

KKB

KKZ

615 704

P10



LAPORAN PENELITIAN  
DIK SUPLEMEN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
TAHUN ANGGARAN 1999/2000

## PROFIL DISOLUSI BERBAGAI MACAM TABLET FENILBUTAZON YANG BEREDAR DI PASARAN

Peneliti :

**Dra. UMI ATHIJAH, MS.**  
**Dra. BUDI SUPRPTI, MS.**  
**Dra. YULISTIANI, M.Si.**  
**BAMBANG SUBAKTI Z., S.Si., Apt.**

3000165023141

### LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai oleh : Dana DIK Suplemen Universitas Airlangga  
SK. Rektor : 9171/J03/PG/1999  
Tanggal : 23 September 1999  
Nomor Urut : 16

FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Februari, 2000



## LEMBAGA PENELITIAN

- |  |                                       |  |
|--|---------------------------------------|--|
| 1. Puslit Pembangunan Regional         | 5. Puslit Pengembangan Gizi (5995720) | 9. Puslit Kependudukan dan Pembangunan (5995719) |
| 2. Puslit Obat Tradisional             | 6. Puslit/Studi Wanita (5995722)      | 10. Puslit/ Kesehatan Reproduksi                 |
| 3. Puslit Pengembangan Hukum (5923584) | 7. Puslit Olah Raga                   |  |
| 4. Puslit Lingkungan Hidup (5995718)   | 8. Puslit Bioenergi                   |  |

Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115 Telp. (031) 5995246, 5995248, 5995247 Fax. (031) 5995246  
E-mail : lpunair@rad.net.id - http://www.geocities.com/Athens/Olympus/6223

### IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR HASIL PENELITIAN

1. a. Judul Penelitian	: Profil Disolusi Berbagai Macam Tablet Fenilbutazon Yang Beredar di Pasaran
b. Macam Penelitian	: <input checked="" type="checkbox"/> Fundamental, ( ) Terapan, ( ) Pengembangan
c. Katagori Penelitian	: <input checked="" type="checkbox"/> I ( ) II ( ) III
2. Kepala Proyek Penelitian	
a. Nama Lengkap dan Gelar	: Dra. Umi Athijah, MS.
b. Jenis Kelamin	: Perempuan
c. Pangkat/Golongan dan NIP	: Pembina (Gol. IV/a) 130 937 970
d. Jabatan Sekarang	: Staf Pengajar
e. Fakultas/Puslit/Jurusan	: Farmasi
f. Univ./Inst. /Akademi	: Universitas Airlangga
g. Bidang Ilmu Yang Diteliti	: Biofarmasetika
3. Jumlah Tim Peneliti	: 4 (empat) orang
4. Lokasi Penelitian	: Fakultas Farmasi Unair
5. Kerjasama dengan Instansi Lain	
a. Nama Instansi	: -
b. Alamat	: -
6. Jangka Waktu Penelitian	: 5 (lima) bulan
7. Biaya Yang Diperlukan	: Rp 3.000.000,00
8. Seminar Hasil Penelitian	
a. Dilaksanakan Tanggal	: 6 Juli 2001
b. Hasil Penelitian	: <input type="checkbox"/> Baik Sekali <input checked="" type="checkbox"/> Baik <input type="checkbox"/> Sedang <input type="checkbox"/> Kurang

Surabaya, 6 Juli 2001

Mengetahui/Mengesahkan :  
a.n. Rektor  
Ketua Lembaga Penelitian,



Prof. Dr. H. Sarmanu, M.S.  
NIP. 130 701 125

3000165023141

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

## RINGKASAN

Profil Disolusi Berbagai Macam Tablet Fenilbutazon yang Beredar di Pasaran  
( Umi Athijah, Budi Suprapti, Yulistiani, Bambang Subakti Zulkarnain, 39 halaman)

Perbedaan bahan baku, komposisi/formula, serta fabrikasi suatu produk obat menyebabkan perbedaan pelepasan bahan obat dari sediaan yang pada akhirnya akan berpengaruh pada efikasi atau kemanjuran obat tersebut.

Terdapat dua tahap yang menentukan untuk suatu produk obat oral dalam mencapai sirkulasi sistemik yaitu faktor pelarutan (disolusi) dalam cairan saluran cerna dan absorpsi atau penembusan obat tersebut melalui membran saluran cerna. Pada umumnya obat dengan kelarutan kecil, seperti fenilbutazon, disolusi merupakan tahap penentu dalam proses absorpsi. Tablet fenilbutazon diharapkan memiliki profil disolusi yang optimum sehingga dapat melepaskan dan melarutkan obat dalam jumlah tertentu agar dapat memberikan efek optimal.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui profil disolusi berbagai macam tablet fenilbutazon yang beredar di pasaran dengan menggunakan parameter keseragaman kandungan dan disolusi.

Penelitian dilakukan pada 4 produk tablet fenilbutazon yang beredar yakni produk A, B, C, dan D. Uji keseragaman kandungan dilakukan dalam metanol dan uji disolusi dilakukan dengan menggunakan metode *basket*, media dapar fosfat pH 7,5 sesuai prosedur USP XXIII.

Hasil uji keseragaman kandungan menunjukkan produk A, B, dan D memenuhi persyaratan, sedang produk C mempunyai keseragaman kandungan lebih besar dari persyaratan. Hasil uji disolusi menunjukkan produk A dan D tidak memenuhi persyaratan disolusi sedang produk B dan C memenuhi persyaratan (USP XXIII). Dari harga efisiensi disolusi 60 menit ( $ED_{60}$ ) menunjukkan perbedaan yang bermakna antara keempat produk (ANOVA dan Tuckey HSD  $\alpha = 0,05$ ).

Berdasarkan data keseragaman kandungan dan disolusi tersebut dapat disimpulkan ada perbedaan mutu tablet fenilbutazon yang diteliti. Untuk itu hasil penelitian ini perlu diinformasikan pada instansi yang berwenang dan industri terkait untuk melakukan pengawasan atau peningkatan mutu produk.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat, taufik dan hidayahNya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan. Pada kesempatan ini kami sampaikan terima kasih kepada :

1. Ketua Lembaga Penelitian Unair yang telah menyediakan dana DIK SUPLEMEN-UNAIR periode 1999/2000 untuk melaksanakan penelitian dengan baik.
2. Kepala Laboratorium Dasar Bersama yang telah memberikan fasilitas alat disolusi.
3. Pimpinan Fakultas Farmasi Unair, Kepala Laboratorium Biofarmasetika-Farmakokinetika dan Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Unair yang telah memberikan fasilitas penelitian.
4. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat atas segala kebaikan dan bantuan yang diberikan. Kami berharap semoga penelitian ini memberikan informasi yang bermanfaat.

Surabaya, Juni 2001

Penyusun

## DAFTAR ISI

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN .....	ii
RINGKASAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR/ILUSTRASI .....	ix
DAFTAR LAMPIRAN .....	x
I. PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	2
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	3
2.1. Disolusi .....	3
2.2. Fenilbutazon.....	7
III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN.....	10
3.1. Tujuan Penelitian .....	10
3.2. Kontribusi Penelitian .....	10
IV. METODE PENELITIAN .....	11
4.1. Bahan .....	11
4.2. Alat .....	11
4.3. Sampel .....	11
4.4. Keseragaman Kandungan .....	12
4.4.1. Pembuatan Baku Kerja .....	12
4.4.2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	12
4.4.3. Pembuatan Kurva Baku .....	12
4.4.4. Penetapan Keseragaman Kandungan .....	13
4.5. Uji disolusi .....	13
4.5.1. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 7,5 .....	13

4.5.2.	Pembuatan Larutan Baku Kerja .....	14
4.5.3.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	14
4.5.4.	Pembuatan Kurva Baku .....	14
4.5.5.	Uji Disolusi dengan menggunakan Metode <i>Basket</i> dalam Media Larutan Dapar Fosfat pH 7,5 .....	15
4.5.6.	Data dan Analisis Hasil .....	15
4.6.1.	Keseragaman Kandungan .....	15
4.6.2.	Uji Disolusi .....	15
V.	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	17
5.1.	Keseragaman Kandungan .....	17
5.1.1.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	17
5.1.2.	Pembuatan Kurva Baku .....	17
5.1.3.	Pemeriksaan Keseragaman Kandungan .....	18
5.2.	Uji Disolusi Tablet Fenilbutazon .....	20
5.2.1.	Penentuan Panjang Gelombang Maksimum .....	20
5.2.2.	Pembuatan Kurva Baku .....	20
5.2.3.	Jumlah Fenilbutazon Terlarut dalam Media Disolusi .....	21
5.2.4.	Harga AUC dan ED <sub>60</sub> .....	21
5.2.5.	Analisis Statistik Data ED <sub>60</sub> Tablet Fenilbutazon .....	22
5.3.	Pembahasan .....	29
VI.	KESIMPULAN DAN SARAN .....	32
6.1.	Kesimpulan .....	32
6.2.	Saran .....	32
	DAFTAR PUSTAKA .....	33
	LAMPIRAN .....	34

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Serapan larutan baku kerja fenilbutazon dalam pelarut metanol.....	17
Tabel 5.2. Kandungan tablet fenilbutazon produk A, B, C, D.....	19
Tabel 5.3. Serapan larutan baku kerja fenilbutazon dalam pelarut dapar fosfat pH 7,5.....	20
Tabel 5.4. Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk A .....	23
Tabel 5.5. Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk B .....	24
Tabel 5.6. Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk C .....	25
Tabel 5.7. Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk D .....	26
Tabel 5.8. Harga area bawah kurva (AUC) fenilbutazon terlarut produk A - D .....	27
Tabel 5.9. Harga efisiensi disolusi 60 menit ( $ED_{60}$ ) dari produk fenilbutazon A - D .....	28
Tabel 5.10. Hasil analisis statistik harga area bawah kurva hasil uji disolusi tablet fenilbutazon dengan metode "Anova Completely Randomized Design".....	28
Tabel 5.11. Selisih harga rata-rata $ED_{60}$ antar produk fenilbutazon A - D .....	29



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Proses disolusi dari bentuk sediaan padat .....	4
Gambar 2.2. Model fisikal proses disolusi bentuk sediaan padat .....	4
Gambar 5.1. Kurva baku fenilbutazon dalam pelarut metanol .....	18
Gambar 5.2. Kurva baku fenilbutazon dalam pelarut dapar fosfat pH 7,5 .....	21
Gambar 5.3. Kurva jumlah kumulatif rata-rata fenilbutazon terlarut vs waktu dari produk A, B, C, dan D .....	27

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Panjang Gelombang Maksimum Fenilbutazon pada Konsentrasi 4, 8 dan 12 ppm dalam Pelarut Metanol .....	34
Lampiran 2. Panjang Gelombang Maksimum Fenilbutazon pada Konsentrasi 4, 8 dan 12 ppm dalam Pelarut Dapar Fosfat pH 7,5 .....	35
Lampiran 3. Prinsip Perhitungan Harga Area Bawah Kurva (AUC) Hasil Uji Disolusi.....	36
Lampiran 4. Tabel Koefisien Korelasi .....	37
Lampiran 5. Tabel Distribusi F pada $\alpha = 0,05$ .....	38
Lampiran 6. Tabel harga q pada $\alpha = 0,05$ .....	39

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Bioavailabilitas menyatakan kecepatan dan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu bioavailabilitas suatu obat mempengaruhi daya terapeutik, aktivitas klinik dan toksisitas obat (Shargel 1999).

Pada pemakaian produk tablet per oral, suatu obat untuk sampai dalam sirkulasi sistemik harus melalui tahapan : disintegrasi yang diikuti pelepasan bahan obat dari sediaan, pelarutan (disolusi) obat dalam media "aqueous", absorpsi bahan obat melalui membran sel. Untuk obat dengan kelarutan kecil disolusi obat dari sediaan merupakan tahap penentu terjadinya absorpsi (Shargel 1999)

Untuk obat yang sukar larut, umumnya laju disolusi merupakan tahap yang paling lambat dan penentu kecepatan absorpsi obat. Sedangkan untuk obat-obat yang mudah larut dalam air, seringkali kesanggupan untuk menembus membran merupakan tahap paling lambat. Fenilbutazon praktis tidak larut dalam air sehingga uji disolusi tablet merupakan hal yang mutlak diperlukan untuk memperkirakan absorpsi obat dalam tubuh/efisiensi absorpsi.

Fenilbutazon adalah obat anti-inflamasi non steroid yang diperkenalkan setelah aspirin. Sejak tahun 1949 obat ini digunakan secara luas untuk mengobati penyakit pirai akut, artritis reumatoid, dan gangguan sendi lainnya seperti spondilitis ankilosa dan osteoarthritis (Arini dkk 1995). Disamping mempunyai kelarutan dalam air yang kecil, dilaporkan fenilbutazon mempunyai beberapa

bentuk polimorf, sehingga penggunaan bahan baku fenilbutazon yang berbeda akan memberikan perbedaan sifat fisik, dalam hal ini kelarutan dan kecepatan disolusi yang tidak sama (Syed Laik Ali 1982, Matshuda 1980, Tuladhar MD 1983). Oleh karena itu untuk dapat memberikan efektivitas, maka produk fenilbutazon harus mampu melepaskan, melarutkan fenilbutazon dalam jumlah tertentu sehingga memberikan efek yang optimal.

Di pasaran terdapat 7 produk fenilbutazon yang diproduksi oleh industri farmasi yang berbeda (ISO 1998). Tablet yang beredar tersebut diperkirakan dapat memberikan mutu dalam hal ini profil disolusi yang tidak sama oleh karena perbedaan bahan baku, formula, metode fabrikasi yang digunakan. Sehingga pada penelitian ini ingin diketahui disolusi dari beberapa tablet fenilbutazon yang beredar di pasaran.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Dari uraian di atas diketahui bahwa fenilbutazon praktis tidak larut dalam air serta mempunyai beberapa bentuk polimorf sehingga disolusi merupakan penentu bagi absorpsi. Beragamnya bahan baku fenilbutazon dan formulasi yang digunakan memungkinkan terjadinya perbedaan laju disolusi dan laju absorpsinya, sehingga perlu adanya penelitian bagaimanakah laju disolusi berbagai macam tablet fenilbutazon yang beredar di pasaran.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

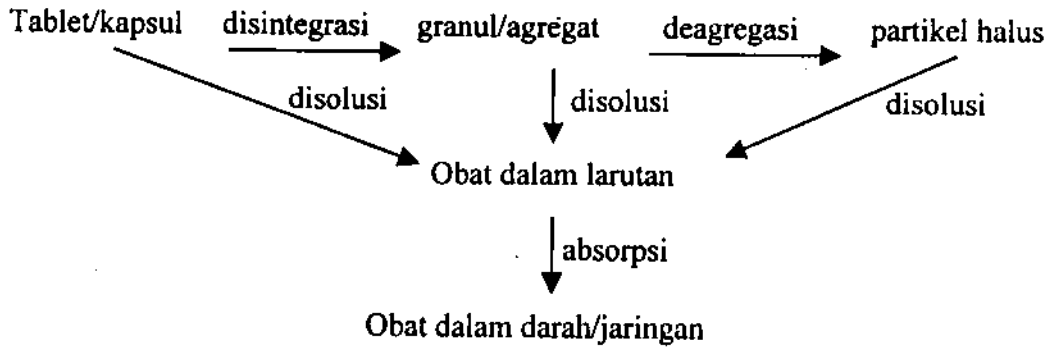
#### 2.1. Disolusi

Studi disolusi obat *in vitro* berguna untuk memantau stabilitas produk obat, sebagai pengendali proses pembuatan dan memberikan prediksi yang berharga keberadaan obat dalam tubuh. Oleh karena itu uji disolusi merupakan salah satu uji penting dalam pengendalian mutu sediaan obat. Uji disolusi menjadi bagian dalam prosedur pengendalian mutu standard untuk produk obat. Sebagai contoh, USP XXIII telah memisahkan dan membedakan persyaratan uji disolusi dua kapsul fenitoin Na yang mempunyai mekanisme pelepasan berbeda (Shargel 1999).

Disolusi adalah proses melarutnya zat padat dalam suatu pelarut. Sedangkan laju disolusi adalah jumlah zat aktif (obat) yang larut per unit waktu di bawah kondisi standard tertentu. Disolusi zat aktif dari bentuk sediaan padat ditentukan oleh sifat fisikokimia zat aktif murni dan eksipien, proses pembasahan bentuk sediaan, penetrasi ke media disolusi, disintegrasi, dan deagregasi sebelum obat diabsorpsi ke dalam tubuh (Banakar 1992, Martin 1993).

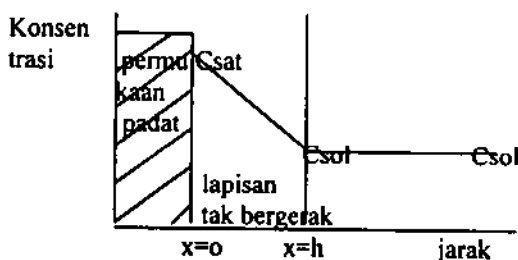
Pada Gambar 2.1 Wagner memberikan ilustrasi proses disolusi dari sediaan padat. Dari skema terlihat bahwa disolusi merupakan tahap penentu laju sebelum zat aktif berada dalam tubuh. Untuk obat yang mudah larut dalam air, disolusi cenderung lebih cepat dan sebagai tahap penentu laju adalah absorpsi melalui membran saluran cerna. Sebaliknya untuk obat yang sukar larut dalam

air tahap penentu laju adalah disintegrasi sediaan padat dan disolusi zat aktif (Banakar 1992, Shargel 1993).



Gambar 2.1. Proses disolusi dari bentuk sediaan padat

Disolusi merupakan proses transfer massa sebagai akibat pelepasan dan pemindahan molekul terlarut pada permukaan padat. Bila partikel dicelupkan dalam suatu cairan, partikel akan mulai melarut dan dikelilingi oleh film tak bergerak dari pelarut yang tebalnya  $h$  dan akan bergantung pada kondisi pengadukan,  $h$  akan semakin tipis dengan pengadukan yang semakin kuat. Dengan bertambahnya jarak dari permukaan konsentrasi zat terlarut semakin menurun sehingga menimbulkan gradien konsentrasi sepanjang lapisan yang setara dengan  $(C_{sat}-C_{sol})$ . Bila digambarkan model fisik proses disolusi bentuk sediaan padat adalah sebagai berikut :



Gambar 2.2. Model fisik proses disolusi bentuk sediaan padat

Berdasarkan hukum difusi Fick dan model pada Gambar 2.2. Noyes-Whitney membuat rumus laju disolusi :

$$dC/dt = DS/Vh (C_{sat}-C_{sol})$$

$dC/dt$  adalah laju disolusi,  $D$  koefisien difusi,  $S$  luas permukaan zat padat,  $V$  volume media disolusi,  $h$  tebal lapisan difusi,  $C_{sat}$  konsentrasi jenuh zat terlarut dan  $C_{sol}$  konsentrasi zat terlarut pada waktu tertentu. Dari rumus di atas tampak bahwa laju disolusi dipengaruhi oleh luas permukaan zat padat, koefisien difusi, tebal lapisan difusi, volume media disolusi serta gradien konsentrasi. Pada keadaan kesetimbangan pemindahan/transfer massa dari permukaan zat terlarut merupakan perbandingan koefisien difusi dan tebal lapisan difusi. Sehingga dapat dinyatakan bahwa disolusi merupakan kesetimbangan partikel terlarut yang meninggalkan dan memasuki permukaan bergantung pada konsentrasi zat terlarut sekitar permukaan yang melarut (Banakar 1992, Martin 1993).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari sediaan padat meliputi : faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif (polimorfisme, keadaan kristal, ukuran partikel, dll); faktor yang mempengaruhi proses pembuatan dan faktor teknologi (pelarutan, pencampuran, metode granulasi, dll); faktor formulasi (jenis eksipien yang digunakan, misalnya disintegran, pengikat, pelincir, surfaktan, dll) (Banakar 1992).

Uji disolusi *in vitro* menentukan laju dan keberadaan disolusi obat dalam media yang mengandung air dengan adanya satu atau lebih eksipien dalam produk obat. Masalah keberadaan obat dalam tubuh (bioavailabilitas) mungkin tidak tercakup dalam media disolusi yang digunakan, namun pemilihan metode disolusi yang sesuai (rancangan alat, ukuran dan bentuk labu disolusi, volume

dan komposisi media disolusi, temperatur, kecepatan pengadukan, dll) dapat mengungkapkan masalah yang berbeda untuk masing-masing formulasi obat (Shargel 1999). Salah satu parameter penting dalam evaluasi disolusi in vitro adalah efisiensi disolusi (ED), yaitu luas daerah bawah kurva disolusi sampai waktu tertentu  $t$  yang dinyatakan sebagai prosentase terhadap luas daerah segi empat yang digambarkan dengan disolusi 100% pada waktu sama dengan rumus sebagai berikut:

$$ED (\%) = \int_0^t y \, dt / y_{100} t \times 100$$

$$\int_0^t y \, dt = (t_n - t_{n-1}) \left( \frac{C_n + C_{n-1}}{2} \right)$$

$C_n$  adalah konsentrasi obat (%) yang terlarut pada waktu  $t_n$ . Dengan demikian perbedaan ED dapat digunakan untuk memprediksi mutu suatu produk obat. (Banakar 1992, Ritzchell 1992).

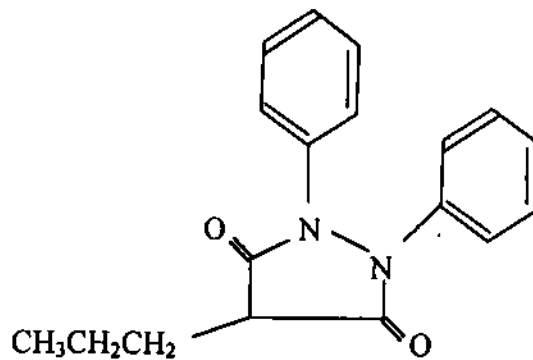
Pada dekade terakhir ini, perhatian utama industri dan FDA di Amerika adalah mengenai SUPAC ("Scale-up & Post-Approval Changes), yaitu beberapa perubahan dalam suatu produk obat setelah diizinkan pemasarannya. Bila industri farmasi membuat beberapa perubahan dalam formulasi (misalnya bahan baku obat dan eksipien), "scale-up" formulasi untuk memperbesar ukuran batch, dan melakukan perubahan: proses, peralatan, tempat pembuatan dan pengemasan, maka perubahan-perubahan ini dapat mempengaruhi identitas, kekuatan, kemurnian, mutu, keamanan dan kemanjuran produk obat yang telah diizinkan. Oleh karena itu FDA memberikan pedoman untuk melakukan beberapa uji meliputi: kimia, pembuatan dan pengendalian untuk masing-masing



tingkat perubahan; serta uji disolusi in vitro dan uji bioekivalensi sesuai dengan tingkat perubahannya sehingga mutu dan "performance" produk obat tetap terjamin. Oleh karena itu uji disolusi merupakan uji penting dalam pengendalian mutu suatu produk. (Shargel 1999).

## 2.2. Fenilbutazon

Fenilbutazon merupakan derivat pirazolon yang mempunyai berbagai polimorf, praktis tidak larut dalam air, serbuk kristal halus putih, tidak berbau dan pahit. Struktur kimia fenilbutasone sebagai berikut :



Rumus molekul :  $C_{19}H_{20}N_2O_2$

Nama kimia : 3,5 – diokso – 1,2 – difenil – 4 – butilpirazolidin

Berat molekul : 308,37

Kelarutan : praktis tidak larut dalam air, larut dalam 28 bagian alkohol, 1,25 bagian kloroform, 15 bagian eter, larut dalam alkali hidroksida, larut bebas dalam aseton.

Dalam dapar fosfat pH 7,5 terdapat lima polimorf fenilbutazon yaitu : polimorf A mempunyai kelarutan 480 mg/100ml, polimorf B 510 mg/100ml, polimorf C 490 mg/100ml, polimorf D 515 mg/100ml, dan polimorf E dengan

kelarutan 535 mg/100ml. Menurut Matsunaga, et al. (1976) ditemukan tiga macam polimorf yaitu I, II, III; Muller (1973) menemukan empat polimorf :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ; Ibrahim, et al. (1978) dengan menggunakan pelarut yang berbeda pada proses kristalisasi diperoleh empat macam polimorf yaitu : I, II, III, IV; sedangkan Matsuda, et al. (1980) dengan menggunakan metode *sprayed drying* menghasilkan berbagai macam polimorf (Syed Laik Ali 1982, Matsuda 1980, Tuladhar MD 1983, Martindale 30<sup>th</sup> edition 1993 ).

Fenilbutazon sangat efektif untuk artritis pirai. Untuk serangan artritis pirai akut cukup diberi fenilbutazon selama 5 – 7 hari, hal ini masih dalam batas waktu yang aman. Pada pemakaian jangka waktu lama (lebih dari 7 hari) akan menimbulkan keracunan sumsum tulang yang berakibat agranulositosis, trombositopenia atau anemia aplastik. Efek lain pemakaian jangka lama dapat menghambat reabsorpsi yodium oleh kelenjar tiroid yang dapat menimbulkan hipotiroidism dan struma, juga menyebabkan pengendapan di kornea dan menimbulkan kelainan pada makula dan retina yang ditandai dengan penglihatan kabur.

Fenilbutazon memperlihatkan efek urikosurik ringan dengan menghambat reabsorpsi asam urat melalui tubuli. Dosis kecil mengurangi sekresi asam urat oleh tubuli.

Fenilbutazon diabsorpsi dengan cepat dan sempurna pada pemberian per oral. Kadar tertinggi dalam darah dicapai dalam waktu 2 jam. Dalam dosis terapi, 98% fenilbutazon terikat pada protein plasma, bila kadar lebih tinggi pengikatan dengan plasma mungkin hanya 90%. Waktu paruh fenilbutazon 50 – 65 jam. Biotransformasi fenilbutazon oleh mikrosom hati menghasilkan

oksifenbutazon dan  $\gamma$  - hidroksi - fenilbutazon. Fenilbutazon diekskresi melalui ginjal secara lambat, karena ikatannya dengan protein plasma membatasi filtrasi glomerulus. Selain itu pKa obat ini relatif tinggi sehingga zat-zat tersebut lebih banyak direabsorpsi ditubuli distal. Hanya kira-kira 4% fenilbutazon diekskresi dalam bentuk asal (Arini S dkk 1995, John Darmawan 1992).

## **BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN**

### **3.1. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil disolusi berbagai macam tablet fenilbutazon yang beredar di pasaran.

### **3.2. Kontribusi Penelitian**

Memberikan informasi mutu sediaan fenilbutazon yang beredar di pasaran melalui instansi terkait seperti BPOM dan industri farmasi serta diharapkan dengan penelitian ini dapat menjamin hubungan yang harmonis antara perguruan tinggi dengan instansi yang berwenang terhadap pengawasan mutu sediaan obat.

## **BAB IV METODE PENELITIAN**

### **4.1. Bahan**

- Serbuk fenilbutazon murni (Sam Wo Pharmchem Limited Co)
- Produk tablet fenilbutazon 200 mg yang beredar (empat macam)
- Kalium dihidrogenfosfat, p.a (E.Merck)
- Natrium hidroksida, p.a (E.Merck)
- Metanol p.a.
- Aquadest

### **4.2. Alat**

- Alat uji disolusi dengan metode “basket” (Hanson Research Dissolution Tester tipe DT)
- Double beam spectrophotometer uv-vis type HP 8452 A – (Diode Array)
- pH meter Beckman 05721
- neraca analitik merk Shimadzu (Direct reading micro balance) type LM-20
- filter holder diameter 13 mm
- kertas saring whatman diameter 13 mm, ukuran pori 0,45  $\mu$ m
- alat-alat gelas

### **4.3. Sampel**

Pada penelitian ini diuji empat produk fenilbutazon, yang beredar di pasaran (satu produk PMDN dan tiga produk generik) yang diberi kode A, B, C, dan D.

#### **4.4. Keseragaman Kandungan**

##### *4.4.1. Pembuatan Larutan Baku Kerja fenilbutazon*

Ditimbang teliti 100,0 mg serbuk fenilbutazon murni, kemudian dilarutkan dan ditambah metanol sampai tepat 250,0 ml. Diperoleh larutan baku induk fenilbutazon 400 ppm. Dari larutan baku induk, dibuat larutan baku kerja dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 ppm dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan metanol.

##### *4.4.2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum*

Penentuan panjang gelombang maksimum fenilbutazon pada spektrofotometer dilakukan dengan mengamati nilai serapan dari larutan baku kerja pada panjang gelombang antara 200 nm sampai dengan 350 nm. Dari hasil pengamatan tersebut ditentukan panjang gelombang maksimum.

##### *4.4.3. Pembuatan Kurva baku*

Setiap larutan baku kerja diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva hubungan antara nilai serapan terhadap konsentrasi larutan baku dan ditentukan persamaan garisnya. Persamaan garis dari kurva baku ini selanjutnya digunakan untuk menghitung kadar fenilbutazon sampel.



#### 4.4.4. Penetapan Keseragaman Kandungan

Dari sampel masing-masing produk diambil sepuluh tablet, kemudian ditetapkan kadar tablet satu persatu sebagai berikut:

Satu tablet diserbukkan, ditambah 10 ml metanol, dikocok lebih kurang 10 menit, kemudian ditambahkan metanol sampai 25,0 ml. Dari larutan ini diambil 5 ml untuk dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit. Supernatan hasil sentrifugasi diambil 1 ml kemudian diencerkan sampai 50 ml dengan metanol. Dari larutan ini diambil 5 ml dan dilarutkan sampai 100,0 ml dengan metanol. Setelah itu larutan diukur serapan pada panjang gelombang maksimum kemudian dihitung mg dari fenilbutazon. Persyaratan keragaman kandungan dipenuhi jika jumlah fenilbutazon dalam setiap tablet dari sepuluh tablet tersebut terletak antara 93,0% hingga 107,0% dari yang tertera pada etiket (USP XXIII).

#### 4.5. Uji Disolusi

##### 4.5.1. Pembuatan Cairan Usus Buatan Tanpa Pankreatin (Larutan Dapar Fosfat pH 7,5)

Cairan usus buatan dibuat dengan cara :

Ditimbang teliti 6,8 gram kalium dihidrogenfosfat anhidrat, ditambah 190 ml natrium hidroksida 0,2 N dan aquadest sampai 1 liter. Kemudian larutan disesuaikan pada pH lebih kurang 7,5

#### 4.5.2. *Pembuatan larutan baku Kerja fenilbutazon*

Ditimbang teliti 125 mg serbuk fenilbutazon murni, kemudian ditambah NaOH 0,2 N sampai larut dan larutan dapar fosfat pH 7,5 ditambahkan sampai tepat 250 ml. Diperoleh larutan baku induk fenilbutazon 500 ppm. Dari larutan baku induk dibuat larutan baku kerja dengan konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10, 12 dan 20 ppm dengan cara mengencerkan larutan baku induk dengan larutan dapar fosfat pH 7,5.

#### 4.5.3. *Penentuan Panjang Gelombang Maksimum*

Penentuan panjang gelombang maksimum fenilbutazon pada spektrofotometer dilakukan dengan mengamati nilai serapan dari larutan baku kerja pada panjang gelombang antara 200 nm sampai dengan 350 nm. Dari hasil pengamatan tersebut ditentukan panjang gelombang maksimum.

#### 4.5.4. *Pembuatan Kurva Baku*

Setiap larutan baku kerja diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kemudian dibuat kurva hubungan antara nilai serapan terhadap konsentrasi larutan baku dan ditentukan persamaan garisnya. Persamaan garis dari kurva baku ini selanjutnya digunakan untuk menghitung kadar fenilbutazon sampel.



#### 4.5.5. Uji Disolusi Tablet Fenilbutazon dengan Menggunakan Alat "Basket" dalam Media Larutan Dapar fosfat pH 7,5 (USP XXIII)

Larutan dapar fosfat pH 7,5 diisikan ke dalam bejana sebanyak 900 ml dan suhu diatur pada  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Tablet fenilbutazon dimasukkan dalam basket, kemudian basket dimasukkan ke dalam bejana dengan jarak antara basket dengan dasar bejana  $25 \pm 2,0$  mm. Kecepatan putaran diatur 100 rpm. Cuplikan/sampel diambil pada waktu 5, 10, 20, 30, 45, 60 menit setelah tablet dimasukkan, masing-masing sebanyak 5,0 ml. Pada setiap pengambilan, volume media yang diambil diganti dengan larutan dapar fosfat pH 7,5. Cuplikan/sampel diukur pada panjang gelombang maksimum, data serapan dimasukkan dalam persamaan kurva baku sehingga diperoleh konsentrasi fenilbutazon yang terlarut seriap interval waktu. Uji disolusi dilakukan pada setiap produk dengan replikasi sebanyak tiga kali.

### 4.6. Data dan Analisisnya

#### 4.6.1. Keseragaman Kandungan

Dari tahapan kerja 4.4.4. akan diperoleh data keseragaman kandungan yang meliputi harga rata-rata dan koefisien variasinya serta akan diketahui apakah memenuhi persyaratan keseragaman kandungan untuk tablet fenilbutazon yakni antara 93,0% hingga 107,0% dari yang tertera pada etiket.

#### 4.6.2. Uji Disolusi

Dari uji disolusi akan diperoleh data sebagai berikut :

##### a. Jumlah fenilbutazon terlarut pada waktu tertentu

Pada perhitungan kadar fenilbutazon terlarut tiap waktu digunakan persamaan Wurster sebagai koreksi untuk pengambilan sample sebelumnya (Wurster 1965). Persamaan Wurster adalah sebagai berikut :

$$C_n = C_n' + \frac{a}{b} \cdot \sum_{s=1}^{n-1} C_s$$

$C_n$  adalah kadar sebenarnya setelah dikoreksi,  $C_n'$  kadar hasil perhitungan nilai serapan cuplikan,  $C_s$  kadar terbaca dari sample sebelumnya,  $a$  volume sample yang diambil dan  $b$  volume media disolusi.

b. Efisiensi disolusi

Efisiensi disolusi diperoleh dari perbandingan luas bawah kurva disolusi terhadap luas segiempat 100% terlarut pada waktu tertentu (Banakar, 1992)

c. Analisis Statistik

Analisis statistik terhadap harga  $ED_{60}$  dilakukan dengan metode Anova Completely Randomized Design (Anova CRD) dengan  $\alpha = 0,05$  (Daniel 1983). Bila hasil uji menunjukkan ada perbedaan yang bermakna analisis dilanjutkan dengan uji Tuckey's HSD untuk mengetahui adanya perbedaan antar produk.

## BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

### 5.1. Keseragaman Kandungan

#### 5.1.1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Fenilbutazon dalam metanol

Panjang gelombang maksimum fenilbutazon dalam metanol diperoleh 266 nm ( Lampiran 1 ).

#### 5.1.2. Pembuatan Kurva Baku

Hasil serapan dan kurva baku larutan baku kerja fenilbutazon dalam metanol ditunjukkan pada Tabel 5.1. dan Gambar 5.1.

Tabel 5.1. Serapan larutan baku kerja fenilbutazon dalam metanol

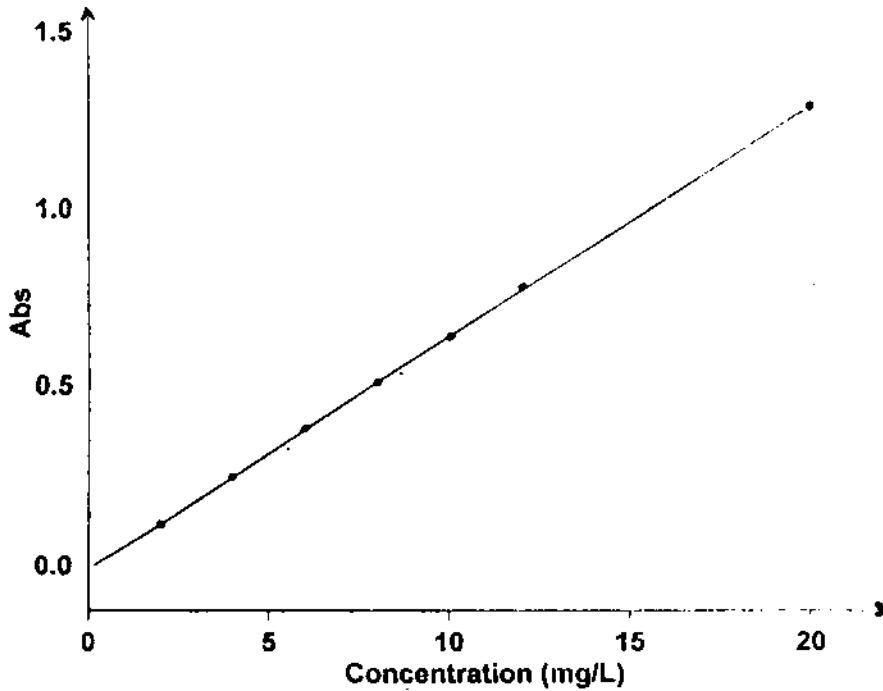
No	Kadar (ppm) [X]	Serapan [Y]
1	2,0	0,1039
2	4,0	0,2234
3	6,0	0,3419
4	8,0	0,4778
5	10,0	0,5947
6	12,0	0,7493
7	16,0	0,979

Persamaan regresi yang diperoleh adalah

$$Y = Bx + A$$

$$Y = 0,0633 X - 0,02878$$

$$r_{hitung} = 0,99896 \quad (r_{tabel} = 0,754; db = 5; \alpha = 0,05)$$



Gambar 5.1. Kurva baku fenilbutazon dalam methanol.

### 5.1.3. Pemeriksaan Keseragaman Kandungan Tablet Fenilbutazon

Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan tablet fenilbutazon produk A, B, C, D, serta harga rata-rata dan koefisien variasinya dapat dilihat pada Tabel 5.2.

Tabel 5.2. Kandungan tablet fenilbutazon (mg) dalam produk A, B, C, D

Replikasi	Kandungan Fenilbutazon dalam tablet (mg)			
	Produk A	Produk B	Produk C	Produk D
1	207,5	202,5	207,5	217,5
2	205	197,5	222,5	202,5
3	202,5	207,5	232,5	210
4	207,5	207,5	222,5	205
5	202,5	210	227,5	205
6	207,5	212,5	222,5	207,5
7	215	215	222,5	210
8	210	210	217,5	207,5
9	215	207,5	215	210
10	215	215	215	207,5
	$\bar{X} = 208,75$ SD = 4,90 CV = 2,35 %	$\bar{X} = 208,5$ SD = 5,43 CV = 2,60 %	$\bar{X} = 220,5$ SD = 7,05 CV = 3,20 %	$\bar{X} = 208,25$ SD = 4,09 CV = 1,97 %

Persyaratan USP XXIII kandungan fenilbutazon dalam tablet :

93,0% – 107,0 % (186 mg – 214 mg)

## 5.2. Uji Disolusi Tablet Fenilbutazon

### 5.2.1. Penentuan panjang Gelombang Maksimum Fenilbutazon dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,5

Panjang gelombang maksimum fenilbutazon dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 diperoleh 258 nm (lampiran 2)

### 5.2.2. Larutan Kurva Baku

Hasil serapan dan kurva baku larutan baku kerja fenilbutazon dalam larutan dapar fosfat pH 7,5 ditunjukkan pada Tabel 5.3. dan Gambar 5.2.

Tabel 5.3. Serapan larutan baku kerja fenilbutazon dalam pelarut dapar fosfat pH 7,5.

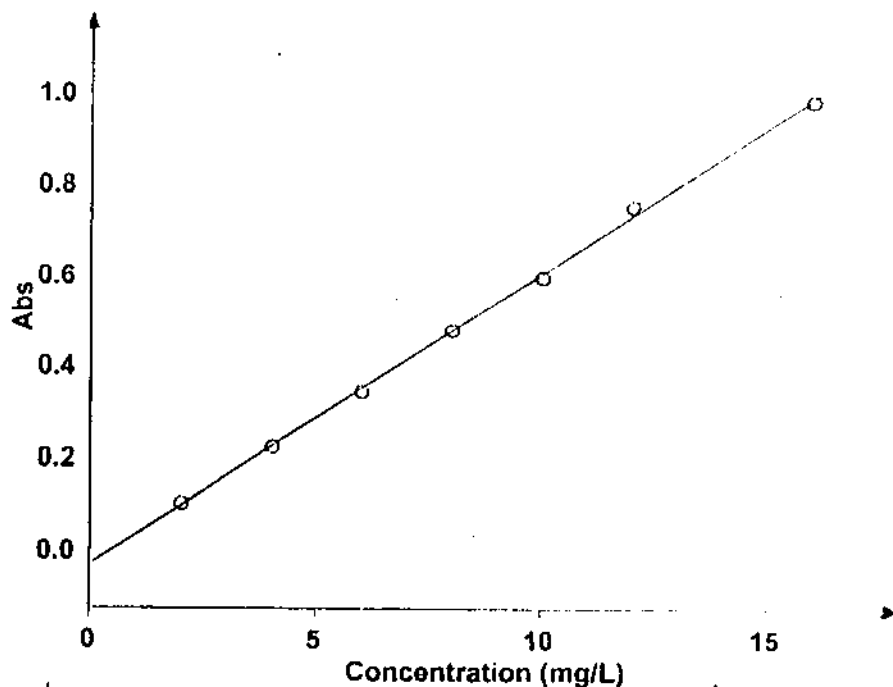
No	Kadar (ppm) [X]	Serapan [Y]
1	2,0	0,1222
2	4,0	0,2503
3	6,0	0,3803
4	8,0	0,5084
5	10,0	0,6347
6	12,0	0,7757
7	20,0	1,2847

Persamaan regresi yang diperoleh adalah

$$Y = Bx + A$$

$$Y = 0,06471 X - 0,00795$$

$$r_{hitung} = 0,99992 \quad (r_{tabel} = 0,754; db = 5; \alpha = 0,05)$$



Gambar 5.2. Kurva baku fenilbutazon dalam larutan dapar fosfat pH 7,5

### 5.2.3. Jumlah dan Prosentase Fenilbutazon yang terlarut dalam Media Disolusi

Jumlah dan prosentase fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk A, B, C, D, ditunjukkan pada Tabel 5.4 - 7 . Kurva jumlah rata-rata fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk A, B, C, D, ditunjukkan pada Gambar 5.3.

### 5.2.4. Harga Area Bawah Kurva (AUC) dan Efisiensi Disolusi (ED<sub>60</sub>)

Harga area bawah kurva (AUC) dan efisiensi disolusi (ED<sub>60</sub>) berturut-turut ditunjukkan pada Tabel 5.8 dan 5.9. Prinsip perhitungan AUC dapat dilihat pada Lampiran 3.

### 5.2.6. Analisis Statistik Data $ED_{60}$ Uji Disolusi Tablet Fenilbutazon

Analisis statistik harga efisiensi disolusi 60 menit hasil uji disolusi tablet fenilbutazon produk A, B, C, D dengan metode "Anova Completely Randomized Design ditunjukkan dalam Tabel 5.10. Harga F hitung lebih besar dari harga F tabel yakni 2,54 ( db : 5, 30;  $\alpha = 0,05$ ) berarti ada perbedaan hasil yang bermakna antar produk. Oleh karena hasil analisis Anova menunjukkan ada perbedaan hasil maka analisis statistik dilanjutkan dengan uji Tuckey' HSD untuk mengetahui adakah perbedaan antar produk. Selisih harga rata-rata  $ED_{60}$  dari masing masing produk terdapat pada Tabel 5.11



Tabel 5.4. Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk A

Waktu (menit)	Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi (mg)			Mean	KV
	1	2	3		
5	0,81	0,09	-	0,3	147,79
10	0,45	-	-	0,15	173,20
20	0,27	0,09	-	0,12	114,56
30	0,36	0,18	-	0,18	100
45	0,99	0,72	0,45	0,72	37,5
60	1,8	1,62	1,53	1,65	8,33

Ket: 1, 2, 3 = replikasi

Tabel 5.5. Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk B

Waktu (menit)	Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi (mg)			Mean	KV
	1	2	3		
5	-	60,3	45,45	35,25	89,13
10	-	103,5	101,7	68,4	86,61
20	143,1	139,5	141,3	141,3	1,27
30	160,2	152,1	154,8	155,7	2,65
45	174,6	163,8	167,4	168,6	3,26
60	179,1	168,3	171,9	173,1	3,18

Ket: 1, 2, 3 = replikasi

Tabel 5.6. Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk C

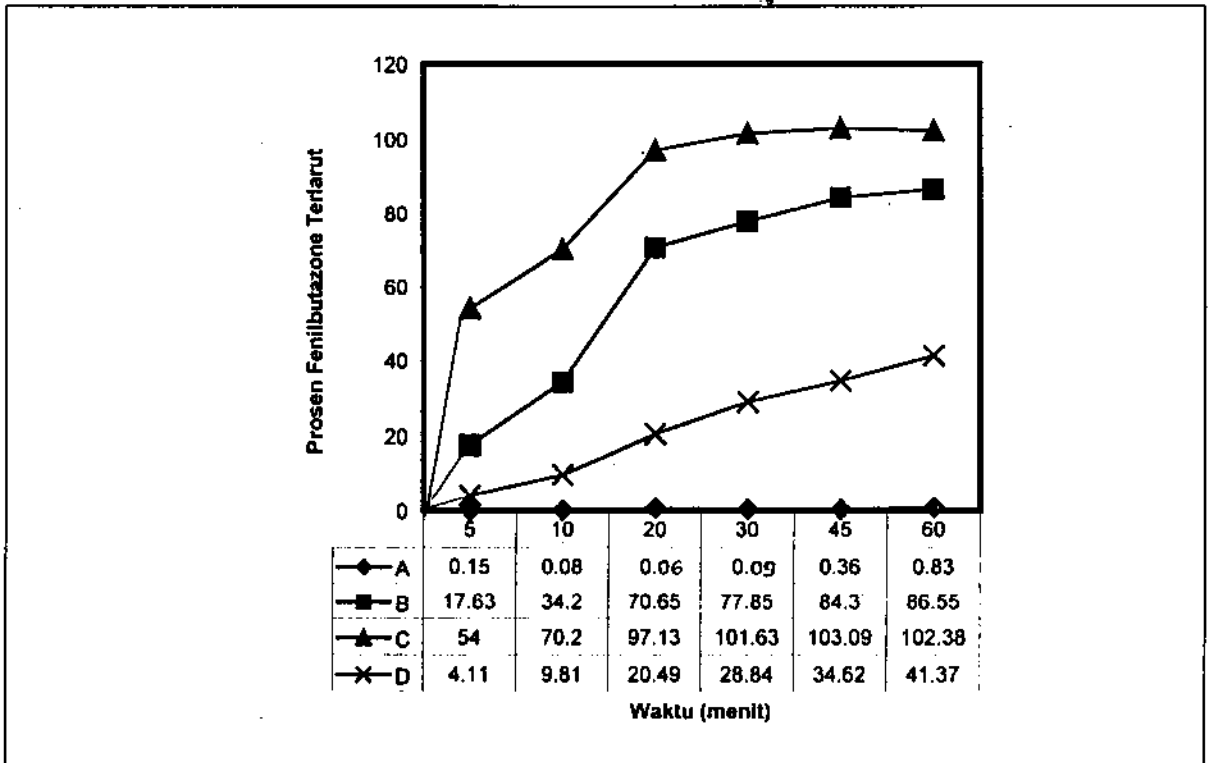
Waktu (menit)	Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi (mg)			Mean	KV
	1	2	3		
5	63	137,25	123,75	108	36,62
10	70,2	184,5	166,5	140,4	43,77
20	195,75	204,75	182,25	194,25	5,83
30	209,25	211,5	189	203,25	6,1
45	207	213,75	197,75	206,17	3,90
60	209,25	207	198	204,75	2,91

Ket: 1, 2, 3 = replikasi

Tabel 5.7. Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi dari produk D

Waktu (menit)	Jumlah fenilbutazon yang terlarut dalam media disolusi (mg)			Mean	KV
	1	2	3		
5	7,56	8,46	8,64	8,22	7,04
10	16,74	20,07	22,05	19,62	13,68
20	36,09	44,1	42,75	40,98	10,46
30	38,25	60,3	74,5	57,68	31,67
45	40,32	81	86,4	69,24	36,38
60	45,72	99	103,5	82,74	38,84

Ket: 1, 2, 3 = replikasi



Gambar 5.3. Kurva jumlah rata-rata fenilbutazon terlarut vs waktu dari produk A, B, C, D.

Tabel 5.8. Harga area bawah kurva (AUC) dari fenilbutasone terlarut

Produk	Harga area bawah kurva (mg.menit)			Mean (mg.menit)	KV (%)
	1	2	3		
A	42,975	27	18,225	29,4	42,68
B	7395,75	8093,25	8138,25	7875,75	5,29
C	10089	11520	10503,75	10704,25	6,88
D	1950,08	3345,08	3639,58	2978,25	30,3

Ket: 1, 2, 3 = replikasi

Tabel 5.9. Harga efisiensi disolusi 60 menit ( $ED_{60}$ ) dari empat produk tablet

## Fenilbutasone

Produk	$ED_{60}$ (%)			Mean (mg.menit)	KV (%)
	1	2	3		
A	0,36	0,23	0,15	0,25	42,97
B	61,63	67,44	67,82	65,63	5,29
C	84,08	96	87,53	89,20	6,88
D	16,25	27,88	30,33	24,82	30,31

Ket: 1, 2, 3 = replikasi

Tabel 5.10. Hasil analisis statistik harga area bawah kurva hasil uji disolusi tablet fenilbutasone dengan metode "Anova Completely Randomized Design".

Sumber variasi	DB	SS	MS	$F_{hitung}$
Antar produk	3	14192,9536	4730,9845	160,5994
Error	8	235,6665	29,4583	-
Total	11	14428,5692	-	-

$F_{tabel}$  untuk  $\alpha$  0,05, db; 3,8 adalah 4,07

$F_{hitung}$  lebih besar dari  $F_{tabel}$ , berarti ada perbedaan yang bermakna dari harga  $ED_{60}$  antar produk

Tabel 5.11. Selisih harga rata-rata ED<sub>60</sub> antar produk

	A	B	C	D
A	-	65,38	88,95	24,57
B		-	23,57	40,81
C			-	64,38
D				-

$$\text{HSD} = q_{\alpha, k, N-k} \left( \frac{\text{MSE}}{n} \right)^{1/2} = 4,53 \cdot \left( \frac{29,4583}{3} \right)^{1/2} = 14,20 (\alpha = 0,05)$$

### 5.3. Pembahasan

Pada pemakaian peroral sediaan tablet, obat akan mengalami pelarutan (disolusi) oleh karena adanya kontak dengan cairan saluran cerna yang kemudian diikuti dengan proses absorpsi menuju sirkulasi sistemik. Tahap penentu obat dalam mencapai sirkulasi sistemik ditentukan oleh proses disolusi yaitu pelepasan dan pelarutan obat dari sediaan dan proses absorpsi yaitu penembusan obat lewat membran saluran cerna. Pada obat dengan kelarutan kecil, seperti fenilbutazon, laju disolusi akan sangat menentukan laju absorpsinya (Shargel 1999).

Uji disolusi merupakan cara/pendekatan untuk menunjukkan ketersediaan obat dalam tubuh (bioavailabilitas). Bioavailabilitas merupakan ukuran dari kecepatan dan jumlah obat yang mencapai sirkulasi sistemik. Produk obat dengan disolusi lambat memberikan kecepatan absorpsi lambat dan sebaliknya. Untuk memberikan efek terapeutik yang optimal, suatu produk obat harus mempunyai profil disolusi tertentu (Shargel 1999, Banakar 1992).

Fenilbutazon merupakan salah satu obat anti inflamasi non-steroid yang digunakan sebagai anti arthritis rematoid. Sebagai obat anti inflamasi, fenilbutazon hendaknya memiliki profil disolusi tertentu sehingga diperoleh efek terapi yang optimal. Jumlah terlarut kecil dan laju yang lambat merupakan profil disolusi yang menyebabkan absorpsi kecil dan lambat sehingga tujuan terapi tidak tercapai. Sebaliknya bila jumlah terlarut besar dan cepat menyebabkan terjadinya efek samping dari pemakaian fenilbutazon. Fenilbutazon memiliki banyak polimorf dimana berdasarkan penelitian adanya polimorf ini menghasilkan laju disolusi yang berbeda (Syed Laik Ali 1982, Matshuda 1980, Tuladhar MD 1983)

Pemeriksaan keseragaman kandungan terhadap empat produk yang diteliti dilakukan dengan prosedur USP XXIII dengan persyaratan kandungan tidak kurang dari 93,0% dan tidak kurang dari 107,0% dari jumlah yang tertera pada etiket (186 mg – 214 mg). Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan ditunjukkan pada Tabel 5.2. Dari hasil uji tersebut produk A, B, dan D memenuhi syarat sedangkan produk C lebih besar dari persyaratan. Kandungan fenilbutazon yang besar dapat membahayakan karena akan menyebabkan terjadinya efek samping obat.

Dari data jumlah dan prosentase fenilbutazon terlarut (Tabel 5.4 – 5.7, Gambar 5.3.) diperoleh jumlah fenilbutazon terlarut rata-rata sampai 30 menit untuk keempat produk sebagai berikut: A : 0,09%, B : 77,85%, C : 101,63% dan D : 28,84%. Berdasarkan USP XXIII dipersyaratkan untuk tablet fenilbutazon tidak kurang dari 60% obat harus terdisolusi dalam waktu 30 menit. Berdasarkan hasil tersebut maka produk A dan D tidak memenuhi persyaratan.

Dari data efisiensi disolusi (ED) yang merupakan gambaran pelepasan obat dari sediaan dimana secara teori dapat dikorelasikan dengan data in vivo dengan



asumsi jumlah obat terlarut sebanding dengan jumlah obat terabsorpsi (Shargel 1999). Harga rata-rata dan koefisien variasi  $ED_{60}$  untuk keempat produk sebagai berikut : produk A :  $0,25 \pm 42,97\%$ ; produk B :  $65,63 \pm 5,29\%$ ; produk C :  $89,20 \pm 6,88\%$  dan produk D :  $24,82 \pm 30,31\%$ . (Tabel 5.9). Hasil statistik secara ANOVA ( $\alpha = 0,05$ ; Tabel 5.10) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dari harga  $ED_{60}$  antar produk. Selanjutnya dilakukan uji Tuckey's HSD untuk mengetahui adanya perbedaan harga  $ED_{60}$  satu produk dengan produk yang lain (Tabel 5.11). Hasil uji menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara semua produk; ada perbedaan antara A dengan B, C, dan D; B dengan C dan D; C dengan D. Produk C yang memiliki profil disolusi tinggi tersebut diduga dalam formulanya mengandung bahan tambahan (disintegran, pengisi, surfaktan, penyalut) yang dapat menyebabkan disintegrasi dan disolusi secara cepat. Profil disolusi yang rendah untuk produk A dan D dapat disebabkan oleh formulasi / bahan baku yang kurang baik, ini terlihat dari tidak pecahnya penyalut sampai waktu 60 menit. Sebagaimana disebutkan diatas banyaknya polimorf fenilbutazon dapat menghasilkan perbedaan disolusi (Syed Laik Ali 1982, Matshuda 1980, Tuladhar MD 1983). Adanya perbedaan polimorf menyebabkan perbedaan energi yang terkandung dalam sistem (entalpi, entropi, dan sebagainya) yang mengakibatkan perbedaan sifat fisika termasuk kelarutan. Hal ini yang menimbulkan perbedaan disolusi.

Dari data keseragaman kandungan dan disolusi diatas dapat disimpulkan ada perbedaan mutu produk tablet fenilbutazon yang diteliti. Hanya produk B yang memenuhi persyaratan.

## **BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN**

### **6.1. KESIMPULAN**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dengan menggunakan data keseragaman kandungan dan disolusi dapat disimpulkan terdapat perbedaan mutu tablet fenilbutazon yang diteliti:

1. Produk fenilbutazon A, B dan D memenuhi persyaratan keseragaman kandungan, sedangkan produk C memiliki keseragaman kandungan yang lebih besar dari persyaratan
2. Produk A dan D tidak memenuhi persyaratan disolusi sedangkan produk B dan C memenuhi persyaratan (USP 23).
3. Ada perbedaan bermakna dari harga efisiensi disolusi 60 menit ( $ED_{60}$ ) keempat produk ( $\alpha = 0,05$ )

### **6.2. SARAN**

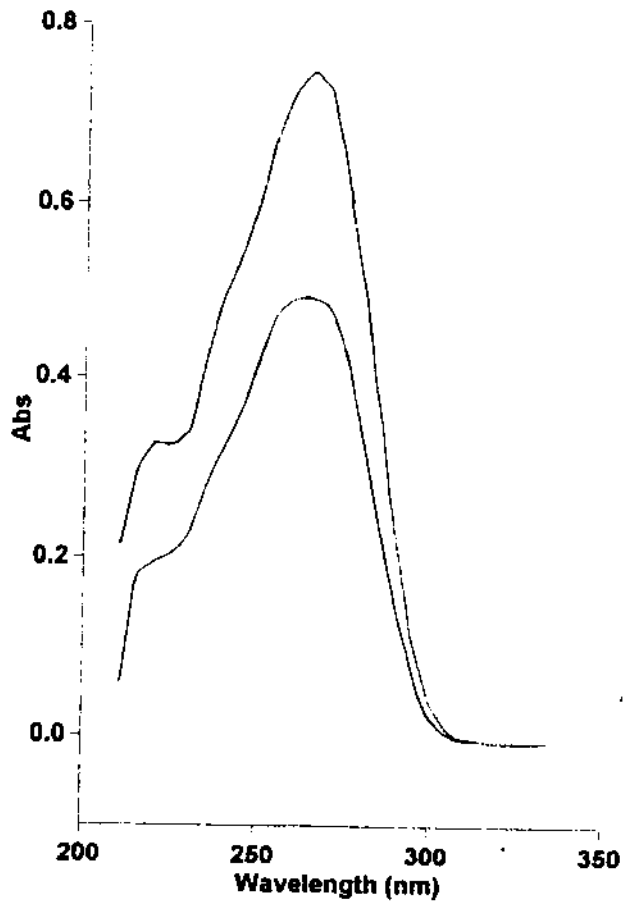
Hasil penelitian ini perlu diinformasikan pada instansi yang berwenang dan industri terkait untuk melakukan pengawasan serta peningkatan mutu produk.

## DAFTAR PUSTAKA

- Shargel, L. and Yu A.B.C. 1999. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Fourth Edition.; Prentice Hall International, London, pp. 126-167
- Abdou,H.M. 1989. Dissolution, Bioavailability, and Bioequivalence; Mack Publishing Company : Faston, Pennsylvania, pp. 5-33
- Banakar, U.V.1992.Pharmaceutical Dissolution Testing; Marcel Dekker Inc: USA, pp. 1-18
- Blanchard,J.R.J., Swachuk,B., Brodie.B. 1979. Principles and Perspective In Drug Bioavailability.; S. Karger Basel,Munchen, pp. 1-16, 20-49
- S. Arini, SB Zunilda, Suyatna FD.1995. Pengantar Farmakologi dlm Sulistia G. Ganiswara. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4 (dengan perbaikan). Bab 1. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, hal. 6 – 7
- John Darmawan. 1996. Pemakaian Obat Anti Inflamasi Non-Steroid Yang Rasional dan Aman Pada Penyakit Reumatik Dalam Praktek. Medika, 18 (6) : hal. 62 – 74
- Syed Laik Ali. 1982. Phenylbutazone In. Florey, Klaus et.al. Analytical Profiles of Drug Substances. Volume 11. Academic Press. New York, p 483 – 521
- Matshuda J.S., Kawaguchi, Cobayachi H. and Nishijo J. 1980. Polymorphism of Phenylbutazone by Spray Drying Method.Journal Pharmacy Pharmacology 32, p. 579
- Tuladhar M.D. et.al. 1983. Thermal Behavior and Dissolution Properties of Phenylbutazone Polymorphs. Journal Pharmacy Pharmacology 35, p. 208 – 214
- Daniel, W.W. 1993. Biostatistic : Foundation for Analysis in The Health Science. 3 rd Edition.; John Wiley and Son : New York, pp. 208-9
- Ikatan Sarjana Farmasi (ISFI). 1998. Informasi Spesialite Obat Indonesia (ISO). Edisi Farmakoterapi. Volume XXX. Jakarta.
- Lachman,L. Lieberman H.A., Kanig J.L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 1994. Terjemahan : Suyatmi,S. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi II.; Universitas Indonesia Press : Jakarta, hal. 657, 685-691, 701-702
- Martindale. The Extra of Pharmacopoeia. 30 Edition. 1993 : The Pharmaceutical Press, London
- United States Pharmacopoeial Convention. 23<sup>rd</sup> Edition. 1995 : Rockville Inc. p 1210 –11, 2053
- Wurster, D.E. and Taylor, PW. 1965. Dissolution Kinetics of Certain Crystalline Forms of Prednisolone. Journal of Pharmaceutical Sciences. 54. pp. 673

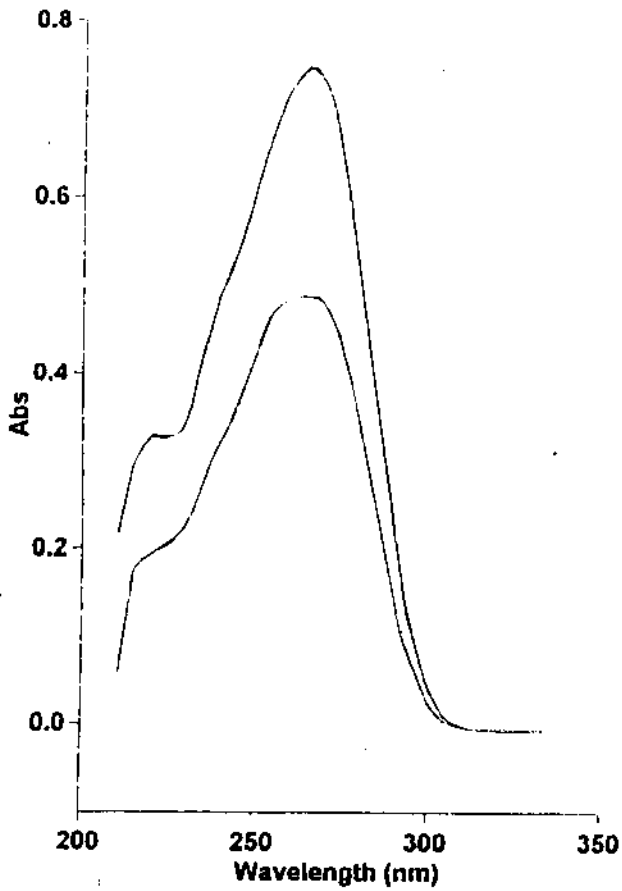
### Lampiran 1

Panjang Gelombang Maksimum Fenilbutazon pada konsentrasi 8 dan 12 ppm dalam pelarut metanol.



## Lampiran 2

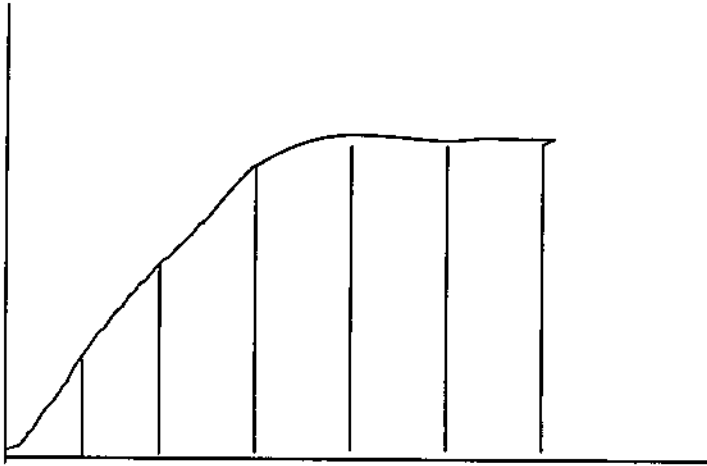
Panjang gelombang maksimum fenilbutazon pada konsentrasi 4, 8 dan 12 ppm dalam larutan Dapar Fosfat pH 7,5



### Lampiran 3

#### Prinsip Perhitungan Harga Area Bawah Kurva (AUC) Hasil Uji Disolusi

1. Dari kurva jumlah kumulatif fenilbutazon terlarut tiap waktu terhadap waktu dibagi menjadi beberapa trapesium seperti gambar dibawah ini :



2. Luas area bawah kurva merupakan jumlah luas area masing masing trapesium yaitu jumlah garis sejajar kali setengah tinggi.

$$AUC_{0-t} = \frac{C_1 \cdot t_1}{2} + \frac{C_1 + C_2}{2} (t_2 - t_1) + \frac{C_2 + C_3}{2} (t_3 - t_2) + \frac{C_3 + C_4}{2} (t_4 - t_3) \text{ dst}$$

## Lampiran 4

Tabel Koefisien Korelasi

DEGRESS OF FREEDOM [DF]	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000
2	.950	.990
3	.878	.959
4	.811	.917
5	.754	.874
6	.707	.834
7	.666	.798
8	.632	.765
9	.602	.735
10	.576	.708
11	.553	.684
12	.532	.661
13	.514	.641
14	.497	.623
15	.482	.606
16	.468	.590
17	.456	.575
18	.444	.561
19	.433	.549
20	.423	.537
21	.413	.526
22	.404	.515
23	.396	.505

Lampiran 5

Tabel Distribusi F pada  $\alpha = 0,05$

$F_{0,05}$									
Denominator Degrees of Freedom	Numerator Degrees of Freedom								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	9.33	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.13
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.02	1.96
$\infty$	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88



## Lampiran 6

Tabel harga q pada  $\alpha = 0,05$ 

Error df	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.52	37.08	40.41	43.12	45.49	47.36	48.97
2	6.08	8.33	9.50	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99
3	4.50	5.91	6.82	7.50	8.04	8.48	8.85	9.18	9.49
4	3.93	5.04	5.76	6.29	6.71	7.05	7.35	7.60	7.81
5	3.64	4.60	5.22	5.67	6.03	6.33	6.58	6.80	6.98
6	3.46	4.34	4.90	5.30	5.63	5.90	6.12	6.32	6.49
7	3.34	4.16	4.68	5.06	5.36	5.61	5.82	6.00	6.17
8	3.26	4.04	4.53	4.89	5.17	5.40	5.60	5.77	5.92
9	3.20	3.95	4.41	4.76	5.02	5.24	5.43	5.59	5.74
10	3.15	3.88	4.33	4.65	4.91	5.12	5.30	5.46	5.60
11	3.11	3.82	4.26	4.57	4.82	5.03	5.20	5.35	5.49
12	3.08	3.77	4.20	4.51	4.75	4.95	5.12	5.27	5.40
13	3.06	3.73	4.15	4.45	4.69	4.88	5.05	5.19	5.32
14	3.03	3.70	4.11	4.41	4.64	4.83	4.99	5.13	5.25
15	3.01	3.67	4.08	4.37	4.59	4.78	4.94	5.08	5.20
16	3.00	3.65	4.05	4.33	4.56	4.74	4.90	5.03	5.15
17	2.98	3.63	4.02	4.30	4.52	4.70	4.86	4.99	5.11
18	2.97	3.61	4.00	4.28	4.49	4.67	4.82	4.96	5.07
19	2.96	3.59	3.98	4.25	4.47	4.65	4.79	4.92	5.04
20	2.95	3.58	3.96	4.23	4.45	4.62	4.77	4.90	5.01
24	2.92	3.53	3.90	4.17	4.37	4.54	4.68	4.81	4.92
30	2.89	3.49	3.85	4.10	4.30	4.46	4.60	4.72	4.82
40	2.86	3.44	3.79	4.04	4.23	4.39	4.52	4.63	4.73
60	2.83	3.40	3.74	3.98	4.16	4.31	4.44	4.55	4.65
120	2.80	3.36	3.68	3.92	4.10	4.24	4.36	4.47	4.56
$\infty$	2.77	3.31	3.63	3.86	4.03	4.17	4.29	4.39	4.47

PAMERAN

1 SEP 2004