

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Pada penelitian yang dilakukan Oleh Octavia dan Sandra tahun 2009 melakukan uji disolusi pada empat sampel tablet Parasetamol yang digunakan yang terdiri dari satu merek dagang dan empat merek generik (generik 1, generik 2, generik 3, dan generik 4) seluruhnya memenuhi persyaratan toleransi uji disolusi dengan medium dapar fosfat pH 4,5. Dari uji ANOVA terdapat perbedaan yang signifikan, dilanjutkan dengan uji DUNNET dengan merk sebagai kontrol hasilnya hanya generik 2 yang memenuhi syarat batas 5% nya (Octavia & Sandra, 2009).

Penelitian yang dilakukan Widyarini tahun 2007 melakukan perbandingan parameter bioavailabilitas dua tablet Parasetamol bermerk yaitu pyrexin dan biogesic dan satu generik tidak bioekivalen. Dari hasil uji disolusi yang dibandingkan pada medium dapar fosfat pH 5,8 dengan faktor kemiripan f_2 menunjukkan tablet pyrexin tidak memiliki kemiripan profil disolusi dengan generik sedangkan Progesic memiliki kemiripan prodil disolusi dengan generik (Widyarini, 2007).

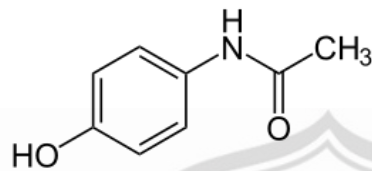
Penelitian yang dilakukan oleh Ahmed dkk tahun 2013 melakukan uji disolusi terbanding tablet parasetamol lima tablet (A,B,C,D dan E) yang di uji disolusi dengan medium dapar fosfat pH 7,8 menunjukkan bahwa hanya tablet C yang memiliki disolusi relatif lebih baik dibanding yang lainnya (Ahmed, et.al, 2013).

B. Landasan Teori

1. Uraian zat aktif

Parasetamol adalah derivat asetanilida yang berkhasiat sebagai analgetik dan antipiretik tetapi tidak anti radang (Tan dan Rahardja, 2002:318). Parasetamol atau asetaminofen mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101% $C_8H_9NO_2$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian : Hablur atau serbuk hablur putih, tidak berbau dan rasa pahit. Kelarutan, larut dalam 70 bagian air, dalam air 7 bagian etanol (95%) P, dalam

13 bagian aseton P, dalam 40 bagian gliserol P, dan dalam 9 bagian propilenglikol P, larut dalam alkali hidroksida. Penyimpanan, dalam wadah tertutup baik, terlindung dari cahaya dan khasiat dan penggunaan yaitu analgetikum dan antipiretikum (Depkes RI, 1979: 37). Parasetamol bekerja dengan cara menghambat prostaglandin. Prostaglandin yang dihambat dapat mengurangi dan menghilangkan rasa nyeri, serta menurunkan suhu pada keadaan demam (Swarbrick *et al*, 1990).



Gambar 2.2 Struktur kimia parasetamol (Depkes, 1995)

2. Tablet

Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat dengan kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa bahan tambahan (Depkes RI, 1995).

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling banyak dibuat karena mempunyai beberapa keuntungan jika dibandingkan dengan bentuk sediaan farmasi lainnya antara lain: a. Takaran obat cukup teliti; b. Bentuk menarik dan dapat digunakan untuk berbagai tujuan seperti tablet effervescent, tablet vaginal, tablet isap dan lain-lain; c. Rasa dan bau bahan obat yang tidak menyenangkan dapat ditutupi dengan penyalutan; d. Biaya produksi relatif murah; e. Bentuk tablet dapat menjamin kestabilan sifat fisik dan kimia bahan obat; f. Mudah dalam pengemasan, pengepakan, transportasi dan penggunaannya; g. Pemberian tanda pengenal produk pada tablet paling mudah dan murah (Lachman & Lieberman, 1994)

Tablet harus memenuhi persyaratan tertentu seperti: keseragaman bobot, ukuran atau kandungan zat aktif, mempunyai kekerasan yang cukup sehingga tahan terhadap pengaruh mekanik selama proses produksi, pengemasan dan transportasi, bentuk tablet harus dapat menjamin kestabilan kandungan bahan aktif selama waktu tertentu baik secara kimia maupun secara fisika dan

pelepasan bahan aktif relatif mudah (Lachman & Lieberman, 1994; Voigt, 1995)

Berikut merupakan daftar tabel tablet parasetamol tunggal 500 mg yang beredar di pasaran : Pemeriksaan fisik tablet yaitu Keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur. Keseragaman Bobot Timbang 20 tablet satu persatu, hitung rata-rata bobot tablet, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5%, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rataratanya lebih dari 10% (Depkes RI, 1995).

Kekerasan Tablet Letakan sebuah tablet dalam alat logam kecil lalu diatur tekanannya, sehingga tablet stabil ditempatnya dan jarum penunjuk berada pada skala 0. Putar ulirnya sehingga tablet akan terjepit semakin kuat, dengan menaiknya tekanan tablet yang ditransfer melalui sebuah per maka akhirnya tablet tersebut pecah. Besarnya tekanan dibaca langsung pada skala (Voigt, 1995).

Kerapuhan tablet Pengujian kerapuhan yaitu dengan cara bebaskan debu 20 tablet dengan aspirator. Tablet ditimbang pada neraca analitik, kemudian dimasukan dalam alat uji keausan abrasiv tester yang diputar pada kecepatan 25 putaran permenit dan uji selama 4 menit (Voigt, 1995:223). Percobaan ini dilakukan 3 kali pada setiap formula. Kehilangan berat lebih kecil dari 0,5% - 1% masih dapat dibenarkan (Lachman dkk, 1994).

Waktu hancur Untuk menguji waktu hancur memakai 6 tabung gelas sepanjang 3 inci yang terbuka dibagian atas, sedangkan dibagian bawah keranjang ada saringan ukuran 10 Mesh untuk menguji waktu hancur, tiap tabung diisi oleh 1 tablet, kemudian keranjang diletakan pada beaker berisi air bersuhu 37o C. Keranjang ini bergerak turun naik, tablet harus tetap berada 2,5 cm permukaan atas cairan dan 25 cm dari atas beaker, gerakan naik turun keranjang berisi tablet diatur oleh sebuah motor yang bergerak sepanjang 5-6 cm pada frekwensi 28-32 kali permenit, kerapuhan tablet dinyatakan hancur. Tablet tidak bersalut mempunyai standar waktu hancur 5-15 menit (Lachman dkk, 1994:658).

3. Pengertian Obat Generik dan Obat Merk

a. Obat generik

Berdasarkan peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/Menkes/068/I/2010 obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names (INN)* yang ditetapkan dalam farmakope indonesia atau buku standar lainnya untuk zat khasiat yang dikandungnya (Depkes,2010).

Menurut SK Menkes No. 05417/A/SK/XII/89 tentang cara pendaftaran obat generik berlogo disebutkan bahwa obat generik berlogo adalah obat jadi dengan nama generik yang diedarkan dengan mencantumkan logo khusus pada penandaannya. Logo adalah tanda pengenal yang diberikan pada obat generik yang memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan oleh menteri kesehatan. Kemasan obat generik biasanya sederhana dan tidak dipromosikan sehingga harganya lebih murah dibandingkan dengan obat 5 paten yang diberi kemasan mewah serta dipromosikan. Obat generik berlogo (OGB) adalah obat generik yang diproduksi oleh industri farmasi yang telah memiliki sertifikat CPOB (Anonim, 1989).

Contoh obat generik antara lain Paracetamol, Gliserilgulaiakolat, Dekstrometorfan, Difenhidramin, Chlorpheniramin maleat, Amoksisilin, Eritromisin, Gentamisin dan lain - lain.

b. Obat Merk

Obat bermerek adalah obat milik suatu perusahaan dengan nama khas yang dilindungi hukum, yaitu merek yang terdaftar di suatu badan Pengawas Obat dan Makanan. Dua produk obat yang memiliki dosis sama disebut bioekivalen, apabila jumlah dan kecepatan zat aktif yang didapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan (Shargel *et al.*, 2007).

Berikut merupakan daftar tabel tablet parasetamol tunggal 500 mg yang beredar di pasaran.

Tabel 2.1 Tablet Parasetamol Generik yang beredar di pasaran

No	Nama	Pabrik	Sediaan	Harga
1	Parasetamol	Indo Farma	500 mg / tablet	Rp 384 / tab
2	Parasetamol	Kimia Farma	500 mg / tablet	Rp 180 / tab
3	Parasetamol	Mersi	500 mg / tablet	Rp 200 / tab
4	Parasetamol	Promedaharjo	500 mg / tablet	Rp 300 / tab
5	Parasetamol	Bernofarm	500 mg / tablet	Rp 252 / tab
6	Parasetamol	Pharos	500 mg / tablet	Rp 350/ tab
7	Parasetamol	Kalbe Farma	500 mg/ tablet	Rp 455 / tab
8	Parasetamol	Meprofarm	500 mg/ tablet	Rp 500/ tab
9	Parasetamol	Takeda	500 mg/ tablet	Rp 478/ tab
10	Parasetamol	Pyridam	500 mg/ tablet	Rp 550 / tab

Sumber : (Medidata, 2016)

Tabel 2.2 Tablet Parasetamol Merk yang beredar di pasaran

Sumber : (Medidata, 2016)

No	Nama	Pabrik	Sediaan	Harga
1	Fasgo	Hexapharm Jaya	500 mg/tablet	Rp 300/tab
2	Dapyrin	Hexapharm Jaya	500 mg/tablet	Rp 170/tab
3	Alphagesic	Apex Pharma	500 mg/tablet	Rp 170/tab
4	Progesic	Mestika Farma	500 mg/tablet	Rp 500/tab
5	Biogesic	Mediafarma Labs	500 mg/tablet	Rp 200/tab
6	Erlamol	Erela	500 mg/tablet	Rp 230/tab
7	Sanmol	Caprifarmindo	500 mg/tablet	Rp 400/tab
8	Pamol	Interbat Sterling /	500 mg/tablet	Rp 550/tab
9	Panadol	GlaxoSmith	500 mg/tablet	Rp 330/tab
10	Fevrin	Armoxindo Farma	500 mg/tablet	Rp 666/tab

5. Bioavailabilitas dan Bioekivalensi

Bioavailabilitas (Ketersediaan hayati) merupakan persentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai/tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif setelah pemberian produk obat tersebut (BPOM, 2004). Studi bioavailabilitas dilakukan terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui maupun obat dengan efek terapeutik yang belum

disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk dipasarkan. Dalam menyetujui suatu produk obat untuk dipasarkan, FDA harus memastikan bahwa produk obat tersebut aman dan efektif sesuai label indikasi penggunaan (Shargel., *et al.*). Faktor – faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas :

a. Sifat Fisika Kimia Obat.

Faktor kelarutan sangat mempengaruhi disolusi seperti bentuk kristal, amorf, polimorfi, solvate memiliki kelarutan yang berbeda-beda. Sifat asam bebas, basa bebas, atau bentuk garam dapat mempengaruhi kelarutan dari sifat produk yang diuji (Prodfoot, 1990).

Faktor transport obat larut dalam lemak akan lebih mudah melewati membran, besarnya ionisasi mempengaruhi transport obat (Shargel., *et al.*, 2005). Koefisien partisi obat antara membrane dan lumen makan semakin besar absorpsinya (Wagner, 1975). Semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaan partikel sehingga laju disolusi lebih cepat. Bahan tambahan tidak larut air menyebabkan laju disolusi lebih lambat. Bahan penghancur dalam jumlah besar akan mempercepat tablet hancur dalam tubuh (Wagner, 1975). Waktu pencampuran memiliki waktu optimum jika melewati waktu optimum, obat tidak akan tercampur. Tekanan dan kecepatan kompresi sebagai pemberi waktu hancur dan laju disolusi (Wagner, 1975)

b. Faktor Formulasi

Dalam merancang suatu produk obat yang akan melepas zat obat aktif pada sediaan yang dibuat secara sistemik dengan mempertimbangkan : (1) jenis produk obat; (2) sifat zat tambahan dalam produk obat; (3) sifat fisikokimia obat *in vitro* (Shargel., *et al.*, 2005). Untuk obat yang diberikan secara oral, bioavailabilitas mungkin kurang dari 100 % karena : perbandingan bioavailabilitas dari dua suatu produk obat. Dua produk atau formulasi yang mengandung zat aktif sama dikatakan bioekivalen jika kecepatan dan jumlah obat yang diabsorpsi sama (Cheresson, 1996). Dua produk obat disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai ekivalensi farmasetik atau merupakan alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan

menghasilkan bioavaibilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, baik dalam hal efikasi maupun keamanan. (BPOM, 2004)

6. Disolusi

Disolusi merupakan suatu proses bahan kimia dalam bentuk solid menjadi terlarut didalam suatu pelarut uji disolusi dapat menentukan bioavaibilitas obat dengan korelasi uji *in vitro* dan *in vivo* yaitu hubungan karakteristik biologi obat dan fisika kimia produk obat (Shargel., *et al.*, 2005). Disolusi didefinisikan sebagai jumlah obat yang terlarut per satuan waktu dibawah kondisi, temperatur, dan komposisi medium yang telah terstandarisasi. Salah satu faktor yang mempengaruhi proses disolusi tablet adalah ada atau tidaknya bahan pembasah (Sulaiman, 2007). Disolusi juga merupakan tahapan yang mengontrol laju absorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah seperti pada tablet parasetamol (Martin, 1993). Faktor – faktor yang mempengaruhi laju disolusi dari bentuk sediaan padat, antara lain :

- a. Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif.

Sifat – sifat fisikokimia obat mempengaruhi laju disolusi meliputi kelarutan zat aktif, bentuk kristal, serta ukuran partikel (Syukri, 2002).

- b. Faktor formulasi sediaan solid

Formulasi sediaan berkaitan dengan bentuk sediaan tambahan dan cara pengolahan. Pengaruh bentuk sediaan tablet laju disolusi tergantung kecepatan pelepasan bahan aktif terkandung didalamnya. Penggunaan bahan tambahan sebagai bahan pengisi, pengikat, penghancur, dan pelicin dalam formulasi dapat menghambat atau mempercepat laju disolusi (Syukri, 2002).

Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan. Faktor yang berkaitan dengan sediaan meliputi:

- 1) Efek formulasi.

Laju disolusi suatu bahan obat dapat dipengaruhi bila dicampur dengan bahan tambahan. Bahan pengisi, pengikat dan penghancur yang bersifat hidrofil dapat memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang hidrofob, oleh karena itu disolusi bertambah, sedangkan bahan tambahan yang hidrofob dapat mengurangi laju disolusi.

2) Efek faktor pembuatan sediaan.

Metode granulasi dapat mempercepat laju disolusi obat-obat yang kurang larut. Penggunaan bahan pengisi yang bersifat hidrofil seperti laktosa dapat menambah hidrofilisitas bahan aktif dan menambah laju disolusi (Shargel *et al.*, 1988)

c. Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi

1). Tegangan permukaan medium disolusi .

Tegangan permukaan mempunyai pengaruh nyata terhadap laju disolusi bahan obat (Remington & Gennaro, 2000)

2). Viskositas medium

Semakin tinggi viskositas medium, semakin kecil laju disolusi bahan obat (Remington & Gennaro, 2000)

3). pH medium disolusi

larutan asam cenderung memecah tablet sedikit lebih cepat dibandingkan air, oleh karena itu mempercepat laju disolusi. Obat – obat asam lemah disolusinya kecil dalam medium asam, karena bersifat nonionik, tetapi disolusinya besar pada medium basa karena terionisasi dan pembentukan garam yang larut (Remington & Gennaro, 2000).



Gambar 2.1 Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971)

7. Uji disolusi terbanding

Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Uji disolusi terbanding dapat juga digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (BPOM, 2004).

Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan (BPOM) mempersyaratkan uji disolusi terbanding (profil disolusi) berdasarkan perbandingan profil disolusi antara obat inovator dan obat “copy” (generik dan generik bermerk) untuk memastikan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat. Sebelum melakukan uji bioekivalensi, BPOM juga menganjurkan untuk melakukan uji disolusi *in vitro* yang dilaporkan dalam bentuk profil disolusi antara obat uji dan pembanding/inovator (BPOM, 2004).

Data produk obat yang mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen apabila jumlah dan kecepatan obat aktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan. BPOM melalui Peraturan Kepala BPOM-RI, 18 juli 2005 tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi, mewajibkan uji bioavailabilitas/bioekivalensi (BA/BE) terhadap obat “copy” yang beredar (BPOM, 2004).

Produk-produk tertentu bioavailabilitas dapat ditunjukkan seperti *in vivo* yang sering disebut sebagai disolusi terbanding. Obat-obat ini bioavailabilitasnya terutama bergantung pada obat yang berada dalam keadaan terlarut (BPOM, 2004). Data laju disolusi *in-vitro* harus berhubungan dengan data bioavailabilitas *in vivo* untuk obat tersebut. (Shargel *et al.*, 2005).

Pedoman WHO untuk memilih pembanding atau produk referensi peringkat sebagai berikut:

- a. Pilih inovator untuk produk di bawah penyelidikan di tingkat nasional.
- b. Gunakan daftar referensi WHO untuk pembanding. Gunakan Konferensi Internasional tentang Harmonisasi (ICH) daftar untuk inovator.

c. Jika tidak ada di atas tersedia, komparator cocok (termasuk generik) yang telah terbukti untuk menjadi serupa di keselamatan, kualitas, dan khasiat untuk inovator dapat bekas (Stuart et al, 2015).

Uji ekivalensi in vivo dapat berupa studi bioekivalensi farmakokinetik, studi farmakodinamik komperatif, atau uji klinik komparatif. Dokumentasi ekivalensi in vivo diperlukan jika ada resiko bahwa perbedaan bioavailabilitas dapat menyebabkan inekivalensi terapi, yaitu :

Produk obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik yaitu:

- a. Produk obat non-oral dan non-parenteral yang didesain untuk bekerja sistemik.
- b. Produk obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.
- c. Kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi in vivo

Produk obat bukan larutan untuk penggunaan non-sistematik (oral, nasal, okular, dermal, rektal, vaginal dsb) dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorpsi sistemik). Untuk produk demikian, bioekivalensi harus ditunjukkan dengan studi klinik atau farmakodinamik, dermatofarmakokinetik komparatif dan/atau studi in vitro. Pada kasus-kasus tertentu, pengukuran kadar obat dalam darah masih diperlukan dengan alasan keamanan untuk melihat adanya absorpsi yang tidak diinginkan (BPOM, 2004).

Beberapa produk obat yang memerlukan uji ekivalensi in vitro (uji disolusi terbanding), yaitu :

- a. Produk obat yang tidak memerlukan studi in vivo
- b. Produk obat “copy” yang hanya berbeda kekuatan uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah. Berdasarkan perbandingan profil disolusi, antara lain :
 1. Tablet lepas cepat
 2. Kapsul berisi butir-butir lepas lambat
 3. Tablet lepas lambat

Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutic Classification System* = BCS) dari zat aktif serta karakteristik disolusi dan profil disolusi dari produk obat yaitu :

- a. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (BCS kelas 1).
- b. Zat aktif memiliki permeabilitas dalam usus yang tinggi tetapi kelarutan air yang rendah (Kelarutan air yang tinggi hanya pada Ph 6,8 kelas 2 asam lemah)
- c. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BCS kelas 3) (BPOM, 2004).

Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) parasetamol tergolong dalam kelas I ini menunjukkan sejumlah obat berdaya serap yang tinggi dan sejumlah pelarutan yang tinggi. Senyawa ini umumnya sangat baik diserap. Bagi senyawa Kelas I dirumuskan sebagai produk segera dibebaskan, laju pelarutan umumnya melebihi pengosongan lambung. Oleh karena itu, hampir 100% penyerapan dapat diharapkan jika setidaknya 85% dari produk larut dalam 30 menit dari dalam pengujian disolusi in vitro di berbagai nilai pH karena itu, dalam data vivo bioekivalensi tidak diperlukan untuk menjamin perbandingan produk. (Sulaiman, 2007)

Medium yang digunakan dalam uji disolusi terbanding yaitu medium pH 1,2 (larutan asam), pH 4,5 (buffer asetat), dan pH 6,8 (buffer fosfat). Waktu pengambilan sampel 10, 15, 30, 45, 60 menit. Uji disolusi terbanding dapat juga digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (BPOM, 2004).

Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan (f_2) dan faktor perbedaan (f_1). Faktor f_1 mengukur perbedaan persen antara dua kurva konsentrasi dan faktor f_2 menunjukkan kesamaan antara mereka atas semua titik waktu. f_1 adalah 0 dan f_2 adalah 100 ketika tes dan referensi profil identik. f_1 meningkat dan f_2 menurun secara proporsional sebagai perbedaan yang meningkatkan. Dua profil disolusi diverifikasi serupa jika

f_1 antara 0 dan 15 dan jika f_2 antara 50 dan 100, f_1 dan f_2 dapat dihitung dengan persamaan berikut (BPOM, 2004)

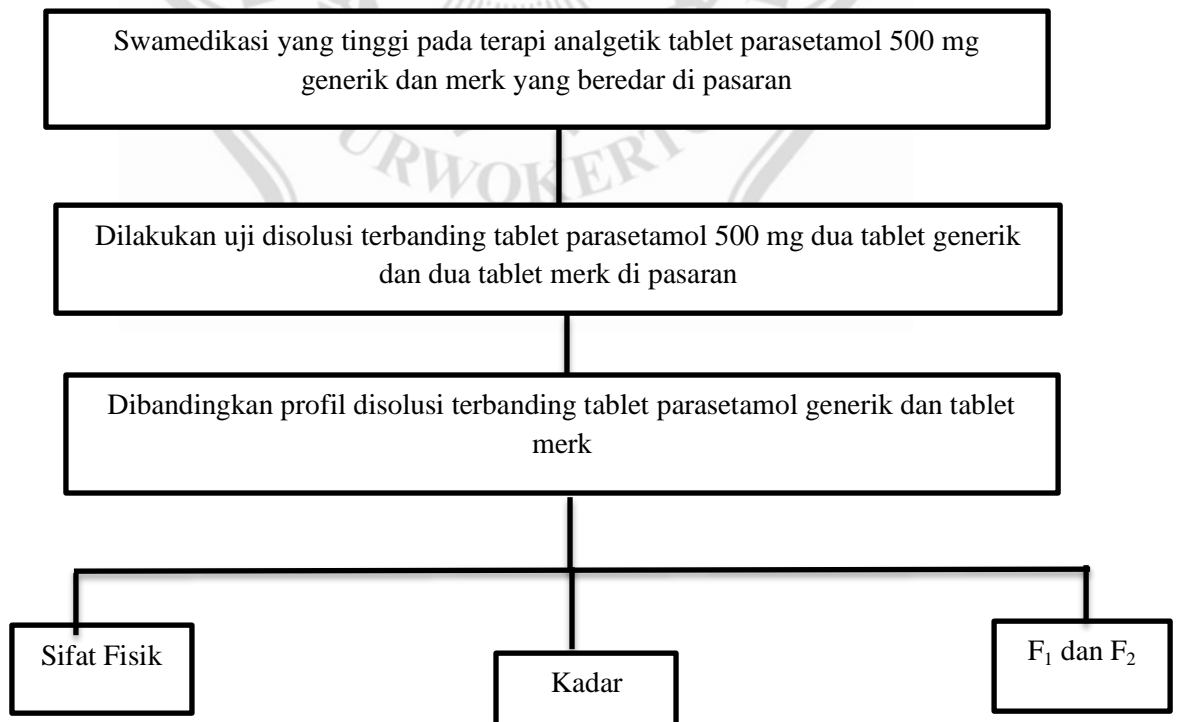
$$F_1 = \frac{t-1}{n} \frac{Rt-Tt}{Rt} \times 100 \quad \text{persamaan(i)}$$

$$F_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{\sum_{t=1}^{t=n} \frac{(Rt-Tt)^2}{n}}} \quad \text{persamaan(ii)}$$

Keterangan :

- F_1 : faktor perbedaan
- F_2 : faktor kemiripan / persamaan
- R_t : Presentasi kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembandingan (R = reference)
- T_t : Presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji (T = test)
- n : Jumlah titik sampel

2. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep Penelitian

3. Hipotesis Penelitian

Produk tablet parasetamol generik (K, F) dan merk (S, B) mempunyai profil disolusi yang sama berdasarkan F_1 dan F_2 .

