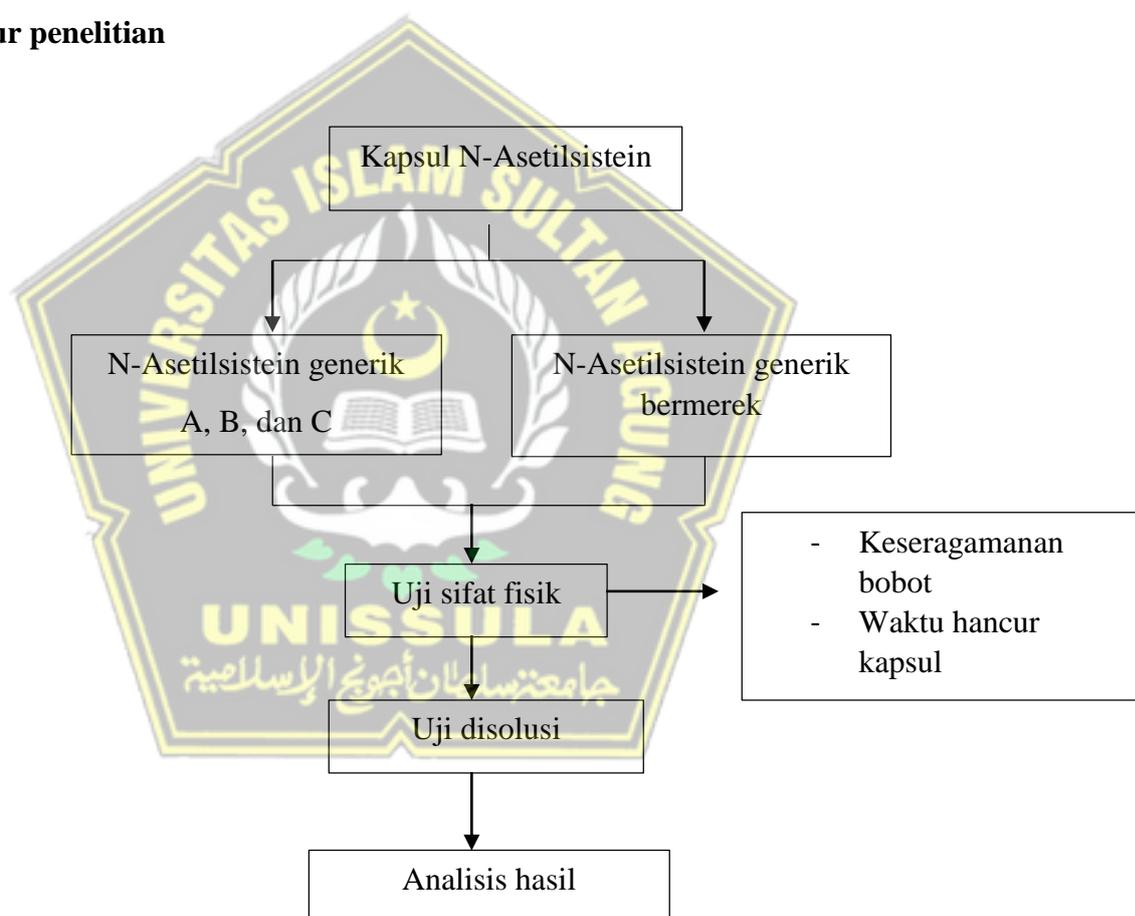
Larutan baku kurva disolusi dibuat dengan cara mengambil 10 ml larutan baku 1 lalu diencerkan dengan HCl 0,1 N hingga 100 ml (100 ppm). Selanjutnya membuat larutan pada konsentrasi 40, 50, 60, 70, dan 80 ppm masing-masing larutan konsentrasi diambil larutan sebanyak 4, 5, 6, 7, dan 8 ml masukkan ke dalam labu ukur 10 ml kemudian encerkan menggunakan HCl 0,1 N tambahkan hingga tanda. Seri konsentrasi kadar diukur dengan menggunakan Spektrofotometri UV pada panjang gelombang N-aetilsistein dengan HCl 0,1 N sebagai blanko. Hasil absorbansi dicatat dan dibuat kurva persamaan regresi linear (Wijaya dkk, 2017).

#### **3.5.2.7 Uji Disolusi**

Satu kapsul dimasukkan dalam satu chamber disolusi total jumlah kapsul yang di gunakan satu kali pengujian 6 kapsul untuk 6 chamber. Uji disolusi dilakukan dengan media disolusi

HCL 0,1 N pH 1,2. Pengambilan sampel pada waktu ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit sebanyak 5 ml. setiap sampel yang diambil diganti dengan media, volume dan suhu yang sama. Kemudian mengamati absorbannya dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimum sebagaimana hasil pada butir 3.5.2.3 (Wijaya dkk, 2017).

### 3.6 Alur penelitian



### 3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.7.1 Tempat

Tempat penelitian yang akan dilaksanakan di Laboratorium Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

### 3.7.2 Waktu

Waktu Penelitian yang akan dilakukan dari bulan Mei sampai dengan bulan Desember 2022 terdapat pada tabel 3.1.

**Tabel 2. 7 Waktu penelitian**

Agenda proses penelitian	Bulan							
	Mei	Jun	Jul	Agt	Sep	Okt	Nov	Des
Penyusunan proposal								
Penelitian								
Pengambilan data dan analisi hasil								
Penyusunan laporan akhir								

### 3.8 Analisis Hasil

Hasil yang di dapatkan dari pemeriksaan fisik terdiri dari keseragaman bobot dan waktu hancur dan dibandingkan dengan persyaratan Farmakope Indonesia Ed IV kemudian dilakukan analisis statistik antar kelompok. Semua data dilakukan Uji normalitas metode *shapiro wilk* kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas *Levene's test*, Jika data terdistribusi normal dan homogen dengan nilai signifikan lebih dari 0.05, analisis dilanjutkan menggunakan metode parametrik *Independent T test*, Jika data tidak terdistribusi normal atau tidak homogen maka analisis dengan menggunakan metode *Kruskal wallis*, kemudian selanjutnya dengan *Mann whitney*.

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1 Hasil Penelitian**

Penelitian dilakukan dalam beberapa bulan dimulai pada bulan November sampai Desember 2022 dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Terpadu Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Penelitian ini bertujuan mengetahui profil disolusi dan sifat fisik sediaan kapsul N-Asetilsistein 200 mg generik dan generik bermerek dengan menggunakan parameter f<sub>2</sub> (faktor kemiripan) dan persyaratan Farmakope Indonesia Edisi VI. Terdapat beberapa tahapan yang dilakukan dalam penelitian ini yaitu :

##### **4.1.1 Uji Sifat Fisik**

Uji sifat fisik merupakan tahapan pertama dilakukan sebelum melakukan uji profil disolusi, uji sifat fisik dilakukan untuk memastikan antara produk uji dan produk pembandingan mempunyai mutu fisik yang sama dan memenuhi standar persyaratan Farmakope Indonesia Edisi IV.

##### **4.1.1.1 Uji Keseragaman bobot**

Produk yang diuji terdiri dari N-asetilsistein generik bermerek (Fluimucil), dan N-Asetilsistein generik yang ditandai dengan notasi A, B dan C. Hasil yang didapatkan dari ke-empat produk tersebut telah memenuhi standar Farmakope Indonesia Edisi IV. Hasil uji keseragaman bobot dapat dilihat pada tabel 4.1 sebagai berikut :

Tabel 4. 1 Hasil Uji Keseragaman bobot

Jenis obat	Rata-rata (mg) ± SD	CV	Persyaratan FI Ed IV		
			7,5%	15%	Ket
Generik bermerek	287,4±4,482	1,55	265,92-309,04	244,36-330,6	Sesuai
Generik A	364,0±10,37	2.84	336,75-391,35	309,45-418,65	Sesuai
Generik B	285,4±6,53	2,29	264,05-306,85	242,64-328,26	Sesuai
Generik C	290,3±7,41	2.55	268,61-312,15	246,83-333,93	Sesuai

Hasil uji keseragaman bobot yang diperoleh dilanjutkan dengan analisis statistik menggunakan SPSS. Analisis statistik yang pertama dilakukan yaitu uji normalitas dengan *Shapiro wilk*. Hasil analisis menunjukkan nilai signifikan generik bermerek .068, generik A .460, generik B .562 dan generik C .741. Hasil analisis menunjukkan data keseragaman bobot keempat sediaan tersebut terdistribusi normal dengan nilai signifikan  $> 0.05$ , Selanjutnya dilanjutkan uji homogenitas *Levenes's test* dengan hasil nilai signifikan .018 menunjukkan data tidak homogen dengan nilai signifikan  $< 0,05$ . Data keseragaman bobot ke-empat sediaan tersebut terdistribusi normal dan tidak homogen maka dilanjutkan dengan uji *kruskal wallis* dan ikuti uji *mann whitney*. Hasil uji *kruskal wallis* menunjukkan keempat sediaan tersebut memiliki bobot yang berbeda dengan nilai signifikan .000. Hasil uji *mann whitney* yang dilakukan antara 2 kelompok dan generik bermerek sebagai kelompok pembanding menunjukkan hasil antara generik bermerek dengan generik A memiliki perbedaan keseragaman

bobot dengan nilai signifikan .000, generik bermerek dengan dengan generik B dan C tidak memiliki perbedaan keseragaman bobot dengan hasil nilai signifikan .369 dan .142.

#### 4.1.1.2 Uji Waktu Hancur

Hasil uji waktu hancur N-Asetilsistein generik bermerek fluimucil dan generik A, B & C memenuhi persyaratan yang terdapat dalam Farmakope Indonesia Edisi IV dengan persyaratan waktu hancur kapsul yang baik < 15 menit (Depkes, 1994). Hasil uji waktu hancur terdapat pada tabel 4.6.

Tabel 4. 2 Hasil uji waktu hancur

Jenis obat	Rata-rata (menit)	SD	CV	Persyaratan <15 menit
Generik Bermerek	2,65	0,05	1,94	Sesuai
Generik A	6,08	0,02	0,44	Sesuai
Generik B	3,06	0,01	0,56	Sesuai
Generik C	3,04	0,01	0,64	Sesuai

Hasil uji waktu hancur dilakukan analisis secara statistik menggunakan SPSS. Data di uji normalitas dengan *shapiro wilk* menunjukkan ke-empat sediaan tersebut memiliki data waktu hancur yang terdistribusi normal dengan nilai signifikan generik bermerek .332, generik A .093, generik B .223 dan generik C .060. Selanjutnya dilanjutkan dengan uji homogenitas *Levenes's test* yang menunjukkan hasil signifikan .024 yang artinya data waktu hancur ke-empat sediaan tersebut tidak homogen dengan nilai signifikan < 0.05. Hasil data uji normalitas terdistribusi normal dan tidak homogen dilanjutkan

dengan uji *Kruskall wallis* dan *Mann whitney*. Hasil uji *kruskal wallis* menunjukkan terdapat perbedaan waktu hancur dengan nilai signifikan .000. Hasil uji *mann whitney* menunjukkan obat generik bermerek dengan generik A memiliki perbedaan waktu hancur dengan nilai signifikan .003 sedangkan generik beremerek dengan generik B dan C tidak memiliki perbedaan waktu hancur dengan nilai signifikan .331 dan .394.

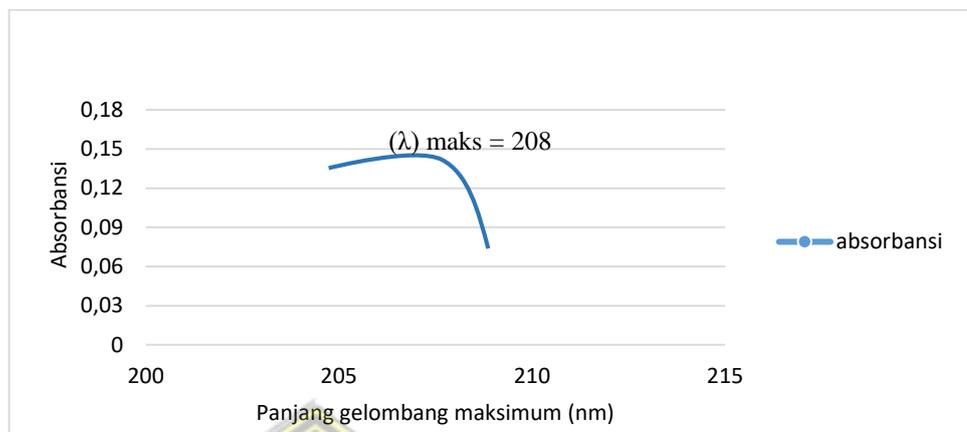
#### **4.1.2 Profil Disolusi**

Profil disolusi merupakan proses menentukan kelarutan suatu zat aktif dari bentuk sediaannya dan merupakan tahapan selanjutnya dari uji mutu fisik. Profil disolusi dilakukan dalam beberapa tahap meliputi penentuan panjang gelombang N-Asetilsistein, penetapan kurva baku, penetapan kadar, penentuan kadar, penentuan kurva baku disolusi dan uji disolusi.

##### **4.1.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan untuk melihat panjang gelombang maksimum dari zat aktif N-asetilsistein murni yang akan digunakan untuk membaca absorbansi tiap sampel yang akan diuji. Hasil panjang gelombang yang didapatkan terdapat pada gambar 4.1.

Gambar 4. 1 Panjang gelombang maksimum



#### 4.1.2.2 Penentuan kurva baku penetapan kadar

Penentuan kurva baku digunakan untuk perhitungan penetapan kadar. Hasil yang di dapatkan terdapat pada tabel 4.11.

Tabel 4. 3 kurva baku penetapan kadar

Konsentrasi	Absorbansi	A	B	R
30	0.5514			
36	0.6514			
42	0.7105	0,13062	0,01414	0,997
48	0.8170			
54	0.8929			

#### 4.1.2.3 Penetapan kadar

Penetapan kadar dilakukan untuk melihat kadar obat sesuai dengan kadar yang ditentukan dalam farmakope indonesia. Hasil penetapan kadar terdapat pada tabel 4.12.

Tabel 4. 4 Hasil penetapan kadar

Jenis obat	Kadar(%)	keterangan
Generik bermerek	95,57	Sesuai
Generik A	96,17	Sesuai
Generik B	95,79	Sesuai
Generik C	95,42	Sesuai

Hasil penetapan kadar sediaan kapsul N-Asetilsistein generik bermerek dan generik A, B dan C menunjukkan hasil yang sesuai dengan persyaratan kadar tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% (Depkes, 2020).

#### 4.1.2.4 Penentuan Kurva baku disolusi

Kurva baku yang didapatkan digunakan untuk perhitungan regresi linier pada absorbansi hasil disolusi. Hasil yang didapatkan terdapat pada tabel 4.13.

Tabel 4. 5 Kurva baku disolusi

Konsentrasi	Absorbansi	A	B	R
40	0.2269			
50	0.3171			
60	0.3658	0,0135	0,00576	0,997
70	0.4260			
80	0.4606			

#### 4.1.2.5 Uji disolusi

Uji disolusi sediaan kapsul N-Asetilsistein generik bermerek dan generik A, B dan C dilakukan sebanyak 3 kali replikasi dengan menggunakan alat *Dissolution tester*. Rata-rata hasil disolusi terdapat pada tabel 4.14.

Tabel 4. 6 Hasil uji disolusi

No	Jenis obat	Rata-rata (% terdisolusi)	Persyaratan USP >85%
1	Generik bermerek	87,10	Sesuai
2	Generik A	85,65	Sesuai
3	Generik B	85,12	Sesuai
4	Generik C	86,22	Sesuai

Hasil rata-rata uji disolusi yang didapatkan menunjukkan obat generik bermerek dan generik A, B dan C memenuhi persyaratan USP yaitu kapsul N-Asetilsistein larut dalam waktu 15 menit tidak kurang dari 85%. Hasil yang diperoleh dilakukan analisis uji normalitas dan uji homogenitas menunjukkan data profil disolusi sediaan kapsul N-Asetilsistein generik bermerek dan generik A, B dan C terdistribusi normal dengan nilai signifikan generik bermerek .669, generik A .405, generik B .464 dan generik C .334 dan hasil uji homogenitas dengan nilai signifikan .999 selanjutnya dilanjutkan dengan uji *Independent T* mendapatkan hasil nilai signifikan  $> 0,05$  yang artinya generik bermerek dengan generik A, B dan C tidak memiliki perbedaan profil disolusi. Hasil profil disolusi yang telah didapatkan dilanjutkan dengan perhitungan faktor kemiripan untuk menentukan antara produk pembanding dan produk uji memiliki kemiripan profil disolusi. Hasil perhitungan faktor kemiripan ( $f_2$ ) terdapat pada tabel 4.18.

**Tabel 4. 7 Hasil faktor kemiripan ( $f_2$ )**

<b>Faktor kemiripan (<math>f_2</math>)</b>	<b>Nilai</b>	<b>keterangan</b>
Generik bermerek & Generik A	67,79	Mirip
Generik bermerek & Generik B	80,05	Mirip
Generik bermerek & Generik C	74,75	Mirip

Hasil perhitungan faktor kemiripan ( $f_2$ ) dengan persyaratan nilai 50-100 menunjukkan produk uji memiliki kemiripan profil disolusidengan produk pembandingnya yaitu generik A, B dan C

memiliki kemiripan profil disolusi dengan generik bermerek dengan nilai  $f_2$  yang memasuki rentang 50-100.

#### 4.2 Pembahasan

Hasil penelitian yang telah dilakukan menggunakan obat N-Asetilsistein generik dan generik bermerek 200 mg meliputi uji sifat fisik dan juga uji disolusi. Uji sifat fisik dilakukan terlebih dahulu berdasarkan aturan BPOM yang tertera dalam persyaratan uji ekivalensi digunakan untuk memastikan antara produk uji dan produk pembanding telah memenuhi persyaratan standar Farmakope Indonesia (BPOM, 2005). Dalam melakukan uji disolusi perlu pastikan bahwa produk uji dan produk pembanding juga memiliki kriteria yang sama baik dari segi dosis, bentuk sediaan dan juga zat aktif yang digunakan dan pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan zat aktif dari produksi batch yang sama, suhu penyimpanan yang sama atau dikendalikan. Kriteria tersebut merupakan persyaratan mutlak yang tertera dalam aturan BPOM tentang uji ekivalensi yang digunakan untuk melihat bioavailabilitas suatu produk obat secara *in vitro* (BPOM, 2005). Bioavailabilitas merupakan pengukuran kecepatan dan jumlah suatu zat aktif dalam mencapai sirkulasi sistemik dan mencapai tempat aksinya (Agus siswanto dkk, 2017).

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk memverifikasi bahwa semua kapsul berada dalam batas standar yang telah di cantumkan dalam Farmakope Indonesia dan mengontrol kualitas dan mutu memiliki kadar zat aktif yang seragam pada penetapan kadar (Juan dkk, 2013). Tabel 4.1 hasil dari uji

keseragaman bobot menunjukkan semua sediaan N-Asetilsistein generik bermerek dan generik A, B dan C memenuhi persyaratan standar Farmakope Indonesia Edisi IV dengan persyaratan tidak lebih dari dua kapsul menyimpang dari bobot kolom A dan tidak satu kapsul pun yang menyimpang dari bobot kolom B (Depkes, 1994). Hasil uji keseragaman bobot yang dilakukan dianalisis statistik menggunakan uji normalitas *shapiro wilk* dan uji homogenitas *Levene's test*. Uji *shapiro wilk* dilakukan untuk data sampel yang  $< 50$  dan uji *shapiro wilk* merupakan analisis statistik yang bertujuan untuk melihat sebaran data sampel secara acak memiliki penyebaran data yang normal (Suardi, 2019) sedangkan uji homogenitas *Levene's test* digunakan bertujuan untuk membuktikan data sampel yang dianalisis memiliki populasi variasi data yang sama atau tidak jauh berbeda keseragamannya (Al ikhlas, 2020). Berdasarkan hasil analisis statistik data uji keseragaman bobot ke-empat sediaan tersebut terdistribusi normal dan tidak homogen, sehingga dilanjutkan dengan analisis non parametrik *Kruskal wallis* dan diikuti dengan uji *Mann whitney*. Uji non parametrik merupakan uji yang dilakukan berdasarkan hasil uji normalitas data tidak terdistribusi normal dan tidak homogen. Uji non parametrik ini memiliki kelebihan berupa nilai probabilitas yang diperoleh pada saat pengujian bersifat lebih pasti dan tidak mempengaruhi distribusi data sebelumnya. Uji *kruskal wallis* merupakan uji pengembangan yang dilakukan karena kondisi beberapa persyaratan data tidak terpenuhi pada analisis parametrik seperti uji homogenitas keseragaman bobot yang didapatkan yaitu tidak homogen, uji *kruskal wallis* menguji lebih dari dua kelompok sampel

yang saling bebas sedangkan *uji mann whitney* adalah uji analisis statistik yang dilakukan dari dua kelompok data sampel yang diteliti (Andi quraisy dkk, 2021). Hasil data uji keseragaman bobot *kruskal wallis* dan *mann whitney* menunjukkan bahwa obat generik A memiliki perbedaan bobot terhadap generik bermerek sedangkan obat generik B dan C tidak memiliki perbedaan bobot terhadap obat generik bermerek dengan nilai signifikan  $> 0,05$ .

Uji sifat fisik waktu hancur dilakukan untuk mengetahui kecepatan yang diperlukan suatu zat aktif untuk hancur dalam saluran pencernaan dan berkorelasi dengan waktu yang dibutuhkan untuk mencapai pelepasan 10%, 50% dan 80% zat aktif dari bentuk sediaannya (Maoqi fu dkk, 2020). Tabel 4.2 hasil uji waktu hancur menunjukkan N-Asetilsistein generik bermerek dan generik A, B dan C memenuhi persyaratan Farmakope Indoneis Edisi IV dengan persyaratan hancur  $< 15$  menit (Depkes, 1994). Hasil analisis statistik uji normalitas dan uji homogenitas uji waktu hancur menunjukkan data terdistribusi normal dan tidak homogen dilanjutkan dengan uji non parameterik *kruskal wallis* dan *mann whitney* yang hasilnya menunjukkan terdapat perbedaan waktu hancur antara generik A terhadap generik bermerek dan tidak terdapat perbedaan waktu hancur antara generik B dan C terhadap generik bermerek dengan nilai signifika  $> 0,05$ .

Hasil perbedaan sifat fisik generik A terhadap generik bermerek juga dapat dilihat berdasarkan penimbangan bobot cangkang kapsul tanpa isi yang dilakukan untuk penetapan kadar kapsul, menunjukkan hasil bobot rata-rata 20 cangkang kapsul generik A memiliki berat cangkang yang lebih besar

dibandingkan dengan generik bermerek. Hasil penimbangan 20 cangkang kapsul generik A menunjukkan berat bobot sebesar 36,1 mg sedangkan generik bermerek sebesar 24,2 mg, generik B sebesar 22,3 mg dan generik C sebesar 23,5 mg. Hasil perbedaan sifat fisik ini bisa saja terjadi dikarenakan setiap pabrik pembuatan obat memiliki ketentuan masing-masing dalam melakukan formulasi suatu sediaan. Perbedaan mutu fisik yang terjadi dapat disebabkan oleh adanya faktor-faktor internal seperti perbedaan formulasi pada setiap pabrik, metode pembuatan, dan faktor peralatan (Deni dkk, 2020). Adapun dijelaskan bahwa setiap perusahaan industri farmasi mempunyai kebijakan masing-masing dalam memproduksi obat namun masih mengikuti standar persyaratan yang telah ditetapkan CPOB, sehingga tiap perusahaan industri farmasi yang memproduksi obat dengan zat aktif yang sama pasti memiliki perbedaan baik dari segi formulasi, cara pembuatan dan lain-lain (Adi dkk, 2019).

Penetapan kadar merupakan parameter yang harus dilakukan untuk menjamin stabilitas suatu sediaan obat selama penyimpanan saat berada di pasaran dan menjamin kualitas dan mutu obat tetap terjaga untuk menghasilkan efek farmakologi yang sesuai (Salman dkk, 2021). Hasil penetapan kadar generik bermerek dan generik A, B dan C kapsul N-Asetilsistein mendapatkan hasil yang sesuai dengan persyaratan USP dengan kadar minimal 95% dan maksimal 105% (Sage M, 2019). Penetapan kadar N-Asetilsistein dilakukan dengan menggunakan alat Spektrofotometri UV-VIS dengan panjang gelombang analisis antara 200-400 nm. N-Asetilsistein dapat dilakukan analisis

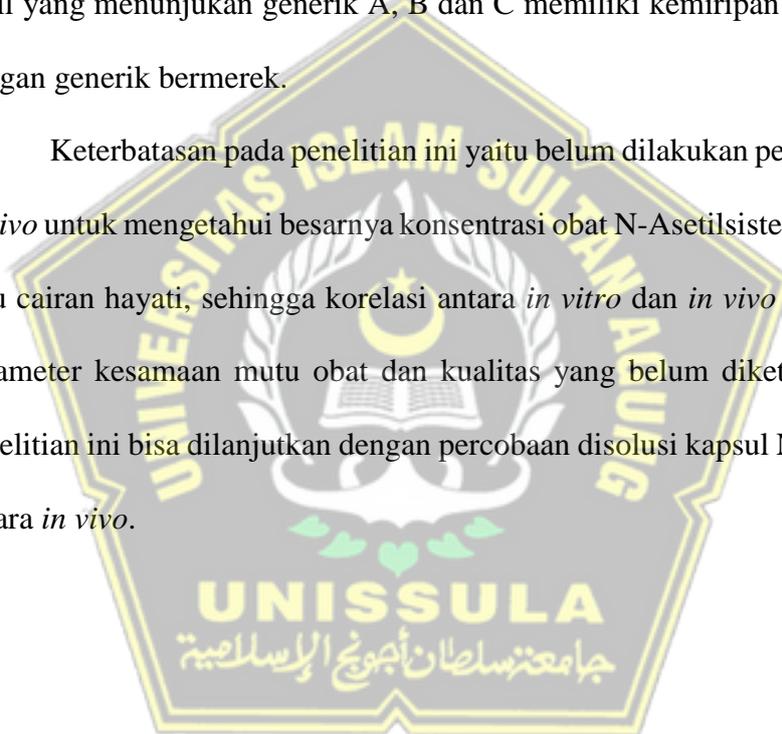
penetapan kadar menggunakan Spektrofotometri UV-VIS karena memiliki gugus kromofor senyawa karbonil C=O sehingga dapat dideteksi serapannya (Shahad, 2022).

Uji disolusi dilakukan bertujuan untuk melihat kelarutan zat aktif obat dari bentuk sediaan. Uji disolusi yang dilakukan menggunakan medium disolusi asam klorida dan diatur pada suhu 37°C untuk menggambarkan suhu tubuh manusia. N-Asetilsistein merupakan obat dari klasifikasi sistem biofarmasetika kelas 1 yang mempunyai tingkat kelarutan dan permeabilitas yang tinggi sehingga di rekomendasikan untuk menggunakan asam klorida pH 1,2 sebagai medium disolusi (karupiah, 2013). Senyawa obat N-Asetilsistein mempunyai susunan polimer yang berstruktur dan sifat yang sangat larut pada pH yang luas mulai dari pH 1-7 (Helian dkk, 2013). Senyawa obat yang bersifat asam akan memiliki jumlah bentuk terionkan lebih banyak pada pH asam dan akan menurun pada pH basa dan kemampuan senyawa obat untuk menembus membran biologis ditentukan oleh bentuk senyawa obat terionkan (Seno dkk, 2021).

Hasil dari uji disolusi yang dilakukan menunjukkan obat generik bermerek dan generik A, B dan C memiliki nilai persen terdisolusi yang sesuai dengan persyaratan yaitu dalam waktu 15 menit obat terdisolusi tidak kurang dari 85%. Hasil analisis statistik profil disolusi dari ke-empat sediaan kapsul N-Asetilsistein tersebut menunjukkan hasil uji normalitas dan uji homogenitas data terdistribusi normal dan homogen kemudian dilanjutkan dengan uji *Independent T test* yang digunakan untuk menguji dua sampel yang tidak

berpasangan dan melihat perbedaan mean atau rata-rata yang bermakna antara 2 kelompok bebas (Andi Quraisy, 2021). Hasil uji yang didapatkan menunjukkan generik A, B dan C tidak memiliki perbedaan profil disolusi dengan generik bermerek, untuk membandingkan antara obat generik A, B dan C memiliki kemiripan profil disolusi dengan generik bermerek maka dilakukan perhitungan faktor kemiripan ( $f_2$ ) dengan persyaratan rentang 50-100 dengan hasil yang menunjukkan generik A, B dan C memiliki kemiripan profil disolusi dengan generik bermerek.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu belum dilakukan pengujian secara *in vivo* untuk mengetahui besarnya konsentrasi obat N-Asetilsistein dalam darah atau cairan hayati, sehingga korelasi antara *in vitro* dan *in vivo* dapat menjadi parameter kesamaan mutu obat dan kualitas yang belum diketahui sehingga penelitian ini bisa dilanjutkan dengan percobaan disolusi kapsul N-Asetilsistein secara *in vivo*.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 4.1 Kesimpulan

Kapsul N-Asetilsistein Generik A memiliki perbedaan sifat fisik dengan kapsul N-Asetilsistein generik bermerek sedangkan kapsul generik B dan C tidak memiliki perbedaan sifat fisik dengan generik bermerek. Profil disolusi generik A, B dan C mirip dengan generik bermerek dengan hasil terdisolusi tidak kurang dari 85% dalam waktu 15 menit dengan nilai parameter faktor kemiripan ( $f_2$ ) memasuki rentang 50-100.

#### 5.2 Saran

Butuh penelitian lebih lanjut sediaan kapsul N-Asetilsistein secara *in vivo* untuk menentukan besarnya konsentrasi obat dalam darah atau cairan biologis sehingga mendapatkan korelasi antara *in vitro* dan *in vivo* dan menjadi parameter dalam kesamaan mutu dan kualitas yang dapat diketahui.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah, D., Anissa, M., & Dewi, N. P. (2019) Gambaran Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Obat Generik di Kecamatan Sepuluh Koto, Nagari Singgalang, Kabupaten Tanah Datar. *Health & Medical Journal*, 1(2), 39–43.
- Adi Nurmesa & Sriwidodo (2019). Tahapan Pembuatan Laporan Product Quality Review Sebagai Evaluasi Mutu Produk Industri Farmasi "X" Di Kota Bekasi. *Jurnal Farmaka*. Vol 17 Nomor 2.
- Agus Siswanto., Achmad Fudholi., Ahmad., Sudiby., (2017). Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. Volume 7 No.2. p-ISSN : 2085-675X e-ISSN : 2354-8770
- Aldini, G., Altomare, A., Baron, G., Vistoli, G., Carini, M., Borsani, L., & Sergio, (2018). N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radical Research*, 52(7), 751–762.
- Al ikhlas (2020). Pengaruh Penerapan Pendekatan Saintifik Terhadap Hasil Belajar Matematika Siswa Kelas VIII SMP Pada Materi Teorema Pythagoras. *Jurnal Informasi Penelitian*. Volume 1 No.7 Desember
- Andi Wijaya., Yunindha Ria., (2015). Pengaruh Intervensi Penyuluhan Obat Generik Dan Obat Bermerek Terhadap Pengetahuan Mahasiswa Universitas Muhammadiyah Purworejo. Vol. 3 No. 2 2018: 13-18.
- Andi Quraisy., Wahyudin., Nur Hasan., (2021). Analisis Kruskal-wallis Terhadap Kemampuan Numerik Siswa. *Journal Of Statistics and Its Application on Teaching and Research*. Volume 3 No.2. ISSN: 2684-7590
- Aysel Kucuk Tunc., (2014). Quantitative Analysis of Paracetamol, Acetylcysteine and Guafenesin in Commercial Cold Medicines by UV-VIS Spectroscopy. *Sop Transactions On Analytical Chemistry*. Volume 1, Number 1, June 2014.
- BPOM, (2005). *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat Dan Makanan Tentang Pedoman Uji Bioekivalensi HK .00.05.3.1818*. RI.
- BPOM, (2014). *Pedoman Uji Disolusi Terbanding dan Tanya Jawab*. Jakarta.
- Benni Iskandar & Iga Susanti, (2019). Uji Sifat Fisik Tablet Salut Enterik Kalium Diklofenak Generik Dan Generik Bermerk Yang Beredar Di Apotek Kecamatan Siak Hulu. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, vol.8 ISSN

- Deni Anggraeni., Anita Lukman., Putri Melati (2020). Studi Komparatif Laju Disolusi Tablet Asam Mefenamat Generik Bermerek yang Beredar di Kota Pekanbaru. *Jurnal Farmasi dan Kesehatan*. Scientia J.Far.Kes Volume 10 No.2 Agustus.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1994). *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Devi anggaraini., Anita lukman., Putri Melati., (2020). Studi Komparatif Laju Disolusi Tablet Asam Mefenamat Generik Bermerek Yang Beredar Di Kota Pekanbaru. *Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*. Vol.10 No.2 E-ISSn : 2502-1834
- Didiek Hardiyanto., Holy Rhema., Greogy hope soegiantoro., (2022). Evaluasi Program GeMa CerMat saat Puncak Pandemi Covid-19 di Indonesia. *Jurnal Manajemen Kesehatan Yayasan RS.Dr.Soetomo*. Volume 8 No.1 april. ISSN 2477-0104
- Een Widyasari, Teuku Nanda. (2020). Assessment Of Physicochemical Properties And Comparison Of The Dissolution Profile Of Amoxicillin Caplets. *Jurnal Ilmiah Farmasi* 16(2) Agustus-Desember 2020, Hal.118-129ISSN: 1693-8666.
- Faisal Yusuf. (2016). Studi Perbandingan Obat Generik Dan Obat Dengan Nama Dagang Akademia Farmasi Arjuna. *Jurnal Farmanesia*, 9/11(2016).
- Firman Gustaman., Linda Herdian., Mega sinta (2019) Pengaruh penambahan cremphor el terhadap peningkatan laju disolusi tablet simvastatin. *Journal of Pharmacopolium*, Volume 2, No. 1, April 2019, 45-52. p-ISSN: 2620-8563; e-ISSN: 2621-1521.
- Giancarlo aldini., Alessandra Altomare E., (2018). N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radical Research* 2018, Vol. 52, No. 7, 751–762 ISSN: 1071-5762 (Print) 1029-2470 (Online) Journal.
- Hardani., Sri idawati., Abdul Rahim., (2022). *Buku Ajar Farmasi fisika*. Penerbit Samudra Biru. Yogyakarta ISBN 978-623-02-1627.
- He lien., Zhan Thianhong., Jin Sun., Xiaohong Liu., Longfa kou., (2013). Enhanced Oral Delivery Of Paclitaxel Using Acetylcysteine Functionalized Chitosan Vitamin E Succinate Nanomicelles Based A Mucus Bioadhesion And Penetration Mechanism. *Journal Molecular Pharmaceutics*.

- Ikatan Apoteker Indonesia. (2018). *ISO Informasi Spesialite Obat Indonesia*, Volume 492015 s/d 2016. Jakarta: PT ISFI Penerbitan.
- Indah Tri Lestari., Andi Asma., Fauziah., Rizki awaluddin., Aulia., 2021. Formulasi dan Karakterisasi Cangkang Kapsul dari Pati Kulit Kentang dan Madu sebagai Plasticizer. *Journal Of Food and Pharmaceutical Science*. Vol 9(3), 503-512
- Iyan Sopyan, (2018). *Kokristalisasi Modifikasi Padatan Farmasi Sebagai Strategi Perbaikan Sifat Fisikokimia Obat*. Yogyakarta ISBN 978-623-02-1523-0.
- Jin, C., C., Zhao, C., Shen, D., Dong, W., Liu, H., & He, Z. (2018) Evaluating Bioequivalence Of Meloxicam Tablets: Is In-Vitro Dissolution Test Overdiscriminating. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 70(2), 250–258.
- Juan G Osorio & Fernando J. Muzzio (2013). Effect Of Powder Flow Properties On Capsule Filling Weight Uniformity. *Drug Developmen and Industrial Pharmacy*. Pages 1464-1475
- Kartika Ningrum, Hening Pratiwi, Ika Kartikaningtias, (2022). Analisis Tingkat Pengetahuan dan Sikap Masyarakat Terhadap Obat Generik di Wilayah Purwokerto Utara. *Jurnal Pharmaceutical Indonesia*. Volume 4 No 1 Juni
- Kinjawadekar Vendang., Boddu., Sudha Rathod., 2016. Absorption correction method for the simultaneous estimation of acetyl-L-Cysteine and ambroxol hydrochloride in bulk and in combined tablet dosage form. *Jurnal pharm Sci*. Vo.8 Issue 5, 191-195.
- Komisi Pemberantasan Korupsi, (2018). Formularium Nasional dan E-Catalogue Obat Sebagai Upaya Pencegahan Korupsi dalam Tata Kelola Obat Jaminan Kesehatan (JKN). *Integritas*. Volume 4 Nomor 2 Desember.
- Lidya shery muis., (2019). Hak Atas Akseibilitas Obat Paten Bagi Masyarakat. Universitas Airlangga. *Journal Pranata* Vol.2, No.1, Februari 2019.
- Lucida Henny., Dachriyanus., Elyunaida. 2017. Uji Disolusi Terbanding Sediaan Padat Gemfibrozil Generik Dan Merk Dagang Yang Beredar Di Indonesia. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi*, Vol. 19 Suplemen.
- Madiana Putri & Yunita Setiawati., (2015). Analysis Levels Of Vitamin C In Fruit Fresh Pineapple (*Ananas Comosus* (L.) Merr) And Fruit Canned Pineapple With Uv-Vis Spectrophotometry Method. *Jurnal Wiyata*, Vol. 2 No. 1 Tahun 2015. P-ISSN 2355-6498 |E-ISSN 2442-6555.

- Maoqi Fu., Jozel., Johannes., (2020) Enteric Hard Capsule for Targeting the Small Intestine : Positive Correlation Between In vitro Disintegration and Dissolution Times. *Journal Biopharmaceutical and Drug Formulation. Pharmaceutics* 12(2).
- Marković, A., Spasić, M., Savić, V., Sunarić, S., & Kostov, M. T. (2020). Spectrophotometric Method In Comparative In Vitro Dissolution Test Of Branded And Generic Ibuprofen Tablets. *Gastroenterologie a Hepatologie*, 38(2), 147–155.
- Morison Forid., Eka., Untari., Fajriarty., (2015). Analisis Tingkat Pengetahuan dan Presepsi Masyarakat Kota Singkawang terhadap Obat Generik. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, Vol.4 No.1, hlm 39-48 ISSN : 2252-6218
- Ni Made Maharaningsih., I ketut Sudirta., Ni putu., (2022). Karakteristik Pasien dan Penggunaan Obat pada Pasien Covid-19 Derajat Sedang Hingga Berat. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*. Volume 2 hal 101-109. ISSN : 2775-3670
- Noorjannah, N., & Noval, N. (2020). Uji Disolusi Terbanding Antara Sediaan Tablet Ramipril Generik Dan Bermerek. *Journal of Pharmaceutical Care and Science*, 1(1), 45–54.
- Nurul Mardiaty, Sampurno, Chairun Wiedyaningsih, (2015). Presepsi Pasien Rawat Jalan Terhadap Kualitas Obat Generik. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. Volume 5 Nomor 3 September. e-ISSN : 2099-8139 p-ISSN : 2443-294
- Reynalda, Sagala Juliana. (2019) Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(1), 84–92.
- Ratnaningsih & Sri Hartati Yuliani, (2022). Penetapan Kadar Racikan Kapsil Yang Mengandung Aminofilin, Ctm Dan Prednison. *Journal Of Health Promotion And Service Management*, Vol.1, No.1 2022.
- Sager, M. (2019). In vivo - und In vitro -Untersuchungen zum Einfluss der Magenentleerung auf das Zerfalls- und Freisetzungsverhalten schnell freisetzender Arzneiformen nach nüchterner Applikation. 107.
- Seno Aulia., Revika., Rival Ferdiansyah., Indriani yuniar., (2021). The Effect Of Cocyrtyl Formation Using Carboxyl Acid Cofomer With Solvent Evaporation And Solvent Drop Grinding Methods On Bioavailability Of Active Substances. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. Vol.12 No 1 E-ISSN : 2715-9949

- Shadad., Hasan., Saad H. Sultan., (2022). Utility Of 2,2' - Bipyridyl Reagent In Spectrophotometric Assay Of Acetylcysteine In Pure Form And In Its Pharmaceutical Preparations. *Journal of Education and Science* (ISSN 1812-125X), Vol: 31, No: 03, 2022 (42-53)
- Suardi (2019). Pengaruh Kepuasan Kerja Terhadap Kinerja Pegawai Pada PT Bank Mandiri, Tbk Kantor Cabang Pontianak. *Journal Bussines Economics and Enterpreunership*. JBEE Volume 1 No. 2
- Suharmiati., Lestari Handayani, Betty, (2019). Analisis Biaya Obat Unit Rawat Jalan pada Rumah Sakit Badan Layanan Umum (BLU)/ Badan Layanan Umum Daerah (BLUD) di Indonesia. *Jurnal Kefarmasian Indonesia* Vol.9 No.2- Agustus 2019:126-139 p-ISSN: 2085-675X e-ISSN: 2354-8770.
- Syuhada., Benazir Evita., Indah Lestari, (2021). Evaluasi Ketaatan Peresepan Berdasarkan Formularium di Apotek Rawat Jalan Rumah Sakit. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*. Vol 20 No. 2 Tahun 2021 P-ISSN : 1412-2804.
- Tenório, M., M. C. D. S., Graciliano, N. G., Moura, F. A., de Oliveira, A. C. M., & Goulart, M. O. F. (2021). N-acetylcysteine (Nac): Impacts on human health. *Antioxidants*, 10(6).
- Thanthirige, P., P., Shanaka, R., Of, A., Contributing, F., Time, T. O., Of, O., Shehzad. (2016). Studi Perbandingan Obat Generik Dan Obat Dengan Nama Dagang. 1(August), 5–10.
- Tati Suhartati. (2017). *Buku Dasar-Dasar Spektrofotometri UV-VIS dan Spektrofotometri Massa Untuk Penentuan Struktur Senyawa Organik*. Penerbit Anugerah Pratama Raharja
- Tuti, S., (2018). Disolusi Terbanding Produk Generik Asetaminofen Produk Generik Berlogo Dan Produk Bermerk. *Acta Pharm Indo*. Universitas Jendral sudirman, e-ISSN : 2621-4520.
- Waqas, M. K., Ali, R., Usman, M., Shahid, M. N., Rasul, A., Khan, B. A., & Murtaza, G. (2020). In vitro comparative dissolution assessment of different brands of co-amoxiclav tablets in Pakistan. *Dissolution Technologies*, 27(4), 1–8.
- Wijaya, W. W., Ratnapuri, P. H., & Fitriana, M. (2017). Uji Disolusi Terbanding Tablet Ofloxacin Berlogo dan Generik Bermerek Terhadap Inovator Dalam Media Dapar HCl pH 4,5. *Jurnal Pharmascience*, 4(1), 25–33.