



Penetapan Kadar Senyawa Obat Sulfametaksazol Generik dan Paten Dengan Metode Titrasi Nitrimetri

Nilsya Zebua¹, Ristina Hasibuan², Syarifah Nadia³, Mutia Syadilla⁴, Nazwa Zahra⁵, Aliya Nabila Mulki⁶, Nabila Zuhdi⁷, Nurul Athifah Trisma Tanjung⁸, Nabila Dwi Audiva⁹, Naura Syakilah¹⁰, Dea Ramadhani¹¹
1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11 Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi dan Kesehatan, Universitas Tjut Nyak Dhien
nilsya.zibua@gmail.com, tina.hasbi21@gmail.com, syarifahnadia@utnd.ac.id, mutasyadilla741@gmail.com,
nazwazahra290506@gmail.com, aliyanabilamulki12@gmail.com, nabilazuhdi12@gmail.com, atifah1203@gmail.com,
nabilabc168@gmail.com, shakilahlila@gmail.com, dearmdd3@gmail.com

Abstrak

Kualitas dan kadar zat aktif obat merupakan parameter penting dalam menjamin mutu, keamanan, dan efektivitas sediaan farmasi, baik pada obat generik maupun obat paten. Sulfametoksazol merupakan antibiotik golongan sulfonamida yang memiliki gugus amina aromatis primer sehingga dapat ditetapkan kadarnya melalui reaksi diazotasi dengan metode titrasi nitrimetri. Penelitian ini bertujuan menetapkan serta membandingkan kadar zat aktif sulfametoksazol pada sediaan generik dan paten menggunakan metode titrasi nitrimetri. Penelitian dilakukan secara eksperimental laboratorium dengan pengujian triplo. Sampel dilarutkan dalam HCl 25%, ditambahkan KBr sebagai katalis, kemudian dititrasi menggunakan larutan NaNO₂. Penentuan titik akhir dilakukan melalui indikator dalam, yaitu campuran Tropeolin OO dan Biru Metilen, serta indikator luar berupa pasta kanji-iodida. Pengujian menunjukkan kadar sulfametoksazol generik sebesar 99,5%, 97,0%, dan 94,7% dengan rata-rata 97,07%, sedangkan sediaan paten memperoleh kadar 95,5%, 97,4%, dan 98,0% dengan rata-rata 96,97%. Kedua sediaan berada pada rentang persyaratan kadar Farmakope Indonesia, yaitu 90,0%-110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Selisih rata-rata kadar kedua sediaan hanya 0,10 poin persentase, sehingga secara deskriptif menunjukkan kandungan zat aktif yang relatif setara. Metode nitrimetri dapat digunakan untuk penetapan kadar sulfametoksazol yang memiliki gugus amina aromatis primer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan generik dan paten sama-sama memenuhi persyaratan kadar, sehingga temuan ini mendukung bahwa obat generik dapat memenuhi standar mutu kimia pada parameter kadar zat aktif.

Kata Kunci: Nitrimetri, Generik Dan Paten, Sulfametoksazol

1. Latar Belakang

Kimia analisis memainkan peranan krusial dalam ilmu farmasi dengan berbagai aplikasinya yang penting untuk pengembangan, produksi, dan pengujian produk farmasi. Perkembangan obat-obatan membawa revolusi dalam kesehatan manusia. Obat-obatan ini akan memenuhi syarat jika bebas dari pengotor dan diberikan dalam jumlah yang sesuai (Amin et al., 2023).

Nitrimetri adalah metode titrasi menggunakan NaNO₂ sebagai pentiter dalam suasana asam. Pada suasana asam, NaNO₂ berubah menjadi HNO₂ (asam nitrit) yang akan bereaksi dengan sampel yang dititrasi diazonium. Pembentukan garam diazonium berjalan lambat, oleh karena itu, mempercepatnya dapat ditambahkan KBr sebagai katalis (Maritha, 2024).

Titrasi nitrimetri merupakan titrasi yang dipergunakan dalam analisa senyawa-senyawa organik, khususnya untuk persenyawaan amina primer. Penetapan kuantitas zat didasari oleh reaksi antara fenil amina primer (aromatic) dengan natrium nitrit dalam suasana asam membentuk garam diazonium (Maritha, 2024)

Menurut buku yang diterbitkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan, obat paten dirumuskan sebagai obat jadi dengan nama dagang yang terdaftar atas nama pembuat atau yang dikuasakannya, dan dijual dalam bungkus asli dari pabrik (SK Menkes No.193/Kab/B.VII/71 tanggal 21 Agustus 1972).

Selain itu juga ada istilah obat generik, yaitu obat dengan nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan International Non-proprietary Names dari WHO untuk zat kimia yang dikandungnya. Begitu juga dengan obat esensial yang dapat disediakan dalam bentuk obat generik maupun obat dengan nama dagang atau obat paten. (Rahardjo, 2009)

Setiap obat paten atau obat dengan nama dagang akan melakukan promosi untuk masing-masing produknya, maka harga obat paten umumnya lebih mahal (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2009).

Harga yang lebih mahal pada obat paten juga dipengaruhi oleh penyediaan dan pembuatannya sehingga warna dan kemasan terlihat lebih menarik dibandingkan obat generik. Beberapa obat paten terdapat juga bahan tambahan lain seperti zat yang dapat mengurangi reaksi alergi seseorang terhadap zat aktif yang dikandung oleh obat tersebut (Salingga, 2011).

Kebijakan obat generik merupakan salah satu kebijakan untuk mengendalikan harga obat. Latar belakang kebijakan pemerintah untuk menyediakan obat generik diantaranya ialah karena tingginya harga obat-obat yang harus ditebus di apotek, yang sering kali menyebabkan masyarakat melakukan pembelian obat hanya separuh dari yang seharusnya (Rahardjo, 2009).

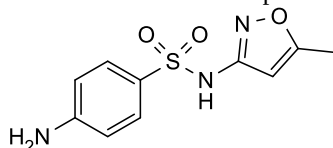
Namun, sekarang ini terdapat kecenderungan bahwa penggunaan obat generik mulai menurun. Banyak masyarakat yang memandang obat generik sebagai obat kelas dua dan cenderung meragukan kualitasnya (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2013). Untuk itu hasil dari pemeriksaan mutu dan informasi mengenai obat generik harus selalu diinformasikan kepada pemberi pelayanan kesehatan maupun masyarakat luas.

Sulfametokazol merupakan obat anti bakteri golongan sulfanamid. Obat ini biasa dikombinasikan dengan trimethoprim untuk meningkatkan potensinya, dengan nama generik kotrimoksazol, tetapi Sulfametokazol sangat sukar larut dalam air. Kelarutannya 1:3400 (Nicols, 1995).

Penetapan kadar zat aktif merupakan salah satu bagian penting dalam pengawasan mutu sediaan farmasi karena kadar yang terlalu rendah dapat berisiko menghasilkan efek terapi yang tidak optimal, sedangkan kadar yang berada di luar spesifikasi dapat menunjukkan adanya masalah dalam proses formulasi, produksi, penyimpanan, atau stabilitas produk. Dalam konteks obat generik dan obat bermerek, evaluasi mutu sebaiknya didasarkan pada parameter ilmiah yang terukur, bukan hanya pada persepsi harga atau nama dagang. Pedoman World Health Organization menegaskan bahwa produk multisumber atau generik harus memenuhi persyaratan mutu, keamanan, dan efikasi serta menunjukkan kesetaraan sesuai ketentuan regulatori yang berlaku (WHO, 2017). Kajian data bioekuivalensi oleh Davit et al. (2009) juga menunjukkan bahwa evaluasi obat generik dilakukan melalui pendekatan ilmiah yang ketat. Oleh karena itu, pengukuran kadar zat aktif seperti yang dilakukan pada penelitian ini dapat diposisikan sebagai salah satu tahap pengendalian mutu kimia, meskipun tidak dapat digunakan sendiri untuk menyimpulkan bioekuivalensi atau kesetaraan terapeutik secara menyeluruh.

Pemilihan metode nitrimetri pada sulfametoksazol memiliki dasar kimia yang kuat karena molekul sulfametoksazol mempunyai gugus amina aromatis primer yang dapat mengalami diazotasi oleh asam nitrit dalam suasana asam. Prinsip ini telah banyak digunakan sebagai dasar pengembangan metode analisis sulfametoksazol. Sinan dan Al-Uzri (2011) melaporkan penetapan sulfametoksazol melalui reaksi diazotasi-kopling setelah pembentukan garam diazonium menggunakan natrium nitrit dalam medium asam. Sharma et al. (2010) juga mengembangkan beberapa metode penetapan sulfametoksazol berbasis diazotasi dan memperoleh hasil yang sesuai untuk sediaan farmasi. Penelitian Mohammed et al. (2019) kembali menunjukkan bahwa reaksi diazotasi dapat digunakan secara sensitif dan akurat untuk analisis sulfametoksazol dalam bentuk murni maupun sediaan farmasi. Temuan-temuan tersebut memperkuat rasional penggunaan reaksi diazotasi dalam penelitian ini, sementara pendekatan titrimetri memberikan keuntungan berupa prosedur yang relatif sederhana, kebutuhan instrumen yang minimal, dan kemudahan penerapan pada laboratorium pendidikan maupun laboratorium pengendalian mutu dasar.

Berdasarkan uraian tersebut, perbandingan kadar sulfametoksazol generik dan paten dengan prosedur analisis yang sama penting dilakukan untuk memberikan gambaran objektif mengenai kandungan zat aktif kedua sediaan. Penelitian ini tidak dimaksudkan untuk menilai seluruh aspek kesetaraan produk, tetapi difokuskan pada parameter kadar sulfametoksazol melalui titrasi nitrimetri. Penggunaan perlakuan yang sama, replikasi triplo, serta pengamatan titik akhir menggunakan indikator dalam dan indikator luar diharapkan dapat memberikan data yang lebih konsisten untuk membandingkan kedua sampel. Hasil penelitian selanjutnya diinterpretasikan dengan mengacu pada persyaratan kadar yang tercantum dalam Farmakope Indonesia.



Gambar 1. Struktur Sulfametokazol (Kemenkes RI, 2020).

2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental laboratorium dengan titrasi nitrimetri untuk menetapkan kadar sulfametoksazol pada sediaan generik dan paten. Sampel yang digunakan terdiri atas sediaan sulfametoksazol generik dan paten. Bahan yang digunakan meliputi akuades, asam klorida (HCl) 25%, kalium bromida (KBr), natrium nitrit (NaNO₂), kalium iodida (KI), dan amilum *Manihot*. Alat yang digunakan meliputi buret, statif, erlenmeyer, gelas kimia, gelas ukur, pipet tetes, batang pengaduk, sendok tanduk, dan timbangan.

Penetapan kadar dilakukan secara triplo berdasarkan reaksi diazotasi gugus amina aromatis primer sulfametoksazol dalam suasana asam. Sampel dilarutkan dalam HCl 25%, kemudian diencerkan dengan akuades hingga diperoleh larutan sampel yang homogen. Penetapan kadar dilakukan menggunakan dua pendekatan penentuan titik akhir, yaitu indikator dalam dan indikator luar. Pada penggunaan indikator dalam, larutan sampel ditambahkan KBr, indikator Tropeolin OO, dan biru metilen, kemudian dititrasi menggunakan larutan NaNO₂ hingga terjadi perubahan warna dari ungu menjadi ungu muda dan selanjutnya biru kehijauan. Pada penggunaan indikator luar, larutan sampel didinginkan dalam penangas es dan dititrasi dengan larutan NaNO₂ sambil diaduk. Menjelang titik akhir, larutan uji ditorehkan pada porselen yang telah diberi pasta kanji-iodida. Titik akhir titrasi ditandai dengan terbentuknya warna biru yang tetap bertahan selama kurang lebih 1 menit.

3. Hasil dan Diskusi

Hasil

Penetapan kadar senyawa obat Sulfametoksazol Generik dan Paten secara Nitrimetri

- Sulfametoksazol generik

- 1) Kadar Sulfametoksazol

$$= \frac{\text{mL NaNO}_2 \times N \text{ NaNO}_2 \times \text{BE sulfametoksazol}}{\text{mg sampel}} \times 100\%$$

$$= \frac{28 \text{ mL} \times 0,1 \text{ N} \times 253,28}{712,5 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 99,5\%$$

- 2) Kadar Sulfametoksazol

$$= \frac{\text{mL NaNO}_2 \times N \text{ NaNO}_2 \times \text{BE sulfametoksazol}}{\text{mg sampel}} \times 100\%$$

$$= \frac{27 \text{ mL} \times 0,1 \text{ N} \times 253,28}{704,4 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 97,0\%$$

- 3) Kadar Sulfametoksazol

$$= \frac{\text{mL NaNO}_2 \times N \text{ NaNO}_2 \times \text{BE sulfametoksazol}}{\text{mg sampel}} \times 100\%$$

$$= \frac{26,5 \text{ mL} \times 0,1 \text{ N} \times 253,28}{708,3 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 94,7\%$$

- **Sulfametoksazol Paten**

1) Kadar Sulfametoksazol

$$= \frac{\text{mL NaNO}_2 \times N \text{ NaNO}_2 \times \text{BE sulfametoksazol}}{\text{mg sampel}} \times 100\%$$

$$= \frac{26,5 \text{ mL} \times 0,1 \text{ N} \times 253,28}{702,3 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 95,5\%$$

2) Kadar Sulfametoksazol

$$= \frac{\text{mL NaNO}_2 \times N \text{ NaNO}_2 \times \text{BE sulfametoksazol}}{\text{mg sampel}} \times 100\%$$

$$= \frac{27,2 \text{ mL} \times 0,1 \text{ N} \times 253,28}{706,9 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 97,4\%$$

3) Kadar Sulfametoksazol

$$= \frac{\text{mL NaNO}_2 \times N \text{ NaNO}_2 \times \text{BE sulfametoksazol}}{\text{mg sampel}} \times 100\%$$

$$= \frac{27,3 \text{ mL} \times 0,1 \text{ N} \times 253,28}{705,1 \text{ mg}} \times 100\%$$

$$= 98,0\%$$

Pembahasan

Kimia analisis kuantitatif dalam bidang farmasi memiliki peran penting untuk menjamin bahwa suatu sediaan obat memenuhi persyaratan mutu, keamanan, serta efektivitas sebelum maupun selama beredar di masyarakat. Salah satu obat antibiotik golongan sulfonamida yang sering digunakan dalam terapi infeksi bakteri adalah sulfametoksazol. Secara kimia, sulfametoksazol memiliki gugus fungsi amina aromatis primer (-NH_2) yang terikat pada cincin benzena. Adanya gugus amina aromatis primer ini memungkinkan penetapan kadarnya dilakukan dengan metode titrasi nitrimetri (reaksi diazotasi).

Pada penelitian ini, dilakukan uji komparatif penetapan kadar antara sampel sulfametoksazol sediaan generik dan sediaan paten (bermerk). Pengujian ini bertujuan untuk memastikan dan membandingkan mutu objektif (kandungan zat aktif) dari kedua jenis sediaan tersebut, mengingat masih terdapat persepsi atau stigma negatif di masyarakat yang meragukan kualitas obat generik dibandingkan obat paten.

1. Prinsip Reaksi dan Perlakuan Sampel dalam Titrasi Nitrimetri

Prinsip dasar metode nitrimetri adalah pembentukan garam diazonium dari reaksi kuantitatif antara gugus amina aromatis primer pada molekul sulfametoksazol dengan asam nitrit (HNO_2) dalam suasana asam. Larutan natrium nitrit (NaNO_2) bertindak sebagai larutan baku sekunder (pentiter). Karena asam nitrit bersifat tidak stabil, maka pembentukannya dilakukan secara *in situ* melalui reaksi antara NaNO_2 dengan asam klorida (HCl) pekat/25% yang ditambahkan ke dalam larutan sampel.

Selama prosedur kerja, penambahan HCl 25% berfungsi memberikan suasana asam kuat yang dibutuhkan agar pembentukan asam nitrit dan pembentukan garam diazonium dapat berlangsung sempurna. Oleh karena sulfametoksazol sangat sukar larut dalam air (kelarutan sekitar 1:3400), pemanasan perlahan dilakukan setelah pengenceran dengan aquades untuk memfasilitasi kelarutan sampel secara sempurna sebelum dititrasi.

Selain itu, ditambahkan kalium bromida (KBr) sebanyak 1 gram ke dalam campuran reaksi. Penambahan KBr berfungsi sebagai katalisator untuk mempercepat reaksi diazotasi, mengingat reaksi pembentukan garam diazonium secara alami berjalan lambat.

2. Penggunaan Indikator dan Penentuan Titik Akhir Titrasi

Metode pengujian ini memanfaatkan dua jenis indikator untuk menentukan titik akhir titrasi, yaitu indikator dalam dan indikator luar:

- Indikator Dalam: Campuran indikator *Tropeolin OO* dan *Biru Metilen* ditambahkan langsung ke dalam erlenmeyer. Pada awal titrasi dalam suasana asam, campuran indikator memberikan warna ungu. Seiring berjalannya titrasi hingga mencapai titik ekuivalen, warna larutan berubah bertahap dari ungu menjadi ungu muda, dan akhirnya menjadi biru-hijau yang menandakan titik akhir titrasi telah tercapai.
- Indikator Luar: Pasta kanji-iodida (amilum-KI) digunakan di atas plat porselen. Titrasi yang menggunakan indikator luar umumnya dilakukan dalam kondisi dingin (labu direndam air es) untuk mencegah penguapan asam nitrit dan menjaga kestabilan garam diazonium yang terbentuk. Ketika NaNO_2 berlebih (setelah semua sulfametoksazol bereaksi), kelebihan HNO_2 akan mengoksidasi KI menjadi iodium (I_2). Iodium bebas tersebut selanjutnya bereaksi dengan amilum (kanji) menghasilkan warna biru yang stabil selama minimal 1 menit saat ditorehkan pada plat porselen.

3. Analisis Hasil Penetapan Kadar

Dari data hasil percobaan yang diperoleh melalui replikasi sebanyak 3 kali (triplo) untuk masing-masing sediaan, diperoleh kadar sulfametoksazol sebagai berikut:

Tabel 1. Hasil Penetapan Kadar Sulfametoksazol Sediaan Generik dan Paten secara Nitrimetri

Sample	Replikasi	Berat Sampel (mg)	Volume NaNO_2	Kadar (%)	Rata-Rata Kadar (%)
Sulfametoksazol Generik	1	712,5	28,0	99,5	97,07 $\pm 2,40$
	2	704,4	27,0	97,0	
	3	708,3	26,5	94,7	
Sulfametoksazol Paten	1	702,3	26,5	95,5	96,97 $\pm 1,31$
	2	706,9	27,2	97,4	
	3	705,1	27,3	98,0	

Berdasarkan ketentuan standar *Farmakope Indonesia*, syarat kadar zat aktif untuk sediaan sulfametoksazol umumnya berada pada rentang 90,0% hingga 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil pengujian menunjukkan bahwa rata-rata kadar sulfametoksazol baik pada sediaan generik (97,07%) maupun sediaan paten (96,97%) telah memenuhi persyaratan standar mutu kuantitatif kefarmasian.

Perbandingan kadar antara sediaan generik dan paten tidak menunjukkan perbedaan nilai yang signifikan. Hal ini membuktikan bahwa dari segi kadar zat aktif, sediaan sulfametoksazol generik memiliki kualitas dan efektivitas yang setara dengan obat paten. Adanya perbedaan harga di pasaran bukan disebabkan oleh perbedaan kadar atau mutu zat aktifnya, melainkan lebih dipengaruhi oleh biaya promosi, kemasan, serta tambahan zat eksipien pada obat paten. Oleh karena itu, hasil ini mendukung upaya penguatan kepercayaan masyarakat terhadap penggunaan obat generik.

Implikasi Mutu, Keterbatasan, dan Arah Pengembangan

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa rata-rata kadar sulfametoksazol pada sediaan generik adalah 97,07%, sedangkan pada sediaan paten 96,97%. Selisih rata-rata keduanya hanya 0,10 poin persentase. Pada pengujian triplo, kadar generik berada pada rentang 94,7%-99,5% dengan simpangan baku sekitar 2,40, sedangkan kadar paten berada pada rentang 95,5%-98,0% dengan simpangan baku sekitar 1,31. Secara deskriptif, data tersebut menunjukkan bahwa kedua sediaan memiliki kandungan zat aktif yang relatif berdekatan dan seluruh hasil pengujian masih berada dalam rentang persyaratan kadar yang digunakan dalam penelitian. Hasil ini penting karena memberikan bukti berbasis pengukuran bahwa perbedaan status generik dan paten pada sampel yang diuji tidak serta-merta menunjukkan perbedaan kadar zat aktif. Prinsip analisis kuantitatif menekankan perlunya ketepatan pengukuran volume, konsentrasi titran, massa sampel, kondisi reaksi, serta penentuan titik akhir agar hasil titrimetri dapat diinterpretasikan secara benar (Mendham et al., 2000).

Kesesuaian hasil penelitian dengan prinsip reaksi diazotasi juga didukung oleh beberapa penelitian analitik sebelumnya. Sinan dan Al-Uzri (2011) menggunakan pembentukan garam diazonium sulfametoksazol sebagai dasar pengukuran, sementara Sharma et al. (2010) mengembangkan beberapa variasi reaksi diazotasi-kopling untuk penetapan sulfametoksazol dalam sediaan farmasi. Mohammed et al. (2019) memperoleh hasil analisis yang baik melalui diazotasi sulfametoksazol menggunakan natrium nitrit dalam medium asam. Walaupun penelitian-penelitian tersebut menggunakan deteksi spektrofotometri setelah tahap kopling, kesamaan prinsip reaksinya menegaskan bahwa gugus amina aromatis primer sulfametoksazol merupakan bagian molekul yang dapat dimanfaatkan secara konsisten untuk analisis kuantitatif. Pada penelitian ini, penggunaan titrasi nitrimetri menawarkan pendekatan yang lebih sederhana karena penetapan kadar dilakukan berdasarkan volume titran yang bereaksi secara stoikiometrik dengan analit.

Temuan kadar yang relatif berdekatan antara sediaan generik dan paten perlu ditafsirkan secara proporsional. Kadar zat aktif merupakan parameter penting dalam mutu kimia, tetapi kesetaraan kadar tidak dengan sendirinya membuktikan bahwa dua produk mempunyai profil disolusi, bioavailabilitas, bioekuivalensi, stabilitas, atau respons klinis yang identik. Pedoman WHO mengenai produk multisumber menempatkan mutu produk dan pembuktian kesetaraan sebagai bagian dari rangkaian persyaratan yang lebih luas (WHO, 2017). Tinjauan data bioekuivalensi FDA oleh Davit et al. (2009) juga menunjukkan bahwa penilaian produk generik mencakup parameter farmakokinetik dan persyaratan regulatori yang tidak dapat digantikan hanya oleh uji kadar. Dengan demikian, hasil penelitian ini paling tepat dipahami sebagai bukti bahwa kedua sampel memenuhi parameter kadar sulfametoksazol yang diuji, sekaligus sebagai informasi yang dapat mendukung edukasi mengenai mutu obat generik tanpa membuat kesimpulan yang melampaui ruang lingkup analisis.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan yang dapat menjadi dasar pengembangan penelitian berikutnya. Pengujian dilakukan pada sampel yang tersedia dengan tiga kali replikasi untuk masing-masing sediaan, sehingga generalisasi terhadap seluruh produk sulfametoksazol generik dan bermerek perlu dilakukan secara hati-hati. Penelitian selanjutnya dapat melibatkan lebih banyak merek dan nomor batch, melakukan standarisasi titran secara terdokumentasi, serta mengevaluasi parameter validasi seperti akurasi, presisi, spesifisitas, linearitas, rentang, dan ketahanan metode. Prinsip validasi tersebut sejalan dengan ICH Q2(R2), yang menekankan bahwa prosedur analisis harus dibuktikan sesuai dengan tujuan penggunaannya (ICH, 2023). Selain itu, hasil titrasi nitrimetri dapat dibandingkan dengan metode instrumental seperti spektrofotometri atau kromatografi cair kinerja tinggi untuk menilai kesesuaian hasil antar-metode. Pengembangan tersebut akan memperkuat bukti analitik dan meningkatkan kegunaan metode untuk pengendalian mutu yang lebih luas.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil pengujian dan pembahasan mengenai penetapan kadar senyawa obat sulfametoksazol generik dan paten menggunakan metode titrasi nitrimetri, dapat disimpulkan bahwa: Baik sulfametoksazol sediaan generik maupun paten memenuhi persyaratan mutu kuantitatif kefarmasian yang ditetapkan (rentang standar 90,0% – 110,0%). Rata-rata kadar yang diperoleh adalah $97,07\% \pm 2,40\%$ untuk sediaan generik dan $96,97\% \pm 1,31\%$ untuk sediaan paten. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada kadar zat aktif antara

sulfametoksazol generik dan paten. Hal ini membuktikan bahwa sediaan generik memiliki kualitas, efektivitas, dan mutu kimia analisis yang setara dengan sediaan paten, sehingga layak digunakan sebagai pilihan pengobatan yang terjangkau bagi masyarakat. Metode titrasi nitrimetri (diazotasi) menggunakan indikator dalam (*Tropeolin OO - Biru Metilen*) maupun indikator luar (pasta kanji-iodida) dengan penambahan katalis KBr dan suasana asam (HCl) terbukti efektif, akurat, dan sesuai untuk menetapkan kadar senyawa gugus amina aromatis primer seperti sulfametoksazol.

Referensi

1. Amin, A., Harizal, Asjur, A. V., Husain, F., Artati, Masta, N., Supriyanta, B., Aliah, A. I., Mubarak, F., Ahmad, F.F., Wahyuni, H. S., Shalihah, A., & Sari, E. K. (2023). *Kimia Farmasi Analisis*.
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan (2009). *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Jakarta: Sagung Seto.
3. Dirjen POM, 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Departemen
4. Fauzi, C. L. (2020). Analisis Kuantitatif Bahan Baku Paracetamol Dengan Metode Titrasi Nitrimetri. *Jurnal Analisis Farmasi*.
5. Gunawan, Sulistia Gan (2009). *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
6. Maritha, V. (2024). *PANDUAN ANALISIS FARMASI*. Uwais Inspirasi Indonesia.
7. Nichols, C. (1995). *Pharmaceutical Chemistry and Drug Solubilities*. London: Pharmaceutical Press.
8. Ningrum, D. M. (2023). *Buku Ajar Kimia Farmasi*. Penerbit Samudra Biru.
9. Rahardjo, Rio (2009). *Kumpulan Kuliah Farmakologi*. Jakarta: EGC.
10. Salingga, Indra (2009). *Obat Generik : Don't Judge It by The Name!* Bandung: Chem ITB article.
11. Sinan, R., & Al-Uzri, W. A. (2011). Spectrophotometric method for determination of sulfamethoxazole in pharmaceutical preparations by diazotization-coupling reaction. *Al-Nahrain Journal of Science*, 14(3), 9-16. <https://doi.org/10.22401/JNUS.14.3.02>
12. Sharma, S., Neog, M., & Dabhi, D. (2010). Development and validation of spectrophotometric methods for estimating sulfamethoxazole in pharmaceutical preparations. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(3), 204-209. <https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2010.020308>
13. Mohammed, S. A., Al-Hamdany, N. M., & Abdulkader, A. N. (2019). Spectrophotometric determination of sulfamethoxazole in pure and in pharmaceutical preparations by diazotization and coupling reaction. *Rafidain Journal of Science*, 28(3), 15-26. <https://doi.org/10.33899/rjs.2018.163144>
14. Mendham, J., Denney, R. C., Barnes, J. D., & Thomas, M. J. K. (2000). *Vogel's Textbook of Quantitative Chemical Analysis* (6th ed.). Harlow: Prentice Hall.
15. World Health Organization. (2017). *Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability*. WHO Technical Report Series No. 1003, Annex 6. Geneva: World Health Organization.
16. Davit, B. M., Nwakama, P. E., Buehler, G. J., Conner, D. P., Haidar, S. H., Patel, D. T., Yang, Y., Yu, L. X., & Woodcock, J. (2009). Comparing generic and innovator drugs: A review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Annals of Pharmacotherapy*, 43(10), 1583-1597. <https://doi.org/10.1345/aph.1M141>
17. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2023). *ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures*. Geneva: ICH.