

**UJI MUTU FISIK TABLET DAN DISOLUSI TERBANDING TABLET
FUROSEMID GENERIK DENGAN INOVATOR**



Oleh:

**Rio Septiano
19133738A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
JUNI 2017**

**UJI MUTU FISIK TABLET DAN DISOLUSI TERBANDING TABLET
FUROSEMID GENERIK DENGAN INOVATOR**



Oleh :

Rio Septiano

19133738A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2017

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul :

**UJI MUTU FISIK TABLET DAN DISOLUSI TERBANDING TABLET
FUROSEMID GENERIK DENGAN INOVATOR**

Oleh :

Rio Septiano
19133738A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 6 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama

Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.
Pembimbing Pendamping

Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Ilham Kuncahyo, M.Sc., Apt.
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.
3. Anita Nilawati, M.Farm., Apt.
4. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

1.
2.
3.
4.

PERSEMBAHAN

Dengan penuh syukur, skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Tuhan Yesus, terima kasih untuk hidup dan keberkahan yang diberikannya
2. Keluargaku tersayang

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta,



Rio Septiano

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan atas segala limpahan nikmat dan karunia-Nya yang begitu besar yang selalu menyertai penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “UJI MUTU FISIK TABLET DAN DISOLUSI TERBANDING TABLET FUROSEMID GENERIK DENGAN INOVATOR”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini terdapat hal-hal yang kurang sempurna, sehubungan dengan keterbatasan penulis. Walaupun demikian, penulis telah berusaha semaksimal mungkin agar isi dalam skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembaca.

Penulis juga menyadari skripsi ini dapat terselesaikan tentu tidak terlepas dari bimbingan, pengarahan, saran, dan bantuan dari berbagai pihak sehingga penulis mengucapkan terimakasih kepada yang terhormat :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
3. Endang Sri Rejeki.,M.Si.,Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, saran, masukan, waktu dan ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

4. Siti Aisyah, M.Sc.,Apt selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, saran, masukan, waktu dan ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Dosen penguji yang telah meluangkan waktu serta memberikan kritik dan saran sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.
6. Segenap dosen, staff, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan selama penelitian.
7. Teman-teman yang tidak bisa disebutkan satu persatu, selalu mendukung dan membantu hingga skripsi ini selesai.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Tuhan memberikan limpahan berkat kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Penulis menyadari bahwa dalam skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan dan masih terdapat banyak kekurangan serta kesalahan yang tidak disadari penulis. Penulis mengharapkan saran dan kritik dari pembaca, demi perbaikan penulisan selanjutnya dimasa yang akan datang. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang kefarmasian.

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Obat	5
1. Pengertian obat.....	5
2. Alasan obat generik murah.....	6
3. Bioavailabilitas.....	6
3.1. Kegunaan studi bioavailabilitas	7
4. Bioekivalensi.....	7
5. Uji ekivalensi <i>in vitro</i>	7
6. Uji ekivalensi <i>in vivo</i>	8
7. Ketersediaan farmasetik.....	8
B. Tablet	8
1. Pengertian tablet	8
2. Bahan tambahan tablet	9
2.1. Bahan pengisi (<i>diluent</i>)	9
2.2. Bahan pengikat (<i>binder</i>)	9
2.3. Bahan penghancur (<i>disintegrator</i>)	9
2.4. Bahan pelicin (<i>lubricant</i>)	9
3. Pemeriksaan mutu fisik tablet	9
3.1. Keseragaman ukuran tablet	9
3.2. Keseragaman bobot tablet	10
3.3. Keseragaman kandungan	10
3.4. Kekerasan tablet	11
3.5. Kerapuhan atau friabilitas tablet	11
3.6. Waktu hancur tablet	11
C. Disolusi	12
1. Pengertian disolusi	12
2. Pengertian laju disolusi	12

3.	Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif	13
4.	Alat dan metode uji disolusi	14
4.1.	Metode keranjang/basket	14
4.2.	Metode dayung.....	14
5.	Media disolusi	15
6.	Kegunaan uji disolusi	15
7.	Persyaratan uji disolusi terbanding	16
8.	Kriteria penerimaan hasil uji disolusi	16
9.	Metode pengungkapan hasil uji disolusi	17
10.	Pendekatan perbandingan profil disolusi	17
10.1.	Pendekatan model <i>independent</i>	17
10.2.	Pendekatan model <i>dependent</i>	18
D.	Furosemid	19
E.	Landasan teori	20
F.	Hipotesis	22
BAB III METODE PENELITIAN		23
A.	Populasi dan Sampel	23
1.	Populasi	23
2.	Sampel	23
B.	Variabel Penelitian	23
1.	Identifikasi variabel utama	23
2.	Klasifikasi variabel utama	23
3.	Definisi operasional variabel utama	24
C.	Bahan dan Alat	24
1.	Bahan	24
2.	Alat	25
D.	Jalannya Penelitian	25
1.	Pemilihan dan pengambilan sampel	25
2.	Uji mutu fisik tablet	25
2.1.	Uji keseragaman ukuran	25
2.2.	Uji keseragaman bobot	25
2.3.	Uji keseragaman kandungan	26
2.4.	Uji kekerasan tablet	26
2.5.	Uji kerapuhan	26
2.6.	Uji waktu hancur	26
3.	Penetapan kadar tablet furosemid	26
3.1.	Pembuatan medium disolusi buffer fosfat pH 5,8	26
3.2.	Pembuatan larutan induk	26
3.3.	Pembuatan seri larutan baku	27
3.4.	Penentuan <i>operating time</i>	27
3.5.	Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	27
3.6.	Penentuan kurva baku	27
3.7.	Validasi metode analisis	27
3.8.	Penetapan kadar furosemid	28
4.	Uji disolusi	28
E.	Analisis Hasil	29

1. Pendekatan teoritis	29
2. Secara statistik	29
F. Skema Penelitian	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	31
A. Pemeriksaan mutu fisik tablet	31
1. Keseragaman ukuran tablet	32
2. Keseragaman bobot	32
3. Keseragaman kandungan	33
4. Kekerasan tablet	35
5. Kerapuhan tablet	36
6. Waktu hancur	37
B. Penetapan kadar furosemid	38
1. Penentuan panjang gelombang maksimum	38
2. Penentuan kurva baku dan validasi metode	39
3. Penentuan kadar furosemid	41
C. Uji disolusi	41
1. Parameter Q_{60}	42
2. Parameter DE_{60}	44
3. Parameter <i>Similary Factor</i> (F2) dan <i>Difference Factor</i> (F1)	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	47
A. Kesimpulan	47
B. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	51

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Proses perjalanan obat ke dalam tubuh	13
2. Berbagai macam alat dan metode uji disolusi.....	14
3. Struktur kimia furosemid	19
4. Grafik regresi linier kurva baku furosemid dengan pelarut NaOH 0,1 N	39
5. Grafik regresi linier kurva baku furosemid dengan pelarut buffer fosfat <i>pH</i> 5,8	40
6. Grafik % pelepasan tablet furosemid terhadap waktu	42

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet	10
2. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi	16
3. Hasil uji mutu fisik tablet furosemid	31
4. Hasil uji <i>Mann-Whitney</i> keseragaman bobot	33
5. Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> keseragaman kandungan	34
6. Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> kekerasan tablet	35
7. Hasil uji <i>Mann-Whitney</i> kerapuhan tablet	37
8. Panjang gelombang maksimum furosemid pada masing-masing pelarut	38
9. Hasil perhitungan LOD dan LOQ	40
10. Hasil penetapan kadar tablet furosemid	41
11. Hasil Q_{60} kelima merek tablet furosemid	42
12. Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> Q_{60} tablet furosemid	43
13. Hasil uji DE_{60} kelima merek tablet furosemid	44
14. Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> DE_{60} tablet furosemid	45
15. Hasil uji F_1 dan F_2 tablet furosemid	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil pemeriksaan keseragaman ukuran tablet furosemid	51
2 Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet furosemid dan perhitungan menurut persyaratan FI III	52
3. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet	57
4. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet	59
5. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet	63
6. Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan tablet	64
7. Hasil penetapan kadar tablet furosemid	69
8. Hasil pemeriksaan % kadar terdissolusi tablet furosemid	70
9. Hasil uji Q_{60} tablet furosemid	73
10. Hasil uji DE_{60} tablet furosemid	76
11. Hasil perhitungan F_1 dan F_2 tablet furosemid	79
12. Pembuatan kurva baku	80
13. Validasi metode analisis	83
14. Laporan analisis bahan baku furosemid	85
15. Gambar panjang gelombang maksimum furosemid dalam larutan NaOH 0,1 N dan buffer fosfat pH 5,8	86
16. Gambar operating time furosemid dalam larutan NaOH 0,1 N dan buffer fosfat pH 5,8.....	87
17. Gambar disintegration tester, friabilator tester, hardness tester, ph meter, dissolution tester, spektro UV-VIS	88

INTISARI

SEPTIANO, R., 2017, UJI MUTU FISIK TABLET DAN DISOLUSI TERBANDING TABLET FUROSEMID GENERIK DENGAN INOVATOR. SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Obat generik merupakan salah satu alternatif pilihan bagi masyarakat disamping obat bermerek dagang dan inovator. Anggapan masyarakat tentang rendahnya mutu obat generik disebabkan karena harganya yang relatif lebih murah dibandingkan obat bermerek atau obat inovator. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kemiripan profil disolusi dan mutu fisik tablet furosemid generik dengan inovator.

Pengujian dilakukan dengan cara uji disolusi terbanding. Disolusi terbanding menggunakan tablet furosemid yang terdiri dari 1 produk obat inovator, 2 produk obat generik bermerek dagang dan 2 produk obat generik berlogo. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat tipe 2 (metode dayung), dalam media 900 mL larutan buffer fosfat *pH* suhu 37°C dengan kecepatan pengadukan 50 putaran per menit.

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini adalah adanya kemiripan profil disolusi antara produk obat generik bermerek dagang dan produk obat inovator ditunjukkan dengan nilai F_2 berada diantara 50-100, sedangkan 1 dari 2 produk obat generik berlogo mempunyai perbedaan profil disolusi dengan produk inovator. Jumlah kumulatif kelima merek tablet furosemid yang terdisolusi dalam larutan buffer fosfat *pH* 5,8 sampai dengan 60 menit lebih dari 80 %, sehingga jumlah obat yang terdisolusi memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III.

Kata kunci : furosemid, uji disolusi terbanding, produk inovator, produk generik

ABSTRACT

SEPTIANO, R., 2017, PHYSICAL QUALITY TABLET TEST AND COMPARATIVE DISSOLUTION GENERIC FUROSEMIDE TABLET WITH INNOVATOR TABLET TEST. SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Generic drug is one of the alternative options for the community beside trade names drugs and innovator drugs. Social opinions about the low quality of generic drugs are because the prices are relatively cheaper than the branded drugs or innovators drugs. The purpose of this research is to know the similarity dissolution profile and physical quality furosemide generic tablets with innovator drugs.

The test was done by dissolution comparative test. Dissolution comparative test using furosemide tablet consists of 1 product of innovator, 2 products of generic trademarked and 2 products of generic logo. The test was done using dissolution tool type 2 (paddle method), with the medium of 900 mL aqueous phosphate buffer in pH 5,8 with temperature 37° C by stirring fifty round per minute speed.

The results of this research is there are similarities dissolution profile found between generic trademarked products and innovator products indicated by the value of F_2 among the 50-100, while 1 of 2 generic logo products have different dissolution profile with innovators products. The cumulative amount of the fifth brands tablets of furosemide dissolved in aqueous phosphate buffer in pH 5.8 until 60 minutes is more than 80%, so the amount of the dissolved drugs meet the requirements of third edition of Indonesian Pharmacopoeia .

Keywords : furosemide, comparative dissolution test, innovator product, generic product

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obat merupakan komponen yang sangat penting bagi masyarakat dalam bidang kesehatan. Masyarakat saat ini lebih rentan terserang penyakit yang bermacam-macam jenisnya, oleh sebab itu banyak obat yang dikembangkan dengan berbagai macam formula untuk meningkatkan mutu dan khasiat obat. Obat sendiri didefinisikan sebagai zat aktif yang berasal dari nabati, hewani, kimiawi alam maupun sintesis dalam dosis atau kadar tertentu yang dapat digunakan untuk, terapi, diagnosa terhadap suatu keadaan penyakit pada manusia ataupun hewan. Zat aktif pada obat terlebih dahulu dibuat dalam bentuk sediaan sebelum digunakan seperti dalam bentuk sediaan tablet (Admar 2004).

Produk obat yang beredar di Indonesia terdiri atas produk obat inovator, produk dengan nama dagang (bermerek) dan generik berlogo. Obat generik merupakan salah satu alternatif pilihan bagi masyarakat karena harganya lebih murah dibandingkan harga obat dengan nama dagang dan inovator karena disebabkan adanya penekanan pada biaya produksi dan promosi. Persaingan harga diikuti pengendalian mutu yang bersaing ketat akan mengarah pada tersedianya obat generik bermutu tinggi dan dengan harga yang terjangkau (Depkes RI 2006).

Obat Generik Berlogo merupakan obat program pemerintah yang penggunaannya diberlakukan melalui Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 085/Menkes/Per.1/1989 tanggal 28 Januari 1989. Harga obat generik yang murah dapat membantu meningkatkan efisiensi, cakupan dan pemerataan pelayanan kesehatan untuk masyarakat. Masyarakat mengira bahwa mutu obat generik kurang baik dibandingkan obat bermerek. Harganya yang terbilang murah membuat masyarakat tidak percaya bahwa obat generik sama berkualitasnya dengan obat paten. Obat generik memiliki khasiat yang sama dengan obat paten sehingga dapat meringankan beban masyarakat yang kurang mampu agar dapat membeli obat yang dibutuhkan (Nugraheni 2006).

Obat generik diproduksi sebagai kebijakan pemerintah dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat, namun penggunaan obat generik di Indonesia masih sangatlah rendah jika dibandingkan dengan negara Asia yang lainnya. Penggunaan obat generik di Indonesia hanya sebesar 5-7% sementara di negara lain seperti Taiwan penggunaan obat generik mencapai 70%. Faktor yang menyebabkan rendahnya penjualan obat generik adalah kurangnya informasi tentang mutu obat generik. Informasi mengenai mutu obat generik sangat dibutuhkan untuk memberikan keyakinan kepada masyarakat tentang obat generik. Informasi ini sangat penting untuk menghilangkan pemikiran masyarakat tentang rendahnya mutu obat generik karena harganya yang relatif lebih murah dibandingkan obat yang bermerek atau inovator dan untuk mendukung adanya substitusi ke obat generik dibutuhkan uji ekivalensi (ISFI 2005).

Dua tablet yang mengandung zat aktif dan kadar obat yang sama dari pabrik yang berlainan atau formula yang berlainan akan menghasilkan profil disolusi dan ketersediaan farmasi yang berbeda-beda. Perbedaan ini dikarenakan setiap pabrik mempunyai metode fabrikasi dan formula yang berbeda, akan tetapi produk obat generik tetap memiliki mutu, efikasi dan keamanan obat yang sama bagusnya dengan obat bermerek dagang maupun inovator karena sebelum dipasarkan obat generik akan melalui berbagai uji, seperti uji BA (bioavailabilitas) dan uji BE (bioekivalensi). Uji BA dan BE ini memang dilakukan untuk membuktikan bahwa mutu suatu obat generik sama dengan obat bermerek dagang dan obat inovator. Isi kandungan obat generik dengan obat bermerek dagang sama saja hanya kemasannya saja yang berbeda sementara khasiat dan efek sampingnya tidak berbeda (Anwar 2010).

Produk obat antara satu formula dengan formula yang lain memiliki kemampuan yang berbeda-beda dalam proses absorpsinya, hal ini berkaitan dengan kelarutan zat aktif yang terkandung di dalam obat. Bahan obat yang mudah larut akan mudah terdisolusi dalam cairan tubuh, sedangkan untuk bahan yang sukar larut dalam hal ini adalah tablet furosemid memerlukan waktu yang lama dalam proses disolusi obat, maka dari itu tahapan disolusi merupakan tahapan yang sangat penting untuk tablet furosemid yang termasuk dalam

golongan BCS kelas 4 yaitu mempunyai sifat kelarutan rendah dan permeabilitas dalam usus rendah. Laju dari disolusi obat ini dapat digunakan untuk memprediksi keberhasilan absorpsi obat dengan bahan aktif yang sama tetapi dalam formula yang berbeda dan dapat dibandingkan melalui uji disolusi terbanding (Syukri 2002). Uji disolusi terbanding merupakan uji ekivalensi *in vitro* yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator atau komparator, dianjurkan bahwa potensi dan karakteristik disolusi *in vitro* dari produk obat uji dan pembanding dipastikan dahulu sebelum dilakukan studi bioekivalensi (BPOM 2004).

Furosemid (asam-4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilat) merupakan obat diuretik kuat dengan durasi pendek yang digunakan untuk terapi edema, dan hipertensi. Furosemid merupakan obat yang sangat sukar larut dalam air (Depkes RI 1995). Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutic Classification System/BCS*) furosemid termasuk dalam golongan BCS kelas 4 (kelarutan dan permeabilitas dalam usus rendah) sehingga memerlukan uji ekivalensi *in vitro* dan *in vivo*. Furosemid digunakan secara luas dalam bidang kesehatan khususnya untuk pengobatan hipertensi (Gemari 2006). Tablet furosemid bermerek yang beredar di pasaran jauh lebih mahal daripada tablet generik (ISFI 2003).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas didapatkan perumusan masalah sebagai berikut:

- a. Bagaimana mutu fisik dan profil disolusi tablet furosemid inovator, generik merek dagang dan generik berlogo?
- b. Apakah ada perbedaan mutu fisik dan profil disolusi tablet furosemid inovator, generik merek dagang dan generik berlogo?

C. Tujuan penelitian

- a. Mengetahui mutu fisik dan profil disolusi tablet furosemid inovator, generik merek dagang dan generik berlogo.

- b. Membandingkan mutu fisik dan profil disolusi tablet furosemid inovator, generik merek dagang dan generik berlogo.

D. Manfaat penelitian

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang persamaan khasiat antara obat generik dan obat inovator, sehingga masyarakat tidak perlu ragu untuk menggunakan obat generik sebagai substitusi dari obat bermerek dagang. Penelitian ini diharapkan dapat membantu pemerintah dalam meningkatkan kesehatan masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obat

1. Pengertian obat inovator dan generik

Obat merupakan salah satu komponen yang tidak tergantikan dalam pelayanan kesehatan. Obat berupa bahan atau campuran bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi pada tubuh dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan penyakit, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi. Akses terhadap obat terutama obat esensial merupakan salah satu hak asasi manusia. Kebijakan pemerintah terhadap peningkatan akses obat diselenggarakan melalui kebijakan yaitu Undang-Undang sampai Keputusan Menteri Kesehatan yang mengatur berbagai ketentuan berkaitan dengan obat (Depkes RI 2006).

Secara Internasional obat dibagi menjadi 2 yaitu obat paten atau inovator dan obat generik. Obat Paten atau obat inovator adalah obat yang baru ditemukan berdasarkan riset dan memiliki masa paten yang tergantung dari jenis obatnya. Menurut UU No. 14 Tahun 2001 masa berlaku paten di Indonesia adalah 20 tahun, sedangkan obat generik adalah obat yang mengandung zat aktif sesuai nama generiknya, contoh furosemid generik berarti obat yang dibuat dengan kandungan zat aktif furosemid, dipasarkan dengan nama furosemid. Obat generik dibagi menjadi 2 yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek dagang (Depkes RI 2006).

Obat Generik Berlogo (OGB) adalah suatu jenis obat yang memiliki komposisi yang sama dengan obat patennya diproduksi setelah masa paten dari obat paten berakhir. Obat Generik Berlogo ini dipasarkan dengan menggunakan nama zat aktifnya sebagai nama produk dagangnya. Obat generik bermerek dagang (*branded generic*) adalah obat yang dibuat sesuai dengan komposisi obat paten, yang boleh diproduksi setelah masa paten dari obat paten telah berakhir dan

obat ini dipasarkan dengan merek dagang sesuai keinginan produsennya (pabriknya) (Sarnianto 2007).

2. Alasan obat generik murah

Obat generik berlogo mempunyai harga yang lebih murah dibandingkan dengan obat generik bermerek dagang tetapi tidak terlampau banyak, berbeda dengan harga obat inovator yang mempunyai harga sampai 20 kalinya obat generik. Alasan obat generik murah, diantaranya adalah produksi obat generik tidak diperlukan lagi riset penemuan dan pengembangan obat yang sangat mahal biayanya, obat generik hanya memerlukan riset formulasi agar kadarnya dalam darah sebanding dengan obat inovatornya, selain itu obat generik pun dijual dalam kemasan besar, sehingga tidak diperlukan biaya pengemasan. Obat ini pun tidak dipromosikan sehingga tidak membutuhkan sponsor atau publikasi seperti obat paten atau bermerek yang memerlukan publikasi untuk beberapa produk unggulannya, dengan begitu harga obat benar-benar ditekan. Alasan ini menyebabkan harga obat generik jauh lebih murah (Idris dan Widjajarta 2008).

Penggunaan obat generik saat ini masih sering diperdebatkan dalam dunia kesehatan terutama mutu dan khasiat. Anggapan masyarakat bahwa harga obat generik berlogo yang jauh lebih murah dibandingkan obat bermerek dagang maupun inovator timbul pemikiran bahwa kedua obat mempunyai perbedaan mutu dan khasiat. Pemikiran tersebut memunculkan anggapan bahwa mutu obat generik lebih rendah dibandingkan obat paten. Penggunaan obat generik sebenarnya ditujukan untuk meringankan beban masyarakat khususnya masyarakat menengah ke bawah mengingat harga yang lebih murah, sehingga efisiensi dan pemerataan layanan kesehatan masyarakat meningkat. Masyarakat juga mendapatkan obat yang bermutu, aman dan efektif dengan harga yang terjangkau (Widjajarta 2004).

3. Bioavailabilitas

Bioavailabilitas merupakan kecepatan dan jumlah zat aktif yang terkandung dalam suatu sediaan untuk lepas mencapai sirkulasi (Sunoko & Rya 2004). Berdasarkan definisi tersebut maka dengan mengetahui bioavailabilitas suatu obat dapat diketahui bagaimana daya terapeutik, aktivitas klinik serta aktivitas toksik suatu obat. Absorpsi berperan penting dalam menentukan bioavailabilitas

terapeutik yang sesuai. Faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas obat antara lain: sifat fisikokimia obat, ukuran partikel obat, luas permukaan obat, kelarutan obat, bentuk kimia obat, lipofilisitas obat, dan stabilitas obat (Shargel & Yu 2005).

3.1. Kegunaan studi bioavailabilitas

Studi bioavailabilitas dilakukan baik terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui maupun terhadap obat dengan efek terapeutik yang belum disetujui FDA (*Food Drug Administration*) untuk dipasarkan. Bioavailabilitas diperlukan untuk menggambarkan fraksi dari dosis obat yang mencapai sirkulasi sistemik yang merupakan salah satu bagian dari aspek farmakokinetik obat, diartikan bahwa obat yang diberikan secara intravena bioavailabilitasnya 100%. Obat yang diberikan melalui rute pemberian lain (seperti melalui oral atau intra muskular) bioavailabilitasnya berkurang (karena absorpsi yang tidak sempurna dan metabolisme lintas pertama) (Shargel & Yu 2005).

4. Bioekivalensi

Bioekivalensi (kesetaraan hayati) adalah tidak adanya perbedaan signifikan dalam kecepatan dan jumlah zat aktif atau senyawa aktif dari produk ekivalen farmasetik atau alternatif farmasetik yang tersedia di tempat kerja obat jika diberikan dalam dosis molar yang sama di bawah kondisi yang sama dalam penelitian yang didesain dengan tepat (FDA 2014a).

Dua produk obat disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan. Bioavailabilitas yang tidak memenuhi kriteria bioekivalen berarti kedua produk obat tersebut dikatakan bioinekivalen (BPOM 2004).

5. Uji ekivalensi *in vitro*

Uji ekivalensi *in vitro* atau yang disebut uji disolusi terbanding adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator/komparator. Profil disolusi *in vitro* dari produk obat uji dan pembanding dipastikan terlebih dahulu sebelum dilakukan studi bioavailabilitas dan bioekivalensi. Uji disolusi terbanding juga dapat

digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan monitor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (BPOM 2004).

6. Uji ekivalensi *in vivo*

Uji ekivalensi *in vivo* yang selanjutnya disebut uji bioekivalensi adalah uji bioavailabilitas atau farmakodinamik komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antara obat uji (obat *copy*) dengan obat inovator/komparator. Uji ekivalensi *in vivo* dapat berupa studi bioekivalensi farmakokinetik, studi farmakodinamik komparatif, atau uji klinik komparatif. Dokumentasi ekivalensi *in vivo* diperlukan jika ada resiko bahwa peredaran bioavailabilitas dapat menyebarkan inekivalensi terapi (BPOM 2004).

7. Ketersediaan farmasetik

Ketersediaan farmasetik merupakan bagian obat yang dibebaskan dari bentuk pemberiannya dan tersedia untuk proses reabsorpsi, misalnya dari tablet, kapsul, serbuk, suspensi, suppositoria dan sebagainya. Ketersediaan farmasetik menyatakan kecepatan larut (dan jumlah) dari obat yang tersedia secara *in vitro* (Tjay dan Rahardja 2002). Studi disolusi obat memberikan indikasi yang sama dengan bioavailabilitas obat. Idealnya disolusi obat *in vitro* berkorelasi bioavailabilitas *in vivo* (Shargel *et al.* 2005).

B. Tablet

1. Pengertian tablet

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya, dan dalam aspek lainnya tergantung padacara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian obat-obat secara oral dan kebanyakan dari tablet ini dibuat dengan penambahan zat warna, zat pemberi rasa dan lapisan-lapisan dalam berbagai jenis. Tablet lain yang penggunaannya dengan cara sublingual, bukal, atau melalui vagina, tidak boleh mengandung bahan tambahan seperti pada tablet yang digunakan secara oral.

Banyak keuntungan tablet yang digunakan secara oral yang telah banyak diterangkan (Ansel 2005).

2. Bahan tambahan tablet

2.1. Bahan pengisi (*diluent*). Bahan pengisi adalah bahan yang digunakan untuk mengisi suatu tablet yang berupa zat inert secara farmakologis yang ditambahkan ke dalam suatu formulasi sediaan tablet, bertujuan untuk penyesuaian bobot dan ukuran tablet sesuai dengan yang dipersyaratkan, untuk membantu kemudahan dalam pembuatan dan pengempaan tablet, dan juga digunakan untuk meningkatkan mutu sediaan tablet. Zat pengisi yang sering digunakan: laktosa, laktosa anhidrat, laktosa semprot kering, *fast flow lactose* (FFL), starch 1500, dan mikrokristalin selulosa.

2.2. Bahan pengikat (*binder*). Bahan pengikat merupakan bahan yang penting untuk ditambahkan ke dalam tablet. Bahan pengikat ditambahkan ke dalam formulasi tablet untuk menambah kohesivitas serbuk sehingga memberi ikatan yang penting untuk membentuk granul yang di bawah pengempaan akan membentuk suatu massa kohesif atau kompak yang disebut tablet. Beberapa jenis pengikat yang sering digunakan: pati 5-10%, pati pragelatinisasi 0,5%, starch 1500, gelatin 2-10%, sukrosa 50-75%, akasia 10-25%, polivinilpirolidon 3-15%.

2.3. Bahan penghancur (*disintegrator*). Bahan ini dimaksudkan agar tablet dapat hancur dalam saluran cerna. Zat-zat yang digunakan seperti: amilum kering, gelatin, agar-agar, natrium alginat.

2.4. Bahan pelicin (*lubricant*). Bahan ini dimaksudkan agar tablet tidak lekat pada cetakan. Zat-zat yang digunakan seperti: talcum, magnesii stearat, asam stearate digunakan dalam pembuatan tablet, dan bahan tambahan pada tablet, Bahan pelicin pada tablet dibuat granul (butiran kasar) karena serbuk yang halus tidak mengisi cetakan dengan baik. Tujuan dibuat granul adalah mengisi cetakan secara tetap dan dapat dihindari tablet menjadi *capping* (retak) (Siregar 2010).

3. Pemeriksaan mutu fisik tablet

3.1. Keseragaman ukuran tablet. Ketebalan tablet diperhitungkan melalui volume dari bahan yang diisikan ke dalam cetakan, garis tengah cetakan dan besarnya tekanan yang dipakai *punch* untuk menekan bahan isian, sedangkan

untuk menghasilkan tablet yang ketebalannya seragam perlu pengawasan supaya bahan yang diisikan dan tekanan yang diberikan tetap sama. Ketebalan luar tablet tunggal dapat diukur dengan tepat memakai mikrometer yang dapat memberikan informasi tentang variasi antar tablet (Ansel 2005). Diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet (Dirjen POM 1979).

3.2. Keseragaman bobot tablet. Keseragaman bobot tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang secara seksama 20 tablet, menghitung bobot rata-rata tiap tablet. Tablet ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Dirjen POM 1979). Seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Dirjen POM 1979)

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

3.3. Keseragaman kandungan. Keseragaman kandungan dapat ditetapkan dengan dua metode yaitu keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Keseragaman bobot digunakan untuk sediaan yang mengandung zat aktif yang merupakan bagian terbesar dari tablet dan jika uji keseragaman bobot cukup mewakili keseragaman kandungan. Keseragaman bobot bukan merupakan indikasi yang cukup dari keseragaman kandungan jika tablet bersalut gula. Oleh karena itu umumnya farmakope mensyaratkan bahwa tablet bersalut dan tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau kurang dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50% bobot sediaan, harus memenuhi syarat uji keseragaman sediaan yang pengujiannya dilakukan pada tiap tablet. Kadar zat aktif tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6% (Dirjen POM 1979).

3.4. Kekerasan tablet. Ketahanan tablet saat guncangan pada waktu pembuatan, pengepakan dan distribusi bergantung pada kekerasan tablet. Ketahanan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, porositas, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pengempaan. Kekerasan dinyatakan dalam satuan kg dari tenaga yang diperlukan untuk memecahkan tablet. Kekerasan juga akan mempengaruhi waktu hancur dan kerapuhan tablet. Alat yang digunakan untuk uji ini adalah *hardness tester* dengan cara meletakkan tablet pada posisi tegak pada landasan, kemudian diatur jarak antara landasan dan baut pegas yang ada di atasnya sehingga tablet pada posisi terhimpit bila pengungkit ditekan. Tablet yang baik mempunyai kekuatan antara 4-8 kg (Dirjen POM 1995).

3.5. Kerapuhan atau friabilitas tablet. Kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap guncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan. Pengujian kerapuhan dilakukan dengan alat *friabilitor tester*. Batas kerapuhan tablet yang masih diterima kurang dari 0,8 %. Kerapuhan di atas 0,8 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang kuat. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi konsentrasi/kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet (Sulaiman 2007). Kerapuhan tablet ditetapkan dengan cara 20 tablet yang sudah dibersihkan dari debu dan ditimbang, dimasukkan dalam alat *friabitator tester*. Alat diatur putarannya sebanyak 100 putaran dengan kecepatan 25 rpm (Ansel 2005).

3.6. Waktu hancur tablet. Waktu hancur tablet merupakan waktu yang diperlukan tablet untuk hancur dalam media yang sesuai sehingga tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kassa. Waktu hancur dipengaruhi oleh sifat fisika-kimia granul dan kekerasan tablet. Pengujian waktu hancur dengan cara tablet yang akan di uji (sebanyak 6 tablet) dimasukkan dalam tiap *tube*, setelah itu ditutup dengan penutup dan dinaik-turunkan keranjang tersebut dalam medium air dengan suhu 37° C. Waktu hancur tablet dihitung berdasarkan tablet yang paling terakhir hancur (Sulaiman 2007), kecuali dinyatakan lain waktu diperlukan untuk menghancurkan kelima tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut

dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput (Dirjen POM 1979).

C. Disolusi

1. Pengertian disolusi

Disolusi adalah proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarutnya dalam media pelarut, sedangkan laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang dapat larut dalam waktu tertentu pada kondisi antar permukaan (cair-padat), suhu dan komposisi media yang dibakukan. Tetapan laju disolusi merupakan suatu besaran yang menunjukkan jumlah bagian senyawa obat yang larut dalam media per satuan waktu. Uji disolusi yang diterapkan pada sediaan obat bertujuan untuk mengukur serta mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media pelarut yang diketahui volumenya pada waktu dan suhu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didesain untuk menguji parameter disolusi terbanding (Sunoko & Henna Rya, 2004). Uji disolusi terbanding merupakan uji yang berguna untuk membandingkan profil disolusi antara produk obat *copy* dengan produk pembanding (Syukri 2002).

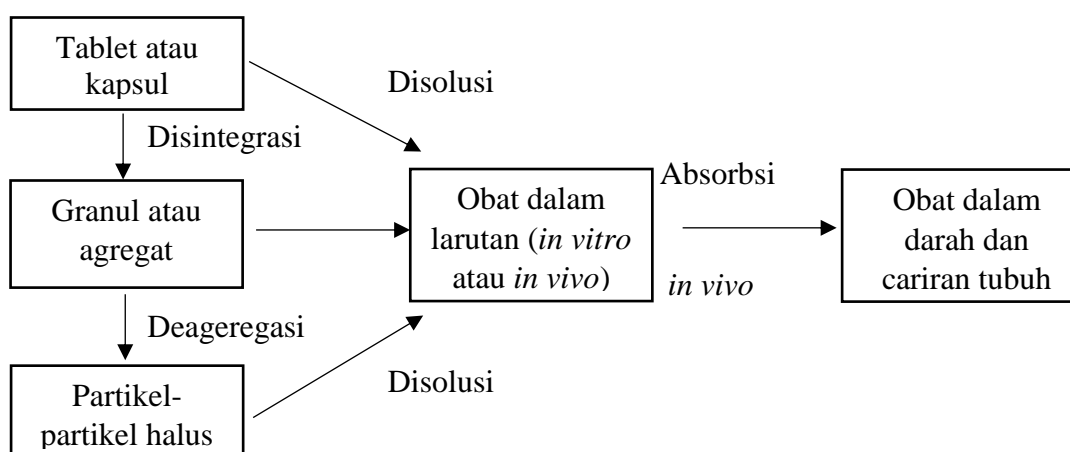
Menurut Syukri (2002), disolusi merupakan proses pemindahan molekul obat dari bentuk padat ke dalam larutan pada suatu medium. Disolusi menunjukkan jumlah bahan obat yang terlarut dalam waktu tertentu. Disolusi menggambarkan efek obat secara *in vitro*, jika disolusi memenuhi syarat maka diharapkan obat akan memberikan khasiat secara *in vitro*. Obat yang telah memenuhi persyaratan kekerasan tablet, waktu hancur tablet, kerapuhan tablet, keseragaman bobot tablet, dan penetapan kadar tablet, belum tentu dapat menjamin bahwa suatu obat memenuhi efek terapi, karena itu uji disolusi harus dilakukan pada setiap produksi tablet atau kapsul untuk mengetahui profil disolusi dari tablet tersebut sehingga dapat menjamin mutu obat.

2. Pengertian laju disolusi

Laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang larut persatuan waktu di bawah kondisi yang dibakukan dari antar permukaan cairan/solid, suhu dan komposisi suatu pelarut. Laju disolusi dapat dijadikan tahap pembatasan kecepatan sebelum

zat aktif berada dalam darah (Siregar & Wikarsa 2010). Laju disolusi diatur oleh laju difusi molekul-molekul zat terlarut melewati lapisan difusi ke dalam badan dari larutan tersebut (Ansel 2005).

Kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatas kecepatan sebelum obat berada dalam darah. Proses disolusi untuk suatu partikel obat tertentu adalah cepat, atau jika obat diberikan sebagai suatu larutan dan tetap ada dalam tubuh seperti itu, laju obat yang terabsorpsi terutama akan tergantung pada kesanggupannya menembus pembatas membran, tetapi jika laju disolusi untuk suatu partikel obat lambat, misalnya mungkin karena karakteristik zat obat atau bentuk dosis yang diberikan, proses disolusinya sendiri akan merupakan tahap yang menentukan laju dalam proses absorpsi (Martin *et al.* 2006).



Gambar 1. Proses perjalanan obat ke dalam tubuh

3. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif

Menurut Siregar & Wikarsa (2010), beberapa yang mempengaruhi disolusi zat aktif antara lain adalah faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif dalam obat meliputi karakteristik fase solid, polimorfisa, karakteristik partikel, kelarutan zat aktif dan pembentukan garam. Faktor yang lain yaitu berhubungan dengan formulasi suatu sediaan meliputi eksipien atau zat tambahan, zat pengisi, desintegran, pengikat, lubrikan, antiadherent, glidan, pengaruh surfaktan dan pengaruh zat pewarna larut-air pada laju disolusi. Faktor mengenai bentuk sediaan meliputi metode granulasi/ prosedur pembuatan, ukuran granul, interaksi zat aktif-eksipien, pengaruh gaya kempa, dan pengaruh penyimpanan pada laju disolusi

serta karakteristik alat disolusi meliputi eksentrisitas gerakan pengaduk, vibrasi/getaran, intensitas pengadukan, dan kesejajaran unsur pengadukan juga mempengaruhi disolusi zat aktif. Faktor lain berupa Faktor yang berkaitan dengan parameter uji disolusi yaitu *pH* media disolusi, suhu media disolusi, viskositas media disolusi dan tegangan permukaan media disolusi.

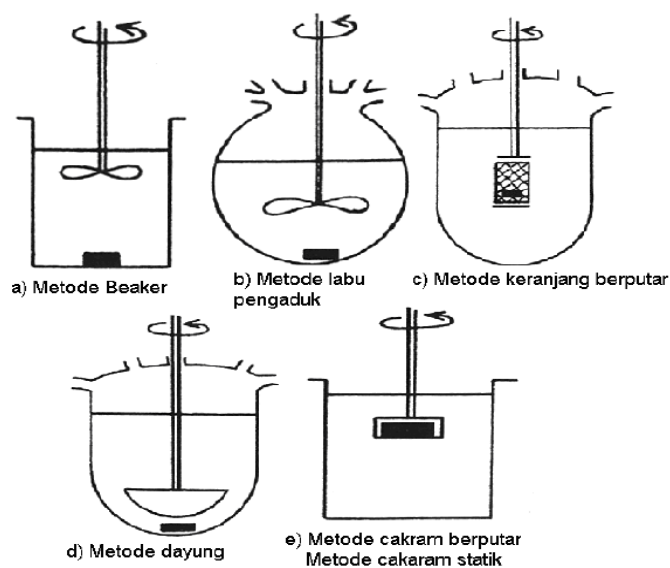
4. Alat dan metode uji disolusi

Alat uji disolusi mempunyai fungsi untuk melepaskan zat aktif dan melarutkannya dari sediaan. Alat ini berfungsi untuk mengekstraksi zat aktif dari sediaannya dalam satuan waktu di bawah antar permukaan cairan-solid, suhu dan komposisi media yang dilakukan. Penggunaan alat disolusi disertai dengan media disolusi (Siregar & Wikarsa 2010).

Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV metode disolusi terdiri dari 4 metode yaitu alat 1, alat 2, alat 3 dan alat 4, namun metode yang biasa digunakan hanya alat 1 (metode basket) dan alat 2 (metode dayung).

4.1. Metode keranjang/ basket. Alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam suatu tangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap.

4.2. Metode dayung. Alat ini menggunakan dayung yang terdiri dari dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa goyangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi. Jarak $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar (Dirjen POM 1995).



Gambar 2. Berbagai macam alat dan metode uji disolusi

5. Media disolusi

Media disolusi menggunakan pelarut yang tertera pada monografi, bila media disolusi adalah suatu larutan buffer, pH larutan ditetapkan dan diatur hingga berada dalam batas 0,05 satuan pH yang tertera pada monografi (Dirjen POM 1995). Medium disolusi diformulasikan sedekat mungkin dengan pH *in vivo* yang diantisipasi dengan kata lain merupakan simulasi dari pH *in vivo*. Medium disolusi yang didasarkan pada 0,1 N HCl digunakan untuk menurunkan pH yang mendekati pH lambung, hal ini disebabkan pH lambung manusia berada di sekitar nilai 1-3. Cairan disolusi lambung dapat pula digunakan. Makanan dapat meningkatkan pH lambung sampai dengan pH 3-5 (Agoes 2008). Beberapa cairan disolusi berada pada pH netral, walaupun dalam kenyatannya apabila tablet ditelan akan berada atau mencapai pH rendah lambung. Penggunaan surfaktan dan enzim dapat dipakai sebagai perkiraan kasar cairan intestinal walaupun surfaktan ditambahkan untuk meningkatkan kelarutan obat secara solubilisasi miselar (Agoes 2008).

6. Kegunaan uji disolusi

Uji disolusi digunakan untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi penting sebagai petunjuk untuk menjamin produk obat *copy* yang akan mendapat izin edar bioekivalen dengan produk obat

inovatornya, pengembangan formulasi dan produk obat, kontrol kualitas selama proses produksi, memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar batch dan regulasi pemasaran produk obat. Uji disolusi merupakan uji tahap awal yang dilakukan sebelum melanjutkan ke uji bioavailabilitas (Allen *et al.* 2005).

Uji disolusi terbanding dapat digunakan untuk memastikan kualitas dan sifat-sifat produk suatu obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran. BPOM memberikan ketentuan untuk uji disolusi terbanding yaitu dengan melihat nilai F_2 (faktor kemiripan) antara produk uji dengan produk pembandingan (BPOM 2004).

7. Persyaratan uji disolusi terbanding

Persyaratan disolusi tidak berlaku untuk kapsul gelatin lunak kecuali bila dinyatakan dalam masing-masing monografi. Apabila pada etiket dinyatakan bahwa sediaan bersalut enterik, sedangkan dalam masing-masing monografi uji disolusi atau uji waktu hancur tidak secara khusus dinyatakan untuk sediaan bersalut enterik, maka digunakan cara pengujian untuk sediaan lepas lambat seperti yang tertera pada uji pelepasan obat, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi (Dirjen POM 1995).

8. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi

Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi IV, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dinyatakan memenuhi apabila jumlah zat aktif yang terlarut dari sediaan yang diuji sesuai dengan tabel penerimaan. Pengujian dilanjutkan sampai tiga tahap, kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S_1 , atau S_2 .

Harga Q merupakan jumlah zat aktif yang terlarut, seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket. Arti angka 5% dan 15% adalah persen dari jumlah yang tertera pada etiket sehingga mempunyai arti yang sama dengan Q . Kecuali ditetapkan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan umum yang telah ditentukan untuk penetapan satu titik tunggal ialah terdisolusi 75% dalam 45 menit dengan menggunakan Alat 1 pada 100 rpm atau Alat 2 pada 50 rpm (Siregar & Wikarsa 2010).

Tabel 2. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi

Tahap	Jumlah sediaan yang diuji	Kriteria penerimaan
S ₁	6	Tiap unit tidak kurang dari Q + 15%
S ₂	6	Rata-rata dari 12 unit sediaan (S ₁ + S ₂) sama atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaanpun yang kurang dari Q - 15%.
S ₃	12	Rata-rata dari 24 unit sediaan (S ₁ + S ₂ + S ₃) sama atau lebih besar dari Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan kurang dari Q - 15% dan tidak satu unitpun kurang dari Q - 25%.

9. Metode pengungkapan hasil uji disolusi

Metode pengungkapan yang digunakan untuk penentuan hasil uji disolusi antara lain yang pertama adalah waktu yang diperlukan sejumlah zat aktif tertentu melarut dalam medium disolusi, contohnya T₈₀ artinya waktu yang diperlukan agar 80% zat aktif terlarut dalam medium selama 60 menit. Parameter kedua adalah jumlah konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam medium pada waktu tertentu, misalnya C₃₀ artinya dalam waktu 30 menit zat aktif melarut dalam medium sebanyak x % atau x mg/mL. Parameter ketiga adalah *Dissolution efficiency* merupakan persen yang menggambarkan keberadaan obat dalam sirkulasi sistemik dengan asumsi besarnya absorbs obat proporsional dengan konsentrasi obat terlarut (Banakar 1992).

Rumus yang digunakan untuk menghitung Efisiensi disolusi adalah sebagai berikut:

$$DE = \frac{\int_{t_1}^{t_2} y \cdot dt}{y_{100} x (t_2 - t_1)} \times 100 \dots \dots \dots (1)$$

Penjelasan y adalah presentase dari produk terlarut (luas kurva di bawah kurva pada waktu t). y₁₀₀ (t₂ - t₁) adalah luas bidang pada kurva yang menentukan semua zat telah terlarut pada selisih waktu (t₂ - t₁).

10. Pendekatan perbandingan profil disolusi

10.1. Pendekatan model *independent*. Profil disolusi ditentukan dengan menggunakan perbandingan faktor kemiripan atau *similarity factor* antara produk

uji dengan produk pembandingan. Keuntungan utama dari persamaan F_1 dan F_2 adalah menyediakan cara sederhana untuk membandingkan data, namun kedua persamaan tidak menjelaskan untuk struktur variabilitas atau korelasi data, dan keduanya peka terhadap jumlah poin yang digunakan. Parameter dalam menentukan faktor kemiripan adalah jumlah obat yang terlarut dalam media disolusi serta waktu yang dibutuhkan obat terlarut dalam media disolusi. Faktor kemiripan dapat dihitung dengan persamaan sebagai berikut:

$$F_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{2} \right) \sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\} \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan :

R_t = Presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembandingan ($R = reference$)

T_t = Presentase kumulatif yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji ($T = test$)

$$F_1 = \left\{ \left[\frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right] \times 100 \right\} \dots \dots \dots (3)$$

Nilai F_1 adalah nol ketika profil uji dan profil referensi identik dan meningkat secara proporsional dengan perbedaan antara kedua profil. Nilai f_2 sama dengan 50 atau lebih besar menunjukkan kesamaan atau ekivalensi antar produk yang berarti mempunyai kemiripan pada profil disolusi. Apabila produk yang dibandingkan memiliki profil disolusi yang sangat cepat (lebih dari 85% dalam waktu ≤ 15 menit dalam media buffer dengan metode yang telah dianjurkan), perbandingan profil disolusi antara ketiga produk tidak diperlukan (BPOM 2004).

10.2. Pendekatan model *dependent*. Pendekatan model *dependent* yang digunakan antara lain yang pertama model kinetika orde nol adalah % kumulatif pelepasan obat terhadap waktu. Persamaannya sebagai berikut :

$$Q_t = Q_0 + K_0 \cdot T \dots \dots \dots (4)$$

Dimana Q_1 adalah jumlah obat terlarut dalam waktu t , Q_0 adalah jumlah awal obat dalam larutan ($Q = 0$) dan K_0 adalah pelepasan orde nol secara konstan.

Model kedua yaitu model kinetika orde satu adalah log % kumulatif obat yang tersisa terhadap waktu. Persamaannya sebagai berikut :

$$\ln Q_1 = \ln Q_0 - k_1 \cdot T \dots \dots \dots (5)$$

Dimana Q_1 adalah jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t , Q_0 adalah jumlah awal obat dalam larutan dan K_1 adalah pelepasan awal obat secara konstan.

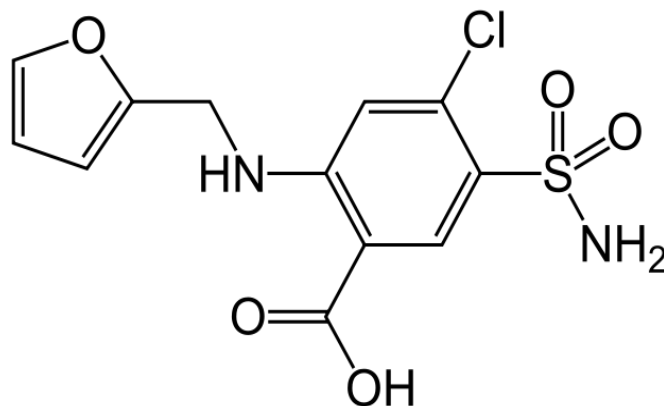
Model ketiga yaitu model Higuchi, mempelajari beberapa pelepasan obat yang larut dalam air dan mempunyai kelarutan rendah dalam air, dalam bentuk sediaan semi padat dan atau padat yang menggunakan matriks, persamaannya sebagai berikut :

$$Q_t = K_h \cdot t^{1/2} \dots\dots\dots(6)$$

Dimana K_h adalah laju disolusi Higuchi secara konstan.

D. Furosemid

Furosemid merupakan suatu derivat asam antranilat yang efektif sebagai diuretik. Efek kerjanya cepat dan dalam waktu yang singkat. Mekanisme kerja furosemid adalah menghambat penyerapan kembali natrium oleh sel tubuli ginjal. Furosemid meningkatkan pengeluaran air, natrium, klorida, kalium dan tidak mempengaruhi tekanan darah yang normal. Pada penggunaan oral, furosemid diabsorpsi sebagian secara cepat dan diekskresikan bersama urin dan feses (Lukmanto 2003).



Gambar 3. Struktur kimia furosemid

Furosemid mempunyai nama kimia asam-4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilat dan rumus molekulnya adalah $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, mempunyai berat molekul sekitar 330,74 S. Pemerian furosemid berupa serbuk hablur, putih sampai hampir kuning; tidak berbau. Kelarutan furosemid praktis tidak larut

dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam dimetilformamida dan dalam larutan alkali hidroksida; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter; sangat sukar larut dalam kloroform (Dirjen POM 1995).

Furosemid bekerja di dalam tubuh dengan awal kerja obat yang terjadi dalam waktu 0,5-1 jam setelah pemberian oral, dengan masa kerja yang relatif pendek \pm 6-8 jam. Absorpsi furosemid dalam saluran cerna cepat, ketersediaan hayatinya 60-69 % pada subyek normal, dan \pm 91-99 % obat terikat oleh plasma protein. Kadar darah maksimal dicapai 0,5-2 jam setelah pemberian secara oral, dengan waktu paruh biologis \pm 2 jam. Reabsorpsinya dari usus hanya lebih kurang 50%, $t_{1/2}$ plasmanya 30-60 menit. Ekskresinya melalui kemih secara utuh, pada dosis tinggi juga lewat empedu (Tjay dan Kirana 2002). Efek samping jarang terjadi dan relatif ringan seperti muntah, diare, dan kabur penglihatan. Pemakaian furosemid dengan dosis tinggi atau pemberian dengan jangka waktu lama dapat menyebabkan terganggunya keseimbangan elektrolit (Lukmanto 2003).

Furosemid dapat digunakan untuk pengobatan hipertensi ringan dan sedang, karena dapat menurunkan tekanan darah, Furosemid memiliki nilai kelarutan 0,01 mg/mL, $C \log P$ 1,9 dan $\log P$ 0,74 serta nilai pKa 3,9. Berdasarkan nilai $\log P$, maka furosemid digolongkan kepada kelas ke 4, yaitu sebagai obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas rendah sesuai dengan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) (Joseph *et al.* 1998).

E. Landasan Teori

Konsumen pada umumnya lebih suka mengkonsumsi produk bermerek/produk dengan nama dagang dibanding produk generik karena kepercayaan bahwa obat bermerek lebih mempunyai khasiat dan mutu yang tinggi. Tablet furosemid ditemukan di pasaran dengan beberapa merek dan harga yang berbeda. Nama-nama obat yang bermerek jauh lebih mahal daripada tablet generik, misalnya furosemid inovator mempunyai harga 32 kali lebih tinggi dari furosemid generik tablet (ISFI 2003).

Masyarakat mengira bahwa mutu obat generik kurang baik dibandingkan obat bermerek. Harganya yang terbilang murah membuat masyarakat tidak

percaya bahwa obat generik sama berkualitasnya dengan obat bermerek. Zat berkhasiat yang dikandung obat generik sama dengan obat bermerek. Kualitas obat generik tidak kalah dengan obat bermerek karena dalam memproduksi perusahaan farmasi bersangkutan harus melengkapi persyaratan ketat yang dikeluarkan oleh Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) (Idris dan Widjajarta 2008).

Penetapan harga obat generik sepenuhnya ditentukan oleh pemerintah, sedangkan harga obat bermerek dan inovator masih diserahkan pada mekanisme pasar karena di Indonesia belum ada mekanisme regulasi harga obat, jadi tidak berarti bahwa semakin mahal harga obat maka semakin baik mutunya. Anggapan itu keliru karena kandungan/komposisi obat generik dan bermerek itu sama saja. Obat generik sebelum dipasarkan akan melalui berbagai uji, seperti uji BA (bioavailabilitas) dan uji BE (bioekivalensi). Uji BA dan BE ini memang dilakukan untuk membuktikan bahwa mutu suatu obat generik sama dengan obat bermerek dan obat inovator. Isi kandungan obat generik dengan obat bermerek sama saja hanya kemasannya dan promosi produk saja yang berbeda karena obat bermerek biasanya mempunyai kemasan dan promosi yang lebih baik sedangkan obat generik tidak menggunakan promosi produk, sementara dari segi khasiat dan efek samping tidak berbeda (Anwar 2010).

Dua tablet yang mengandung zat aktif dan kadar obat yang sama dari pabrik yang berlainan atau formula yang berlainan tidak selalu menghasilkan kadar obat dalam darah dan efek terapi yang sama, dalam satu pabrik saja tablet dari batch yang berlainan bisa memberikan efek yang berbeda. Hal ini dikarenakan ketersediaan farmasi masing-masing berbeda karena setiap pabrik memiliki formula yang berbeda-beda (Syamsuni 2006). Faktor-faktor yang mempengaruhi ketersediaan farmasi masing-masing tablet berbeda adalah formulasi, bahan aktif, pengemas, proses, dan metode. Bioavailabilitas yang berbeda antara produk-produk obat dari zat berkhasiat sama bisa jadi karena perbedaan formula yang digunakan, metode dari produk pabrik pembuat yang digunakan, kerasnya prosedur kontrol kualitas dalam proses pembuatan dan

bahkan metode penanganan, peralatan, pengemasan dan penyimpanan (Ansel 2005).

F. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori, dapat ditarik suatu hipotesis bahwa:

1. Sediaan tablet furosemid inovator, generik bermerek dagang dan generik berlogo memiliki mutu fisik dan profil disolusi yang memenuhi persyaratan standar.
2. Sediaan tablet furosemid inovator, generik bermerek dagang dan generik berlogo yang diteliti menghasilkan mutu fisik dan profil disolusi yang bervariasi karena pabrik yang memproduksi tablet tersebut masing-masing mempunyai formulasi, metode dan proses pembuatan yang berbeda-beda.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi dari penelitian ini adalah tablet furosemid yang beredar di apotek daerah Surakarta dengan dosis masing-masing 40 mg.

2. Sampel

Sampel yang digunakan berjumlah 5 obat yang terdiri dari 1 obat inovator, 2 obat generik bermerek dagang dan 2 obat generik berlogo yang diperoleh dari salah satu apotek di Surakarta.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama pertama dalam penelitian ini adalah tablet furosemid inovator, generik bermerek dagang dan generik berlogo.

Variabel utama kedua dalam penelitian ini adalah mutu fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot tablet, keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet dan data uji disolusi tablet.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama yang telah diidentifikasi terlebih dahulu dapat diklasifikasikan ke dalam berbagai macam variabel yaitu variabel bebas, variabel terkendali dan variabel tergantung.

Variabel bebas adalah variabel yang sengaja direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah tablet furosemid inovator, generik bermerek dagang dan generik berlogo.

Variabel tergantung adalah titik pusat persoalan yang merupakan kriteria penelitian ini. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah mutu fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot tablet, keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet dan data uji disolusi tablet.

Variabel terkontrol adalah variabel yang dianggap berpengaruh selain variabel bebas, sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar dapat diulang dalam penelitian lain secara tepat. Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah pelarut dapar fosfat pH 5,8 dan temperatur pengujian.

3. Definisi operasional variabel utama

Tablet furosemid inovator adalah tablet furosemid yang pertama kali diproduksi dan ditemukan berdasarkan riset yang memiliki masa paten tergantung dari jenis obatnya. Tablet furosemid generik bermerek dagang adalah tablet furosemid yang dibuat sesuai dengan komposisi furosemid paten setelah masa patennya berakhir dan obat ini dipasarkan dengan merek dagang dari produsennya. Tablet furosemid generik berlogo adalah tablet furosemid dipasarkan dengan menggunakan nama zat aktifnya sebagai nama produk.

Mutu fisik tablet meliputi keseragaman bobot tablet, keseragaman ukuran tablet, keseragaman kandungan tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet dan data uji disolusi tablet. Keseragaman bobot dan ukuran merupakan persyaratan yang digunakan untuk sediaan yang mengandung satu zat aktif dan sediaan mengandung dua atau lebih zat aktif. Keseragaman kandungan adalah uji yang dilakukan apabila tablet uji bersalut dan tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau kurang dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50 % bobot sediaan. Kekerasan tablet adalah uji kekuatan tablet yang mencerminkan kekuatan tablet secara keseluruhan, yang diukur dengan memberi tekanan terhadap diameter tablet. Kerapuhan tablet adalah parameter yang digunakan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialaminya sewaktu pengemasan. Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan untuk hancurnya tablet dalam waktu yang sesuai sehingga tidak ada bagian yang tertinggal. Data uji disolusi adalah data yang menunjukkan profil disolusi tablet.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah zat aktif furosemid (PT. Ifars), 1 macam tablet inovator dari pabrik A (Obat Inovator A atau "OIA"), 2

macam tablet furosemid generik dagang dari pabrik B dan pabrik C (Obat Dagang B atau “ODB” dan Obat Dagang C atau “ODC”) dan 2 macam tablet furosemid generik berlogo dari pabrik D dan pabrik E (Obat Generik D atau “OGD” dan Obat Generik E atau “OGE”), larutan buffer fosfat pH 5,8, NaOH, metanol, dan aquadest.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik, *hardness tester*, *friability tester* Erweka type TA, spektrofotometer *UV-Visible Thermo Scientific*, seperangkat alat gelas standart laboratorium, *disintegration tester*, dan *dissolution tester* (elektrolab TDT-08L).

D. Jalannya Penelitian

1. Pemilihan dan pengambilan sampel

Sampel tablet furosemid diambil dari apotek daerah Surakarta, tiap jenis tablet furosemid diberi kode yaitu OIA (Obat Inovator PMA A), ODB (Obat Dagang B kelas atas), ODC (Obat Dagang C kelas bawah), OGD (Obat Generik D kelas atas), dan OGE (Obat Generik E kelas bawah). Obat Inovator A diproduksi oleh perusahaan farmasi luar negeri sedangkan penentuan obat kelas atas dan bawah pada obat generik didasarkan oleh harga obat dan golongan/kelas perusahaan farmasi yang memproduksi obat tersebut.

2. Uji mutu fisik tablet

2.1. Uji keseragaman ukuran. Meletakkan 5 tablet pada ujung alat (jangka sorong) dengan posisi vertikal, lalu diukur ketebalan tablet menggunakan jangka sorong dan dibaca skalanya. Pengukuran diameter tablet dengan cara meletakkan 5 tablet pada ujung alat dengan posisi horizontal, kemudian diameter tablet tersebut diukur dengan jangka sorong dan dibaca skala yang didapat.

2.2. Uji keseragaman bobot. Menimbang 20 tablet satu-persatu dengan neraca analitik, kemudian menghitung rata-ratanya dan penyimpangan bobot tiap tablet terhadap bobot rata-ratanya. Persyaratan untuk tablet adalah tidak lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 5%.

2.3. Uji keseragaman kandungan. Menggerus 10 tablet satu-persatu. Kandungan tiap tablet ditetapkan dengan satu tablet digerus dilarutkan dengan NaOH 0,1 N, kemudian ditambahkan larutan NaOH 0,1 N sampai 500 ml, setelah itu larutan diencerkan 10 kali dengan cara diambil 5 ml kemudian menambahkan larutan NaOH 0,1 N sampai 50 ml lalu dilakukan pembacaan absorbansi larutan di spektrofotometer UV-Vis.

2.4. Uji kekerasan. Meletakkan tablet pada posisi tegak pada landasan. Kemudian diatur jarak antara landasan dan baut pegas yang ada di atasnya sehingga tablet pada posisi terhimpit bila pengungkit ditekan. Skala diatur kekerasannya pada posisi nol, pengungkit ditekan hingga tablet pecah dan angka yang ditunjukkan pada skala kekerasan dicatat.

2.5. Uji kerapuhan. Membersihkan 20 tablet dari debu dengan menggunakan *vacuum* lalu ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam alat *friabilator*, diputar sebanyak 100 kali putaran atau selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet dikeluarkan dari alat dan tablet dibersihkan dari debu kemudian ditimbang.

2.6. Uji waktu hancur. Memasukkan 6 tablet ke dalam masing-masing tabung pada alat *disintegration tester*, tabung dimasukkan ke dalam bejana yang telah diisi air bersuhu 37° C, kemudian tinggi air ditetapkan yaitu tidak kurang dari 15 cm sehingga tabung dapat turun naik dengan jarak 7,5 cm. Tablet akan dinyatakan hancur jika tidak ada lagi sisa tablet di atas kasa dan waktu hancur dicatat saat tablet sudah tidak tersisa dengan menggunakan pengukur waktu *stopwatch*.

3. Penetapan kadar tablet furosemid

3.1. Pembuatan medium disolusi buffer fosfat pH 5.8. Membuat larutan buffer fosfat pH 5,8 dengan cara mencampur 50 mL kalium dihidrogenfosfat 0,2 M (KH₂PO₄) dengan 3,6 mL natrium hidroksida 0,2 M dan diencerkan dengan aquadest sampai dengan 200 mL.

3.2. Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk furosemid dibuat dengan menimbang 25 mg serbuk furosemid murni, di masukkan ke dalam labu takar 50 mL dan ditambahkan larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas.

3.3. Pembuatan seri larutan baku. Pembuatan seri larutan baku dilakukan dengan cara mengambil 5 ml larutan induk, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 50 ml, ditambahkan dengan larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas sehingga dihasilkan konsentrasi 50 µg/ml. Seri larutan baku dibuat dengan konsentrasi yang berbeda yaitu 4, 6, 8, 10, 12, 14 µg/ml. Pembuatan kurva baku dengan cara diambil masing-masing 4, 6, 8, 10, 12, 14 ml, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 50 ml dan ditambahkan larutan NaOH 0,1 N sampai tanda batas.

3.4. Penentuan *operating time*. Mengambil larutan seri konsentrasi tertinggi dari seri larutan baku kemudian membaca *operating time* dari menit ke-0 sampai menit ke-30 hingga diperoleh absorbansi yang stabil.

3.5. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum. Mengambil larutan seri konsentrasi tertinggi dari seri larutan baku, kemudian dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil dari pengukuran nilai absorbansi pada tiap-tiap konsentrasi dibuat tabel dan kurva nilai absorbansi terhadap konsentrasi.

3.6. Penentuan kurva baku. Mengukur serapan larutan berbagai konsentrasi yang sudah dibuat, diukur pada panjang gelombang maksimum dan waktu *operating time*. Kurva baku dibuat dengan cara mengukur nilai absorbansi dari masing-masing larutan baku furosemid pada panjang gelombang maksimum. Hasil yang diperoleh dibuat hubungan antara konsentrasi furosemid dengan absorbansinya dalam suatu kurva dan persamaan regresi linier. Persamaan kurva baku ini digunakan untuk menetapkan kadar furosemid.

3.7. Validasi metode analisis. Validasi biasanya diperuntukkan untuk metode analisa yang baru dibuat dan dikembangkan. Metode yang memang telah tersedia dan baku, namun metode tersebut baru pertama kali akan digunakan di laboratorium tertentu, biasanya tidak perlu dilakukan validasi, namun hanya verifikasi. Tahapan verifikasi mirip dengan validasi hanya saja parameter yang dilakukan tidak selengkap validasi. Batas deteksi (*Limit of Detection*) adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan

respon signifikan dibandingkan dengan blangko. Batas deteksi dihitung dengan cara :

$$Q = \frac{3 sy/x}{s_1} \dots\dots\dots(7)$$

Batas kuantitasi (*Limit of Quantification*) merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama. Batas kuantitasi dihitung dengan cara :

$$Q = \frac{10 sy/x}{s_1} \dots\dots\dots(8)$$

Q adalah LOD (batas deteksi) atau LOQ (batas kuantitasi), k = 3 untuk batas deteksi atau 10 untuk batas kuantitasi. Sy/x adalah simpangan baku respon analitik dari blangko. S1 adalah arah garis linear (kepekaan arah) dari kurva antara respon terhadap konsentrasi = slope (b pada persamaan garis $y = a+bx$). Linearitas adalah kemampuan metode analisis memberikan respon proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Parameter adanya hubungan linier digunakan koefisien korelasi r pada analisis regresi linier $Y = a + bX$. Hubungan linier yang ideal dicapai jika nilai b = 0 dan r = +1 atau -1 bergantung pada arah garis. Nilai a menunjukkan kepekaan analisis terutama instrumen yang digunakan.

3.8. Penetapan kadar furosemid. Menggerus tablet furosemid sebanyak 20 tablet sampai menjadi serbuk. Serbuk ditimbang secara seksama setara dengan 200 mg furosemid. Serbuk furosemid dilarutkan dalam NaOH 0,1 N sebanyak 300 mL dikocok selama 10 menit. Setelah dikocok kemudian ditambahkan NaOH 0,1 N sampai volume 500 mL, kemudian disaring. Larutan furosemid diencerkan dengan cara larutan dipipet sebanyak 5 mL, kemudian ditambah larutan NaOH 0,1 N sampai volume 50 mL. Larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum (λ maks) kurang lebih yaitu 271 nm (Dirjen POM 1979).

4. Uji disolusi

Uji disolusi furosemid menggunakan 3 tablet dari masing-masing merek obat. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan metode dayung (laju pengadukan 50 rpm) dengan media 900 ml pH larutan buffer fosfat pH 5,8 pada

suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Sampel masing-masing diambil pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60 sebanyak 10 ml. Setiap pengambilan sampel diganti dengan media disolusi dengan volume yang sama. Konsentrasi furosemid terlarut ditentukan dengan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

Dari penentuan laju disolusi tersebut dapat diperoleh profil disolusi yang dapat digunakan untuk menentukan parameter DE_{60} dan Q_{60} yaitu dalam waktu 60 menit obat terdisolusi sebanyak 80% dan parameter seperti F_2 yang digunakan untuk membandingkan profil disolusi antara produk inovator, generik merek dagang, dan generik berlogo.

E. Analisis Hasil

1. Pendekatan teoritis

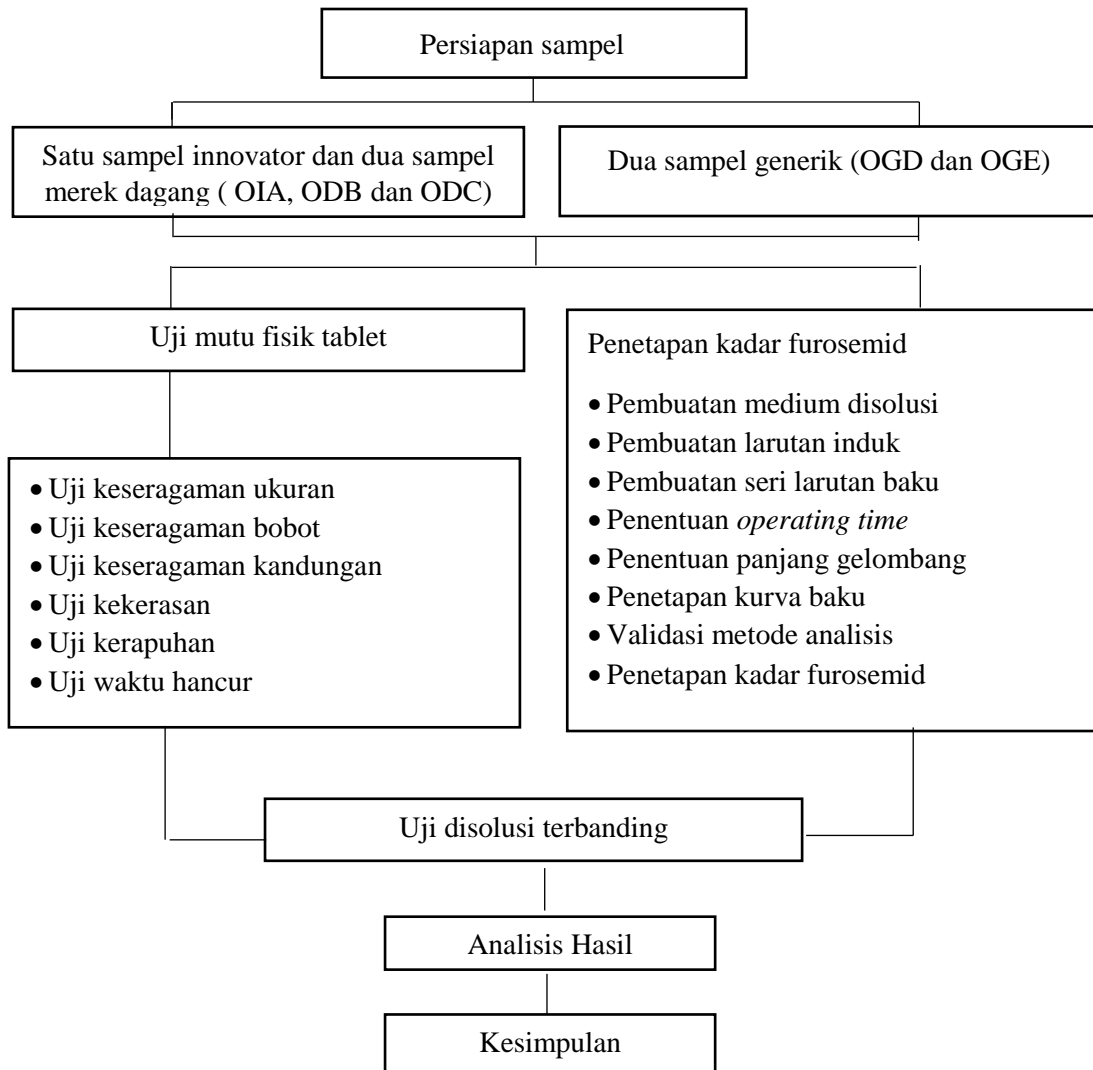
Data uji mutu fisik tablet (organoleptis, tanggal kadaluwarsa, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet dan keseragaman tablet) sesuai dengan persyaratan yang sudah ditetapkan.

2. Secara statistik

Data uji mutu fisik tablet yang memenuhi persyaratan dilanjutkan dengan uji disolusi. Hasil uji disolusi dianalisis sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Parameter yang digunakan adalah penentuan DE_{60} dan Q_{60} yaitu dalam waktu 60 menit obat terdisolusi sebanyak 80% dan dianalisis dengan menggunakan analisis ANOVA.

Profil disolusi antara produk inovator, merek dagang, dan generik dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan (F_2). Nilai F_2 sama dengan 50 atau lebih besar menunjukkan kesamaan atau ekivalensi antar produk yang berarti mempunyai kemiripan profil disolusi. Jika ketiga produk memiliki disolusi yang sangat cepat (lebih dari 85% dalam waktu ≤ 15 menit dalam media dapar dengan metode yang dianjurkan), perbandingan profil disolusi antara ketiga produk tidak diperlukan (BPOM 2004).

F. Skema Penelitian



BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Uji mutu fisik tablet dilakukan pada tablet furosemid masing masing merek. Pengujian yang dilakukan adalah keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 3. Hasil uji mutu fisik tablet furosemid

Pemeriksaan	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
Tebal tablet (cm)	0,24±0,00	0,27±0,00	0,31±0,00	0,30±0,00	0,24±0,00
CV (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02
Diameter tablet (cm)	0,81±0,00	0,7±0,00	0,81±0,00	0,9±0,00	0,79±0,00
Keseragaman bobot tablet (mg)	162,84±0,88	125±1,63	205,34±3,07	249,83±2,86	170,46±3,13
CV (%)	0,55	1,49	1,31	1,14	1,83
Keseragaman kandungan (%)	100,93±1,30	99,64±1,69	100,99±1,20	99,02±1,32	101,61±1,80
CV (%)	1,29	1,70	1,19	1,33	1,77
Kekerasan (kg)	9,77±0,40	10,20±0,54	11±0,71	10,9±0,56	7,72±0,57
Kerapuhan (%)	0,03±0,00	0,18±0,00	0,18±0,00	0,38±0,01	0,18±0,01
Waktu hancur (menit)	0,62	8,07	1,40	4,17	10,45

Keterangan :

Obat OIA : Obat Inovator A
 Obat ODB : Obat Dagang B
 Obat ODC : Obat Dagang C
 Obat OGD : Obat Generik D
 Obat OGE : Obat Generik E

1. Keseragaman ukuran tablet

Hasil keseragaman ukuran dari kelima merek tablet memiliki ukuran yang beragam dari tebal tablet dan diameter tablet memiliki ukuran berbeda-beda karena setiap merek berbeda bahan pengisi dan pabrik pembuatannya, tetapi tablet dari setiap merek mempunyai ukuran yang seragam dan sama.

Persyaratan yang diberikan oleh Farmakope Indonesia edisi III (Dirjen POM 1979) adalah kecuali dinyatakan lain bahwa diameter dari suatu tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet. Hasil dari keseragaman ukuran tablet adalah memenuhi persyaratan, tetapi untuk merek OIA dan OGE diameter tablet dari kedua merek tersebut lebih dari 3 kali tebal tablet.

2. Keseragaman bobot

Penetapan keseragaman bobot dari kelima merek tablet dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet satu persatu dari masing-masing merek, kemudian dihitung rata-rata bobot tablet. Farmakope Indonesia edisi III (Dirjen POM 1979) mempersyaratkan bahwa untuk tablet yang mempunyai bobot rata rata 151 mg sampai dengan 300 mg tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 7,5% dari bobot rata-ratanya dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 15% dari bobot rata-rata.

Hasil yang didapat dari penelitian ini adalah kelima merek obat mempunyai bobot tablet yang tidak menyimpang dan memenuhi persyaratan keseragaman bobot berdasarkan Farmakope Indonesia edisi III. Produk uji tidak ada satupun yang menyimpang lebih dari 7,5% dari bobot rata-rata dan tidak ada satupun yang menyimpang lebih dari 15% dari bobot rata-rata.

Tablet yang baik mempunyai nilai koefisien variasi (CV) $\leq 5\%$, semakin kecil nilai CV keseragaman bobotnya semakin baik. Hasil perhitungan dari kelima merek tablet yang diteliti memiliki nilai koefisien variasi (CV) kurang dari 5%, sehingga dapat disimpulkan bahwa kelima merek tablet memiliki bobot yang seragam. Nilai CV dapat dilihat pada tabel 3.

Uji statistik juga dilakukan untuk membandingkan kelima merek tablet. Hasil uji statistic *Kolmogorov-Smirnov* diperoleh nilai signifikasi kelima merek $<0,05$ yang menunjukkan bahwa data terdistribusi tidak normal sehingga

dilanjutkan uji *Kruskall Wallis* dan menunjukkan nilai signifikansi $< 0,05$, ini menunjukkan bahwa kelima merek obat mempunyai perbedaan keseragaman bobot yang bermakna. Perbandingan perbedaan dari masing-masing merek didapat dengan menggunakan Uji statistik *Mann-Whitney* seperti pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji *Mann-Whitney* keseragaman bobot

Produk	Signifikasi	Keterangan
OIA-ODB	0,000	Ada beda signifikan
OIA-ODC	0.000	Ada beda signifikan
OIA-OGD	0.000	Ada beda signifikan
OIA-OGE	0.000	Ada beda signifikan
ODB-ODC	0.000	Ada beda signifikan
ODB-OGD	0.000	Ada beda signifikan
ODB-OGE	0.000	Ada beda signifikan
ODC-OGD	0.000	Ada beda signifikan
ODC-OGE	0.000	Ada beda signifikan
OGD-OGE	0.000	Ada beda signifikan

Dari tabel uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa kelima merek berbeda secara signifikan.

3. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan dapat ditetapkan dengan dua metode yaitu keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Keseragaman bobot digunakan untuk sediaan yang mengandung zat aktif yang merupakan bagian terbesar dari tablet dan jika uji keseragaman bobot cukup mewakili keseragaman kandungan. Farmakope Indonesia edisi IV (Dirjen POM 1995) mensyaratkan bahwa tablet bersalut dan tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau kurang dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50% bobot sediaan, harus memenuhi syarat uji keseragaman sediaan yang pengujiannya dilakukan pada tiap tablet. Kadar zat aktif tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6%. Tablet furosemid memiliki kandungan zat aktif sebesar 40 mg atau kurang dari 50 mg sehingga harus dilakukan uji keseragaman kandungan. Hasil penelitian

menunjukkan bahwa kelima merek obat memenuhi persyaratan sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi III yaitu kandungan zat aktif tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105%.

Uji statistik juga digunakan di dalam penelitian untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan signifikan dari kelima merek obat. Uji *Kolmogorov-Smirnov* dilakukan untuk mengetahui data terdistribusi normal atau tidak. Hasil Uji *Kolmogorov-Smirnov* keseragaman kandungan menunjukkan bahwa data terdistribusi normal karena nilai signifikansi produk > 0.05 . Uji dilanjutkan dengan menggunakan uji kesamaan varian (homogenitas) untuk mengetahui data homogeny atau tidak homogen. Hasil uji homogenitas dihasilkan bahwa kelima merek homogen, sehingga dapat dilanjutkan uji *Anova*. Uji *Anova* menghasilkan signifikansi kelima produk $0,001 < 0,05$ sehingga dapat diasumsikan bahwa ada perbedaan keseragaman kandungan yang bermakna dari kelima merek obat. Uji dapat dilanjutkan dengan menggunakan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan dari masing-masing kelima merek obat.

Tabel 5. Hasil uji *Post Hoc LSD* keseragaman kandungan

Produk	Signifikasi	Keterangan
OIA-ODB	0,566	Tidak ada beda signifikan
OIA-ODC	0.001	Ada beda signifikan
OIA-OGD	0.551	Tidak ada beda signifikan
OIA-OGE	0.001	Ada beda signifikan
ODB-ODC	0.006	Ada beda signifikan
ODB-OGD	0.982	Tidak ada beda signifikan
ODB-OGE	0.007	Ada beda signifikan
ODC-OGD	0.006	Ada beda signifikan
ODC-OGE	0.919	Tidak ada beda signifikan
OGD-OGE	0.008	Ada beda signifikan

Berdasarkan tabel diatas merek OIA-ODB, OIA-OGD, ODB-OGD, dan ODC-OGE tidak memiliki perbedaan yang bermakna karena nilai signifikansi $> 0,05$.

4. Kekerasan tablet

Ketahanan tablet saat goncangan pada waktu pembuatan, pengepakan dan distribusi bergantung pada kekerasan tablet. Kekerasan juga akan mempengaruhi waktu hancur dan kerapuhan tablet. Hasil uji kekerasan menunjukkan bahwa kelima merek yang diuji memiliki kekerasan yang beragam karena setiap pabrik mempunyai formula dan metode pembuatan yang berbeda-beda. Produk OIA, ODB, ODC dan OGD memiliki kekerasan tablet yang relatif hampir sama, tetapi untuk merek OGE kekerasannya lebih rendah dari keempat merek. Kekerasan yang semakin tinggi akan menyebabkan waktu hancur semakin lama dan disolusi akan semakin lambat. Hal ini disebabkan karena semakin sulitnya penetrasi air ke dalam tablet akibat dari tablet yang terlalu keras sehingga pori akan semakin kecil.

Hasil uji statistik pada uji *Kolmogorov-Smirnov* terhadap kekerasan kelima merek tablet diperoleh signifikansi $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Uji dilanjutkan dengan menggunakan uji kesamaan varian (homogenitas) dan uji *Anova*. Data menunjukkan homogen sehingga dapat dilanjutkan uji *Anova*. Uji *Anova* menunjukkan bahwa kelima merek mempunyai perbedaan yang bermakna dengan signifikansi $< 0,05$, untuk mengetahui perbedaan dari masing-masing merek digunakan uji *Post Hoc LSD*.

Tabel 6. Hasil uji *Post Hoc LSD* kekerasan tablet

Produk	Signifikasi	Keterangan
OIA-ODB	0,196	Tidak ada beda signifikan
OIA-ODC	0.001	Ada beda signifikan
OIA-OGD	0.002	Ada beda signifikan
OIA-OGE	0.000	Ada beda signifikan
ODB-ODC	0.030	Ada beda signifikan
ODB-OGD	0.042	Ada beda signifikan
ODB-OGE	0.000	Ada beda signifikan
ODC-OGD	0.879	Tidak ada beda signifikan
ODC-OGE	0.000	Ada beda signifikan
OGD-OGE	0.000	Ada beda signifikan

Berdasarkan tabel diatas merek OIA-ODB, ODC-OGD, tidak memiliki perbedaan yang bermakna karena nilai signifikansi $> 0,05$ sementara produk lain mempunyai perbedaan kekerasan yang signifikan. Hasil uji kekerasan tablet menunjukkan kekerasan yang berbeda-beda dari kelima merek tablet, ini dapat terjadi karena beberapa faktor antara lain lamanya penyimpanan obat, konsentrasi bahan pengikat atau jenis bahan pengikatnya. Tablet semakin banyak konsentrasi bahan pengikat yang digunakan maka kekerasan tablet akan semakin meningkat. Tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas tetapi juga cukup lunak untuk melarut akan menghancurkan dengan sempurna begitu digunakan.

5. Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap guncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan. Batas kerapuhan tablet yang masih diterima kurang dari 0,8 %. Kerapuhan di atas 0,8 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang kuat. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi konsentrasi/kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet (Sulaiman 2007). Hasil uji kerapuhan dari kelima merek tablet memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan karena setiap merek mempunyai nilai kerapuhan dibawah 0.8%.

Uji kerapuhan berhubungan dengan kehilangan bobot akibat abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Tablet semakin besar harga persentase kerapuhan, maka semakin besar massa tablet yang hilang. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet. Tablet dengan konsentrasi zat aktif yang kecil (tablet dengan bobot kecil), adanya kehilangan massa akibat rapuh akan mempengaruhi kadar zat aktif yang masih terdapat dalam tablet (Sulaiman 2007).

Uji statistik juga dilakukan untuk membandingkan kelima merek tablet. Hasil uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* diperoleh nilai signifikansi kelima merek $< 0,05$ yang menunjukkan bahwa data terdistribusi tidak normal sehingga dilanjutkan dengan menggunakan uji *Kruskall Wallis* dan menunjukkan nilai signifikansi $< 0,05$, ini menunjukkan bahwa kelima merek obat mempunyai perbedaan kerapuhan yang bermakna. Perbandingan perbedaan dari masing-

masing merek diperoleh dengan menggunakan Uji statistik *Mann-Whitney* dapat dilihat pada tabel 7.

Tabel 7. Hasil uji *Mann-Whitney* kerapuhan tablet

Produk	Signifikasi	Keterangan
OIA-ODB	0,002	Ada beda signifikan
OIA-ODC	0.003	Ada beda signifikan
OIA-OGD	0.003	Ada beda signifikan
OIA-OGE	0.003	Ada beda signifikan
ODB-ODC	0.523	Tidak ada beda signifikan
ODB-OGD	0.002	Ada beda signifikan
ODB-OGE	0.093	Tidak ada beda signifikan
ODC-OGD	0.003	Ada beda signifikan
ODC-OGE	0.269	Tidak ada beda signifikan
OGD-OGE	0.003	Ada beda signifikan

Dari tabel uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa tablet ODB-ODC, ODB-OGE, ODC-OGE tidak mempunyai perbedaan secara signifikan.

6. Waktu hancur tablet

Waktu hancur dipengaruhi oleh sifat fisika-kimia granul dan kekerasan tablet. Waktu hancur tablet dihitung berdasarkan tablet yang paling terakhir hancur (Sulaiman 2007), kecuali dinyatakan lain waktu diperlukan untuk menghancurkan kelima tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput (Dirjen POM 1979).

Hasil uji waktu hancur dari kelima merek tablet memenuhi persyaratan waktu hancur tablet yang baik yaitu kurang dari 15 menit. Waktu hancur yang tercepat yaitu pada merek OIA, walaupun merek OIA dan ODC mempunyai kekerasan yang tinggi tetapi waktu hancurnya cepat berbeda dengan produk OGE mempunyai kekerasan yang paling rendah tetapi waktu hancurnya paling lama, hal ini menunjukkan bahwa formula dan metode formulasi juga akan sangat

berpengaruh pada kualitas tablet yang dihasilkan, semakin keras suatu tablet maka akan semakin lama tablet itu akan hancur. Peristiwa ini disebabkan karena bila tablet terlalu keras maka pori-pori tablet semakin kecil sehingga air akan sulit berpenetrasi ke dalam tablet dan menyebabkan tablet sulit hancur, tetapi yang mempengaruhi waktu hancur tablet tidak hanya kekerasan tablet, konsentrasi bahan penghancur dan cara pembuatan tablet dapat juga mempengaruhi waktu hancur tablet. Tablet yang mempunyai kekerasan yang tinggi namun dengan pemilihan bahan pengisi dan penghancur serta metode formulasi yang tepat akan menghasilkan tablet yang baik.

B. Penetapan kadar furosemid

1. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penetapan kadar kelima produk tablet furosemid dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV. Penetapan kadar dilakukan dengan cara membuat kurva baku terlebih dahulu, untuk membuat kurva baku diperlukan pembacaan operating time dan panjang gelombang maksimum agar diperoleh kepekaan yang maksimal karena pada panjang gelombang maksimal perubahan absorbansi untuk tiap satuan konsentrasi adalah yang paling besar.

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan menggunakan pelarut NaOH 0,1 N yang digunakan untuk penetapan kadar dan pelarut buffer fosfat pH 5,8 yang digunakan untuk kadar disolusi furosemid.

Tabel 8. Panjang gelombang maksimum furosemid pada masing-masing pelarut.

Pelarut	Panjang gelombang maksimum (nm)
Larutan NaOH 0,1 N	270
Buffer fosfat pH 5,8	275

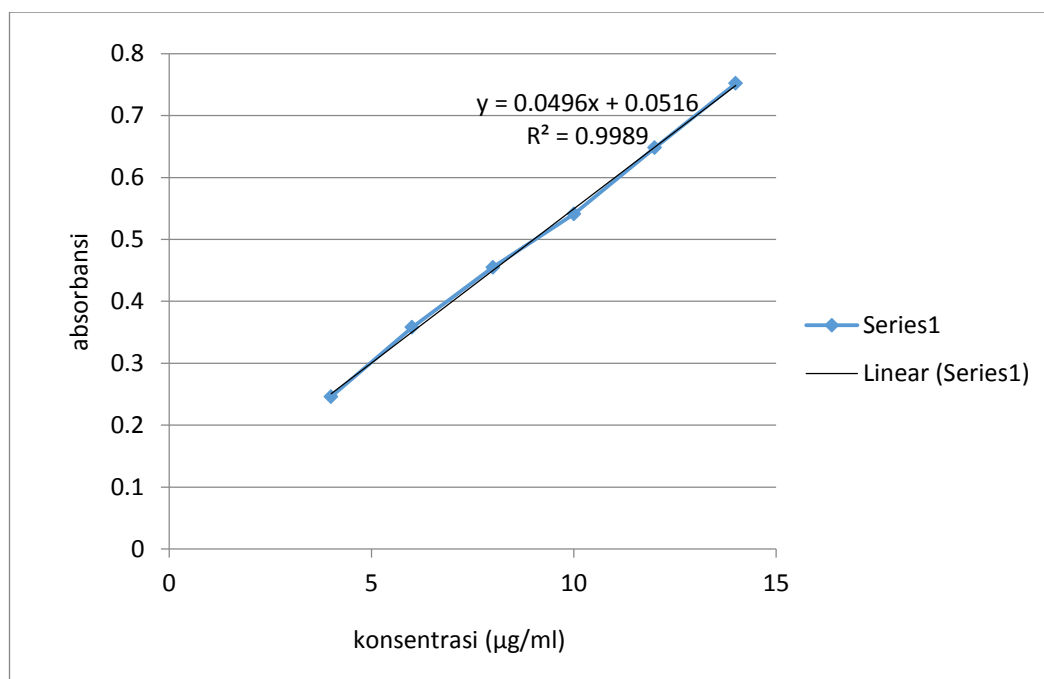
Pembacaan serapan dilakukan pada rentang 200-400 nm karena panjang gelombang maksimum furosemid berada pada rentang panjang gelombang tersebut. Furosemid mempunyai panjang gelombang teoritis sebesar 271 nm dalam pelarut NaOH 0,1 N dengan rentang pengukuran 220 nm sampai dengan 320 nm (Dirjen POM 1979). Hasil dari penentuan panjang gelombang maksimum

diperoleh 270 nm pada pelarut NaOH 0,1 N yang berarti tidak menyimpang lebih dari 1 nm dari panjang gelombang yang sudah ditetapkan sehingga dapat dipastikan bahwa senyawa tersebut adalah furosemid.

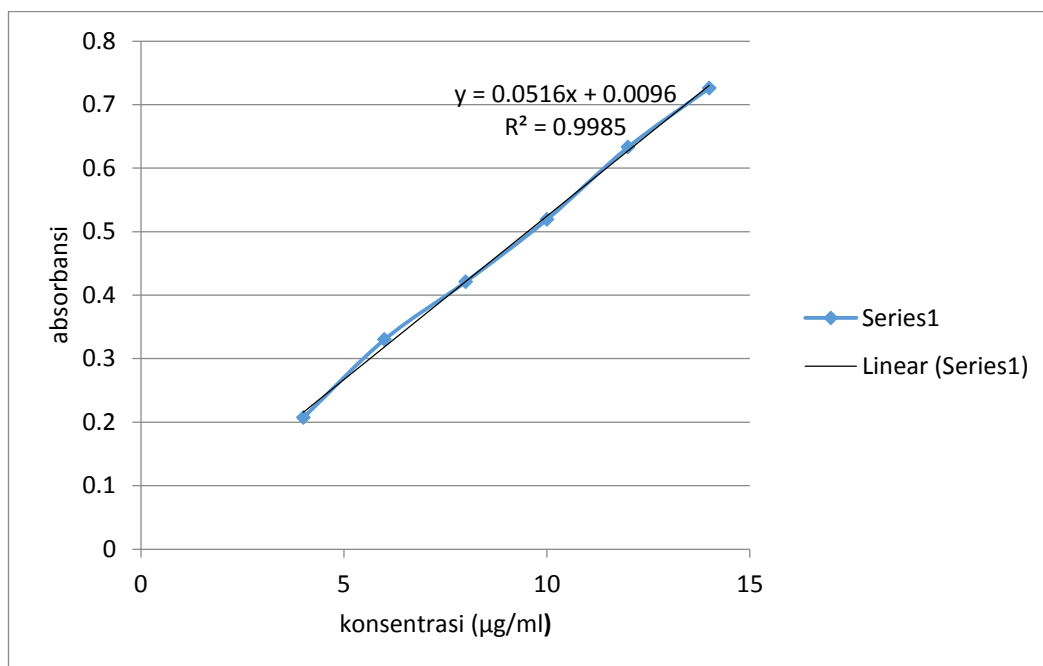
Perbedaan panjang gelombang dari masing-masing pelarut disebabkan karena pelarut memberikan pengaruh yang besar pada kualitas dan bentuk dari spektrum sehingga perbedaan pelarut dapat menghasilkan panjang gelombang maksimum yang berbeda pula.

2. Penentuan kurva baku furosemid dan validasi metode

Kurva baku tablet furosemid dibuat dengan furosemid murni yang dilarutkan ke dalam pelarut NaOH 0,1 N dengan 6 macam seri konsentrasi yaitu 4,02; 6,03, 8,03; 10,04; 12,05; 14,06 $\mu\text{g/ml}$ dan pelarut buffer fosfat pH 5,8 dengan 6 seri konsentrasi yaitu 3,99, 5,99, 7,98; 9,98, 11,98; 13,97 $\mu\text{g/ml}$. Hasil dari beberapa seri pengenceran kemudian dibuat kurva baku regresi linier. Grafik regresi linier kurva baku tablet furosemid dengan pelarut NaOH 0,1 N dan pelarut buffer fosfat pH 5,8 dapat dilihat pada gambar 4 dan gambar 5.



Gambar 4. Grafik regresi linier kurva baku furosemid dengan pelarut NaOH 0,1 N.



Gambar 5. Grafik regresi linier kurva baku furosemid dengan pelarut buffer fosfat pH 5,8

Zat aktif harus dapat melarut sempurna dalam pelarut untuk mendapatkan kurva baku linier, bila zat aktif tidak melarut sempurna maka tidak akan memberikan serapan yang maksimum walaupun pada panjang gelombang maksimum pengukurannya. Koefisien korelasi yang diperoleh menunjukkan angka mendekati nilai 1, sehingga persamaan kurva baku yang diperoleh dapat digunakan untuk menetapkan kadar furosemid dan jumlah zat terdissolusi.

Verifikasi metode adalah suatu tindakan validasi metode tetapi hanya pada beberapa beberapa karakteristik performa saja. Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah linieritas, batas deteksi (*Limit of Detection*) dan batas kuantitasi (*Limit of Quantification*). Linearitas dari kedua kurva baku telah memenuhi persyaratan karena nilai r yang dihasilkan dari persamaan regresi kedua kurva baku mendekati angka 1 sedangkan hasil perhitungan LOD dan LOQ dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Hasil perhitungan LOD dan LOQ

	Kurva baku NaOH 0,1 N		Kurva baku buffer fosfat pH 5,8	
	Kadar (ppm)	Absorbansi	Kadar (ppm)	Absorbansi
LOD	0,45814	-0,02898461	0,541788	0,018302081
LOQ	1,388304	0,017337544	1,641782	0,074951759

3. Penetapan kadar furosemid

Persyaratan kadar merupakan salah satu tolak ukur kualitas suatu obat, dimana obat akan optimal memberikan efek farmakologinya bila sesuai dengan kadar yang ditentukan. Hasil penetapan kadar tablet furosemid diperoleh setelah membuat kurva baku. Hasil persamaan regresi linier dari kurva baku yang didapat digunakan untuk menghitung kadar tablet furosemid kelima merek. Syarat yang diperlukan untuk melakukan uji disolusi suatu obat dan jumlah kadar suatu obat adalah kadar zat aktif tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% (Dirjen POM 1979). Hasil penetapan kadar kelima merek tablet furosemid dapat dilihat pada tabel 9.

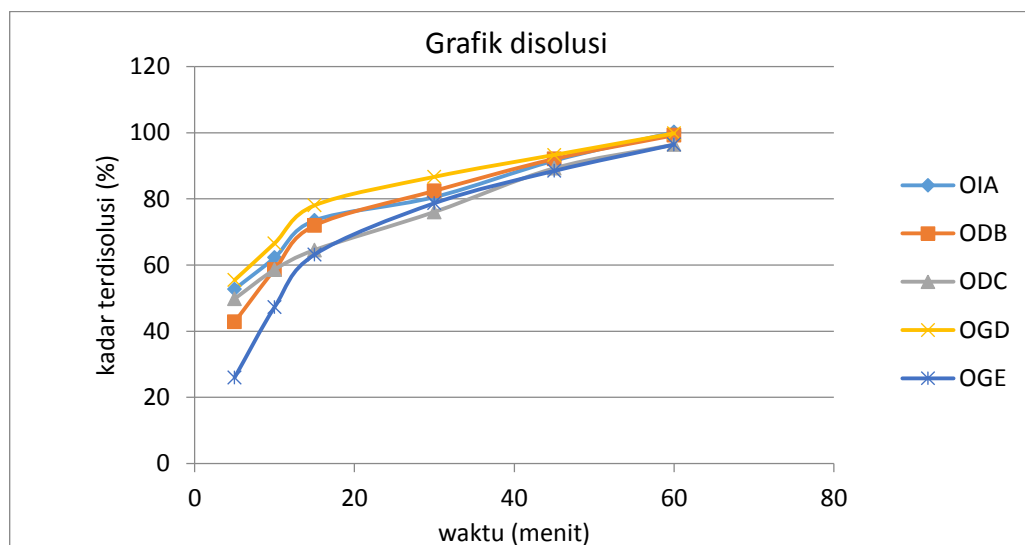
Tabel 10. Hasil penetapan kadar tablet furosemid

Merek	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
Kadar obat (%)	100,66	100,24	97,21	100,49	97,04
	$\pm 2,67$	$\pm 1,96$	$\pm 3,24$	$\pm 0,89$	$\pm 2,42$

Kadar yang diperoleh menunjukkan bahwa kelima merek obat memenuhi persyaratan yang ditentukan oleh Farmakope Indonesia edisi IV yaitu tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% sehingga dapat dilanjutkan dengan uji disolusi terbanding.

C. Uji Disolusi

Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media pelarut pada waktu, suhu dan alat tertentu yang didesain untuk menguji parameter disolusi terbanding Uji ekivalensi *in vitro* atau yang disebut uji disolusi terbanding adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator/komparator. Hasil uji disolusi kelima merek tablet furosemid dapat dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Grafik % pelepasan tablet furosemid terhadap waktu

Berdasarkan grafik diatas dapat dilihat bahwa kelima produk memiliki % pelepasan obat yang hampir sama, tetapi untuk produk OGE obat terdisolusi rendah pada waktu 5 menit dan 10 menit, hal tersebut kemungkinan terjadi karena waktu hancur tablet OGE terlalu lama sehingga pelepasan obatnya terhambat. Mutu fisik, faktor fisika kimia obat, faktor formulasi, dan metode fabrikasi dapat mempengaruhi proses disolusi obat tersebut karena setiap pabrik mempunyai formulasi dan metode fabrikasi yang berbeda-beda.

1. Parameter Q_{60}

Parameter yang digunakan untuk menentukan disolusi suatu obat salah satunya adalah parameter Q_{60} . Parameter Q_{60} yaitu dalam waktu 60 menit obat terdisolusi sebanyak 80%. Hasil Q_{60} kelima merek tablet furosemid dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 11. Hasil Q_{60} kelima merek tablet furosemid

Pemeriksaan	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
Q_{60}	99,54	98,61	95,80	99,41	95,79
	$\pm 0,63$	$\pm 0,13$	$\pm 0,67$	$\pm 0,70$	$\pm 1,39$

Keterangan :

Obat OIA : Obat Inovator A
 Obat ODB : Obat Dagang B
 Obat ODC : Obat Dagang C
 Obat OGD : Obat Generik D
 Obat OGE : Obat Generik E

Syarat Q_{60} yang tercantum pada Farmakope Indonesia edisi IV adalah dalam waktu 60 menit obat harus terdisolusi sebanyak 80%. Produk uji kelima merek tablet furosemid tersebut telah memenuhi persyaratan karena nilai Q_{60} yang dihasilkan lebih dari 80% yang artinya kelima merek obat mampu memberikan ketersediaan farmasetik. Nilai Q_{60} yang dihasilkan juga beragam nilai tertinggi terdapat pada merek OIA. Nilai Q_{60} yang beragam dikarenakan setiap pabrik memproduksi produknya dengan formulasi dan metode pembuatan yang berbeda.

Hasil penelitian dilanjutkan dengan menggunakan uji statistik untuk mengetahui data terdistribusi normal atau tidak normal serta melihat apakah ada perbedaan yang bermakna dari setiap merek obat. Hasil uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal karena nilai signifikansi $0,282 > 0,05$. Uji statistik dilanjutkan dengan uji kesamaan varian (homogenitas). Hasil uji homogenitas dihasilkan bahwa kelima merek homogen, sehingga dapat dilanjutkan uji *Anova*. Hasil uji *Anova* menunjukkan bahwa kelima merek berbeda signifikan karena nilai signifikansi yang didapat $< 0,05$, selanjutnya digunakan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan masing-masing merek obat Hasil uji *Post Hoc LSD* dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 12. Hasil uji *Post Hoc LSD* Q_{60} tablet furosemid

Produk	Signifikansi	Keterangan
OIA-ODB	0,179	Tidak ada beda signifikan
OIA-ODC	0.000	Ada beda signifikan
OIA-OGD	0.583	Tidak ada beda signifikan
OIA-OGE	0.000	Ada beda signifikan
ODB-ODC	0.001	Ada beda signifikan
ODB-OGD	0.401	Tidak ada beda signifikan
ODB-OGE	0.001	Ada beda signifikan
ODC-OGD	0.000	Ada beda signifikan
ODC-OGE	0.988	Tidak ada beda signifikan
OGD-OGE	0.000	Ada beda signifikan

Dari tabel uji *Post Hoc LSD* dapat dilihat bahwa produk OIA-ODC, OIA-OGE, ODB-ODC, ODB-OGE, ODC-OGD, dan OGD-OGE mempunyai perbedaan signifikan.

2. Parameter DE_{60}

Parameter yang digunakan dalam uji disolusi terbanding selain Q_{60} adalah DE_{60} (*Disolution Efficiency*). DE_{60} merupakan parameter yang digunakan untuk membandingkan jumlah bahan aktif yang terlarut dari berbagai produk obat.

Disolution efficiency menggambarkan kemampuan pelepasan obat pada rentang waktu tertentu yang digambarkan dengan perbandingan luas area dibawah kurva jumlah obat terdisolusi sebagai waktu terhadap 100% jumlah obat terdisolusi secara teoritis (Edyaningrum 2013). Waktu yang digunakan untuk efisiensi disolusi adalah 60 menit karena obat diperkirakan dapat larut sebanyak 80% dalam waktu 60 menit. Hasil dari DE_{60} dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 13. Hasil uji DE_{60} kelima merek tablet furosemid

Pemeriksaan	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
DE_{60}	76.89±	75.99	72.72	80.13	70.02
	1.64	±0,76	±1.31	±1.54	±0.73

Keterangan :

Obat OIA : Obat Inovator A
 Obat ODB : Obat Dagang B
 Obat ODC : Obat Dagang C
 Obat OGD : Obat Generik D
 Obat OGE : Obat Generik E

Hasil penelitian kemudian diuji dengan menggunakan uji statistik untuk mengetahui data terdistribusi normal atau tidak normal serta melihat apakah ada perbedaan yang bermakna dari setiap merek obat. Hasil uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal karena nilai signifikansi $0.986 > 0.05$. Uji statistik dilanjutkan dengan uji kesamaan varian (homogenitas). Hasil uji homogenitas dihasilkan bahwa kelima merek homogen, sehingga dapat dilanjutkan uji *Anova*. Uji *Anova* digunakan untuk melihat ada tidaknya perbedaan signifikan kelima merek obat.

Tabel 15. Hasil uji *Post Hoc LSD* DE_{60} tablet furosemid

Produk	Signifikasi	Keterangan
OIA-ODB	0,399	Tidak ada beda signifikan
OIA-ODC	0.002	Ada beda signifikan
OIA-OGD	0.010	Ada beda signifikan
OIA-OGE	0.000	Ada beda signifikan
ODB-ODC	0.010	Ada beda signifikan
ODB-OGD	0.002	Ada beda signifikan
ODB-OGE	0.000	Ada beda signifikan
ODC-OGD	0.000	Ada beda signifikan
ODC-OGE	0.026	Ada beda signifikan
OGD-OGE	0.000	Ada beda signifikan

Hasil uji *Anova* menunjukkan bahwa kelima merek berbeda signifikan karena nilai signifikasi yang didapat $< 0,05$, selanjutnya digunakan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan masing-masing merek obat Hasil uji *Post Hoc LSD* dapat dilihat pada tabel 13.

Produk uji OIA-ODB menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna dari kedua merek.

3. Parameter *Similary Factor* (F_2) dan *Difference Factor* (F_1)

Parameter *Similary Factor* (F_2) dan *Difference Factor* (F_1) digunakan untuk membandingkan profil disolusi setiap merek obat. Nilai F_1 mempunyai batasan antara 0-15 (Dresman & Kramer 2005). Nilai F_2 50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi kedua kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk, jika produk *copy* dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat $> 85\%$ melarut dalam waktu ≤ 15 menit dalam media dengan metode uji yang dianjurkan, perbandingan profil disolusi tidak diperlukan (BPOM 2004).

Tabel 14. Hasil uji F_1 dan F_2 tablet furosemid

Produk	F_2	F_1
OIA-ODB	65.28	0.26
OIA-ODC	63.51	0.30
OIA-OGD	68.45	0.19
OIA-OGE	41.79	2.31

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai F_2 dari masing-masing produk dengan pembanding inovator mempunyai nilai > 50 , kecuali pada produk OIA-OGE, mempunyai nilai < 50 yang berarti bahwa ada perbedaan profil disolusi dari kedua merek obat OIA-OGE. Obat Generik E (OGE) mempunyai perbedaan profil disolusi dengan merek pembanding yaitu produk inovator. Faktor yang dapat menyebabkan adanya perbedaan profil disolusi antara lain mutu fisik dari tablet tersebut, formulasi tablet meliputi eksipien atau zat tambahan tablet, tanggal kadaluarsa tablet, penyimpanan tablet dan faktor lain yang berkaitan dengan uji disolusi. Nilai F_1 menunjukkan perbedaan profil disolusi, semakin kecil nilai F_1 maka perbedaan profil disolusi semakin kecil, apabila nilai F_1 semakin besar maka perbedaan profil disolusi semakin besar.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Produk uji kelima merek obat yang terdiri dari satu obat inovator, dua obat bermerek dagang, dan dua obat generik memenuhi persyaratan standar uji mutu fisik tablet furosemid.
2. Produk uji dari kelima merek obat yang beredar di pasaran memiliki profil disolusi yang hampir sama, karena nilai F_2 yang dihasilkan memenuhi persyaratan standar yaitu $F_2 \geq 50$, kecuali untuk produk OIA-OGE, tidak memenuhi persyaratan standar BPOM dengan nilai kemiripan profil disolusi yaitu nilai $F_2 \leq 50$. Produk OGE menunjukkan tidak ada kemiripan profil disolusi dengan produk pembanding yaitu obat inovator.

B. Saran

1. Tablet furosemid perlu dilakukan uji lanjutan yaitu uji ekivalensi in vivo yang dapat berupa studi bioekivalensi farmakokinetik, studi farmakodinamik komparatif, atau uji klinik komparatif. untuk mengetahui informasi tentang perbandingan farmakokinetik dan farmakodinamik dari masing masing merek tablet furosemid.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M. 1989. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Company. Easton-Pennsylvania, 56, 151-153, 166-167. Easton-Pennsylvania, 1989,56, 151-153, 166-167.
- Agoes, G. 2008. *Pengembangan Sediaan Farmasi (edisi revisi dan perluasan)*. Bandung: Penerbit ITB. Hal. 376-380.
- Akbuga, J., Gursoy, A., and Kendi, E. 1998. *The Preparation and Stability of Fast Release Furosemide – PVP Solid Dispersion*, Drug-Dev. Ind. Pharm, 14 (10), 1439-1464
- Allen, L. V. Jr., Popovich, N. G., and Ansel, H.C. 2005. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System. Eight Edition*. Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia. 154-162, 238-239.
- Almisbah, Z. 2008. *Penatalaksanaan hipertensi non farmakologi dalam penurunan angka kejadian stroke*. Dipetik 14 Oktober 2012: <http://isjd.pdii.lipi.go.id/admin/jurnal/ed03084249.pdf>.
- Ansel, H. C. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hal. 1-3, 118-125, 244-256.
- Anwar, S, 2010, *Obat Generik Lebih Murah daripada Merk Dagang*. (<http://www.gudono.com>, diakses 28 November 2016)
- [Anonim]. 2002. *WHO: List of Essential Drugs. 12th* (ed. revised April. <http://www.who.int/medicines/organization/par/edl/eml2002con.pdf>).
- Banakar Vu. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing, Marcel Dekker*. New York. 192-194, 143-149, 172-176.
- Bauer, M., A. Couteau, F. Monjanel, M. Pages, J.Y. Videau, and O. Yamoego. 2002. *“Effects of The Physical Characteristics of Furosemide on Its Release from Generic Tablets”*, *STP Pharma Pratiques*. 76-84
- BPOM. 2005. *Pedoman Uji Bioekivalensi*, available at www.pom.go.id/publik/hukum_perundangan/pdf/HK.0005.3.1818.pdf, BPOM RI, Jakarta.
- Dachriyanus. 2004. *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektrofotometri*, Cetakan pertama, Padang, CV. Trianda Anugrah Pratama, hal. 38-39.
- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No 189/MENKES/SK/III/ 2006 Tentang Kebijakan Obat Nasional, Departemen Kesehatan RI*. Jakarta.

- Dimiyanti, V. 2012. *Prevalensi Hipertensi di Indonesia Masih Tinggi*. Dipetik 9 Februari 2013: <http://www.jurnas.com/halaman/5/2012-09-11/220768>.
- Dirjen POM. 1979. *Farmakope Indonesia, Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 6 -7, 262-263. 748, 756.
- Dirjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia. Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 2 – 4, 189, 190, 400-401, 1083, 1084, 1085.
- Dressman, J. and Kramer, J. 2005. *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor & Francis, Boca Raton, p. 1.
- Edyaningrum, A., 2013, *Perbandingan Mutu Fisik Dan Profil Disolusi Tablet. Glibenklamida Merek Dagang Dan Generik*, Skripsi.
- FDA. 2014a. *Draft Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations*. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>
- Gemari. 2006. KB. “*Harga Obat Generik Turun*” www.kbi.gemari.or.id/beritadetail.php?id=2559.
- Idris, F., Widjajarta, M., 2008. *Obat Generik Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah*. (<http://www.medicastore.com>, diakses 20 November 2016).
- Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. 2003. “*Informasi Spesialite Obat Indonesia*”, Volume 38.
- Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. 2005. “*ISO Indonesia Generik Berlogo*”, Jakarta.
- Lukmanto, H. 2003. *Informasi Akurat Produk Farmasi di Indonesia*. Edisi II. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. hal. 588
- Martin, A., Swarbrick, J., and Cammarata, A. 2006. *Farmasi Fisik : Dasar – Dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetika*. Vol I, Edisi III, Yoshita, penerjemah; Jakarta: UNiversitas Indonesia Press. Terjemahan dari: Physical Pharmacy. hlm 399-413, 840-847
- Nugraheni, D., Hennam R. 2006. *Perbandingan Bioavailabilitas Alopurinol dalam Sediaan generik dan paten secara in vitro*, Semarang: Universitas Diponegoro, 2006.
- Ratnaningtyas, Y., Djatmiko, W. 2011. *Hubungan Kepribadian Tipe d dengan Kejadian Hipertensi di RSUD Prof. dr. Margono Soekardjo*. Mandala of Health,5 (2).

- Sarnianto, P. 2007. *Strategi Sanbe menekuk pasar ethical*, SWA MAJALAH, 28 Juni 2007
- Shargel L. 1999. *Applied Biopharmaceutics 4th edisition*, princice-Hall International, London. Hal. 129-139, 140-142, 150-151.
- Shargel, L. dan Yu. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 449-453.
- Shargel, L., Yu, A., and Wu, S. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kedua, Airlangga University Press, Surabaya. Hal 167 – 187.
- Siregar, Charles J.P, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar– Dasar Praktis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, EGC. Hal. 54, 56, 83-89, 90, 98-110.
- Sulaiman, T.N.S. 2007. *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 56 – 59, 198 – 215.
- Sunoko, Henna Rya. 2004. *Calculations Associated with Drug Availability and Pharmacokineticsin Strategy to Improve Drug Rationality*. Medical Faculty Diponegoro University. Semarang. 5004. hal 26-40.
- Syamsuni, 2006, *Farmasetika Dasar Dan Hitungan Farmasi*, Penerbit BukuKedokteran EGC, Jakarta. 29 – 31.
- Syukri. 2002. *Biofarmasetika*. Universitas Islam Indonesia Press, Yogyakarta, hal. 36-37,65,71-73
- Tedjasukmana Pradana, 2012. *Tata Laksana Hipertensi,Departemen Kardiologi, RS Premier Jatinegara dan RS Grha Kedoya*, Jakarta.
- Tjay, T. H., dan Kirana R. 2002. *Obat-Obat Penting*. Cetakan Kedua. Edisi Kelima. PT Elexmedia Komputindo. Jakarta. Hal. 492, 707
- Widjajarta M. 2004. *Harga Netto Apotek obat generik cenderung menguntungkan produsen dan Apotek*, <http://www.cbn.com>.

Lampiran 1. Hasil pemeriksaan keseragaman ukuran tablet furosemid

Produk obat	Tebal tablet	Diameter tablet	$\leq 1 \frac{1}{3} \times$ tebal tablet	$\geq 3 \times$ tebal tablet
OIA	0.24	0.81	0.32	0.72
	0.24	0.81	0.32	0.72
	0.24	0.81	0.32	0.72
	0.24	0.81	0.32	0.72
	0.24	0.81	0.32	0.72
ODB	0.27	0.7	0.36	0.81
	0.27	0.7	0.36	0.81
	0.27	0.7	0.36	0.81
	0.27	0.7	0.36	0.81
	0.27	0.7	0.36	0.81
ODC	0.31	0.81	0.41	0.93
	0.31	0.81	0.41	0.93
	0.31	0.81	0.41	0.93
	0.31	0.81	0.41	0.93
	0.31	0.81	0.41	0.93
OGD	0.3	0.9	0.40	0.9
	0.3	0.9	0.40	0.9
	0.3	0.9	0.40	0.9
	0.3	0.9	0.40	0.9
	0.3	0.9	0.40	0.9
OGE	0.25	0.79	0.33	0.75
	0.24	0.795	0.32	0.72
	0.25	0.79	0.33	0.75
	0.24	0.79	0.32	0.72
	0.25	0.79	0.33	0.75

Keterangan :

- Obat OIA : Obat Inovator A
 Obat ODB : Obat Dagang B
 Obat ODC : Obat Dagang C
 Obat OGD : Obat Generik D
 Obat OGE : Obat Generik E

Lampiran 2. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet furosemid dan perhitungan menurut persyaratan FI III

Lampiran	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	162.4	123.8	209.2	255.1	172.8
2	163.8	125.8	208.2	247.8	169.5
3	163	122.5	203.1	250.4	172.8
4	163.8	127.9	201.8	247.6	170.9
5	164.1	123.5	210	250	165.7
6	162.6	124.7	205.6	245.2	173.6
7	162.7	127.8	200.5	255.6	166.4
8	164.6	126.9	208.1	253	173.2
9	161.1	126.9	200.2	249	172
10	162.9	127.5	209.3	246.2	170.7
11	162.4	124	204.4	252.8	168.5
12	161.8	123.6	209.5	246.4	174.5
13	161.9	124	206.4	250.9	174.6
14	162.4	123.3	203	248.3	167.1
15	164.2	125.7	202.3	250.4	169.9
16	162.1	125.2	207.3	251.2	165.3
17	162.6	123.8	203.4	248.9	166.9
18	163.2	124.6	205.2	251.2	172.4
19	162.4	124.4	205	250	174.5
20	162.7	124	204.2	246.6	167.9
Rata-rata	162.84	125.00	205.34	249.83	170.46
SD	0.89	1.63	3.07	2.86	3.13
CV (%)	0.55	1.31	1.49	1.14	1.83

Perhitungan rentang keseragaman bobot

Produk	A		B	
	Minimal	Maksimal	Minimal	Maksimal
OIA	157.68	183.24	144.89	196.03
ODB	231.09	268.57	212.36	287.30
ODC	115.62	134.37	106.25	143.74
OGD	189.93	220.74	174.53	236.14
OGE	150.62	175.05	138.41	187.26

Keterangan :

Kolom A : penyimpangan 7,5% bobot rata-rata tablet

Kolom B : penyimpangan 15% bobot rata-rata tablet

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		gram
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	182.6910
	Std. Deviation	42.45582
Most Extreme Differences	Absolute	.176
	Positive	.176
	Negative	-.130
Kolmogorov-Smirnov Z		1.756
Asymp. Sig. (2-tailed)		.004

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

		gram
Chi-Square		95.063
df		4
Asymp. Sig.		.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
keseragaman bobot

Mann-Whitney Test

OIA-ODB

Test Statistics^b

	Gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.415
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

OIA-ODC

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.413
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

OIA-OGD

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.414
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

OIA-OGE

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.414
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

ODB-ODC

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.412
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

ODB-OGD

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.412
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

ODB-OGE

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.412
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

ODC-OGD

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.411
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

ODC-OGE

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.411
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

OGD-OGE

Test Statistics^b

	gram
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	210.000
Z	-5.411
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: keseragaman bobot

Lampiran 3. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet

Replikasi	Kekerasan tablet (kg)				
	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	9.7	10.7	10.3	10.6	8.7
2	9.8	10.3	11.3	11.4	7.4
3	10.5	9.8	11.2	11.5	7.3
4	9.4	9.5	12.1	10	8.1
5	9.8	10.9	10.3	10.8	7.5
6	9.4	10	10.5	11.1	7.3
Rata-rata	9.77	10.20	10.95	10.90	7.72
SD	0.40	0.54	0.71	0.56	0.57

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kg
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	9.9067
	Std. Deviation	1.31094
Most Extreme Differences	Absolute	.150
	Positive	.100
	Negative	-.150
Kolmogorov-Smirnov Z		.819
Asymp. Sig. (2-tailed)		.513

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

kg

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.947	4	25	.453

ANOVA

kg

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	41.862	4	10.466	32.800	.000
Within Groups	7.977	25	.319		
Total	49.839	29			

Post Hoc Tests

LSD

Multiple Comparisons

(I) kekerasan	(J) kekerasan	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OGE	OGD	-3.18333*	.32612	.000	-3.8550	-2.5117
	ODB	-2.48333*	.32612	.000	-3.1550	-1.8117
	ODC	-3.23333*	.32612	.000	-3.9050	-2.5617
	OIA	-2.05000*	.32612	.000	-2.7217	-1.3783
OGD	OGE	3.18333*	.32612	.000	2.5117	3.8550
	ODB	.70000*	.32612	.042	.0283	1.3717
	ODC	-.05000	.32612	.879	-.7217	.6217
	OIA	1.13333*	.32612	.002	.4617	1.8050
ODb	OGE	2.48333*	.32612	.000	1.8117	3.1550
	OGD	-.70000*	.32612	.042	-1.3717	-.0283
	ODC	-.75000*	.32612	.030	-1.4217	-.0783
	OIA	.43333	.32612	.196	-.2383	1.1050
ODC	OGE	3.23333*	.32612	.000	2.5617	3.9050
	OGD	.05000	.32612	.879	-.6217	.7217
	ODB	.75000*	.32612	.030	.0783	1.4217
	OIA	1.18333*	.32612	.001	.5117	1.8550
OIA	OGE	2.05000*	.32612	.000	1.3783	2.7217
	OGD	-1.13333*	.32612	.002	-1.8050	-.4617
	ODB	-.43333	.32612	.196	-1.1050	.2383
	ODC	-1.18333*	.32612	.001	-1.8550	-.5117

Lampiran 4. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet

Replikasi	Kerapuhan (%)				
	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	0.027	0.18	0.18	0.38	0.18
2	0.027	0.18	0.18	0.37	0.18
3	0.027	0.18	0.17	0.38	0.17
4	0.027	0.18	0.18	0.37	0.17
5	0.026	0.18	0.18	0.37	0.17
6	0.03	0.18	0.18	0.37	0.17
Rata-rata	0.03	0.18	0.18	0.37	0.17
SD	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01
CV (%)	1.67	0.00	2.51	1.46	3.15

Contoh perhitungan kerapuhan tablet:

Produk Obat Inovator A (OIA)

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{(\text{bobot sebelum uji} - \text{bobot sesudah uji})}{\text{bobot sebelum uji}} \times 100\%$$

$$= \frac{5,0005 - 4,9817}{5,0005}$$

$$= 0,376 \%$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		%
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	.1858
	Std. Deviation	.11203
Most Extreme Differences	Absolute	.321
	Positive	.321
	Negative	-.244
Kolmogorov-Smirnov Z		1.756
Asymp. Sig. (2-tailed)		.004

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

	%
Chi-Square	24.745
df	4
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kerapuhan

Mann-Whitney Test

OIA-ODB

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.047
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

OIA-ODC

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.994
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

OIA-OGD

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.994
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

OIA-OGE

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-2.994
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

ODB-ODC

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	15.000
Wilcoxon W	36.000
Z	-.638
Asymp. Sig. (2-tailed)	.523
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.699 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

ODB-OGD

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.052
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

ODB-OGE

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	9.000
Wilcoxon W	30.000
Z	-1.682
Asymp. Sig. (2-tailed)	.093
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.180 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

ODC-OGD

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

ODC-OGE

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	12.000
Wilcoxon W	33.000
Z	-1.106
Asymp. Sig. (2-tailed)	.269
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.394 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

OGD-OGE

Test Statistics^b

	%
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	21.000
Z	-3.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.002 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kerapuhan

Lampiran 5. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet

	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
Waktu hancur (menit)	10.45	4.17	8.07	1.4	0.62

Lampiran 6. Hasil pemeriksaan keseragaman kandungan tablet

1. Obat Inovator A (OIA)

Replikasi	Bobot tablet (g)	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	% Kandungan
1	163	0.452	8.07	40.36	100.71
2	163.8	0.459	8.21	41.07	102.47
3	164.1	0.457	8.17	40.87	101.96
4	162.6	0.448	7.99	39.96	99.70
5	162.7	0.452	8.07	40.36	100.71
6	161.1	0.458	8.19	40.97	102.21
7	162.9	0.452	8.07	40.36	100.71
8	162.4	0.445	7.93	39.66	98.95
9	161.8	0.459	8.21	41.07	102.47
10	161.9	0.447	7.97	39.86	99.45
Rata²				40.45	100.93
SD				0.52	1.30

2. Obat Dagang B (ODB)

Replikasi	Bobot tablet (g)	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	% Kandungan
1	123.5	0.447	7.97	39.86	99.87
2	124.7	0.434	7.71	38.55	96.59
3	127.8	0.453	8.09	40.46	101.39
4	126.9	0.447	7.97	39.86	99.87
5	126.9	0.452	8.07	40.36	101.13
6	127.5	0.452	8.07	40.36	101.13
7	123.4	0.436	7.75	38.75	97.09
8	127.5	0.451	8.05	40.26	100.88
9	126	0.446	7.95	39.76	99.62
10	125.3	0.443	7.89	39.46	98.86
Rata²				39.77	99.64
SD				0.67	1.69

3. Obat Dagang C (ODC)

Replikasi	Bobot tablet (g)	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	% Kandungan
1	201.8	0.438	7.79	38.95	100.62
2	210.9	0.439	7.81	39.05	100.88
3	205.6	0.446	7.95	39.76	102.71
4	200.5	0.445	7.93	39.66	102.45
5	208.1	0.439	7.81	39.05	100.88
6	200.2	0.436	7.75	38.75	100.10
7	209.3	0.445	7.93	39.66	102.45
8	204.4	0.434	7.71	38.55	99.58
9	209.5	0.433	7.69	38.45	99.32
10	206.4	0.439	7.81	39.05	100.88
Rata²				39.09	100.99
SD				0.46	1.20

4. Obat Generik D (OGD)

Replikasi	Bobot tablet (g)	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	% Kandungan
1	250.4	0.444	7.91	39.56	98.87
2	245.2	0.454	8.11	40.56	101.39
3	255.6	0.438	7.79	38.95	97.35
4	253.0	0.439	7.81	39.05	97.61
5	249.0	0.446	7.95	39.76	99.37
6	246.2	0.438	7.79	38.95	97.35
7	252.8	0.447	7.97	39.86	99.62
8	246.4	0.443	7.89	39.46	98.61
9	250.9	0.45	8.03	40.16	100.38
10	251.3	0.446	7.95	39.76	99.37
Rata²				39.61	99.02
SD				0.53	1.32

5. Obat Generik E (OGE)

Replikasi	Bobot tablet (g)	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	% Kandungan
1	170.9	0.438	7.79	38.95	100.34
2	165.7	0.446	7.95	39.76	102.42
3	173.6	0.433	7.69	38.45	99.04
4	166.4	0.446	7.95	39.76	102.42
5	173.2	0.437	7.77	38.85	100.08
6	172.8	0.451	8.05	40.26	103.71
7	170.7	0.442	7.87	39.35	101.38
8	168.5	0.439	7.81	39.05	100.60
9	174.5	0.456	8.15	40.77	105.01
10	174.6	0.441	7.85	39.25	101.12
Rata²				39.45	101.61
SD				0.70	1.80

Contoh perhitungan keseragaman kandungan :

Persamaan kurva baku larutan NaOH 0,1 N : $y = 0,0516 + 0,0496x$

1. Cx (kadar) diperoleh dengan memasukkan serapan kedalam persamaan kurva baku $y = 0,0516 + 0,0496x$, y merupakan serapan. Serapan dari replikasi 1 obat generik E adalah 0,438, sehingga didapatkan Cx sebesar 7,79 $\mu\text{g/ml}$.
2. Jumlah kandungan diperoleh dengan cara

$$\begin{aligned} \text{Jumlah} &= \frac{\text{Cx (kadar)}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{7,79}{1000} \times 500 \times 10 \\ &= 38,95 \text{ mg} \end{aligned}$$

3. % Kandungan dalam tablet OGE replikasi 1 diperoleh dengan cara

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{kandungan}}{\text{hasil penetapan kadar}} \times 100\% \\ &= \frac{38,95}{38,82} \times 100\% \\ &= 100,34 \% \end{aligned}$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		%
N		50
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	99.1394
	Std. Deviation	2.54441
Most Extreme Differences	Absolute	.103
	Positive	.084
	Negative	-.103
Kolmogorov-Smirnov Z		.726
Asymp. Sig. (2-tailed)		.667

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

%

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.093	4	45	.098

ANOVA

%

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	106.400	4	26.600	5.678	.001
Within Groups	210.828	45	4.685		
Total	317.227	49			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

%

LSD

(I) keskand	(J) keskand	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OGE	OGD	-2.69600*	.96799	.008	-4.6456	-.7464
	ODC	.09900	.96799	.919	-1.8506	2.0486
	ODB	-2.71800*	.96799	.007	-4.6676	-.7684
	OIA	-3.27700*	.96799	.001	-5.2266	-1.3274
OGD	OGE	2.69600*	.96799	.008	.7464	4.6456
	ODC	2.79500*	.96799	.006	.8454	4.7446
	ODB	-.02200	.96799	.982	-1.9716	1.9276
	OIA	-.58100	.96799	.551	-2.5306	1.3686
ODC	OGE	-.09900	.96799	.919	-2.0486	1.8506
	OGD	-2.79500*	.96799	.006	-4.7446	-.8454
	ODB	-2.81700*	.96799	.006	-4.7666	-.8674
	OIA	-3.37600*	.96799	.001	-5.3256	-1.4264
ODB	OGE	2.71800*	.96799	.007	.7684	4.6676
	OGD	.02200	.96799	.982	-1.9276	1.9716
	ODC	2.81700*	.96799	.006	.8674	4.7666
	OIA	-.55900	.96799	.566	-2.5086	1.3906
OIA	ODB	3.27700*	.96799	.001	1.3274	5.2266
	OGD	.58100	.96799	.551	-1.3686	2.5306
	ODC	3.37600*	.96799	.001	1.4264	5.3256
	ODB	.55900	.96799	.566	-1.3906	2.5086

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 7. Hasil penetapan kadar tablet furosemid

1. OIA (Obat Inovator A)

Replikasi	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0.439	7.81	500	10	39.05	97.63
2	0.459	8.21	500	10	41.07	102.67
3	0.455	8.13	500	10	40.67	101.66
Rata²					40.26	100.66
SD					1.07	2.67

2. ODB (Obat Dagang B)

Replikasi	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0.443	7.89	500	10	39.46	98.64
2	0.447	7.97	500	10	39.86	99.65
3	0.458	8.19	500	10	40.97	102.42
Rata²					40.09	100.24
SD					0.78	1.96

3. ODC (Obat Dagang C)

Replikasi	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0.452	8.07	500	10	40.36	100.91
2	0.432	7.67	500	10	38.35	95.87
3	0.428	7.59	500	10	37.94	94.86
Rata²					38.88	97.21
SD					1.30	3.24

4. OGD (Obat Generik D)

Replikasi	Serapan	Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0.454	8.11	500	10	40.56	101.41
2	0.45	8.03	500	10	40.16	100.40
3	0.447	7.97	500	10	39.86	99.65
Rata²					40.19	100.49
SD					0.35	0.89

5. OGE (Obat Generik E)

Replikasi	Serapan	Cx (µg/ml)	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0.428	7.59	500	10	37.94	94.86
2	0.447	7.97	500	10	39.86	99.65
3	0.435	7.73	500	10	38.65	96.62
Rata²					38.82	97.04
SD					0.97	2.42

Keterangan :

Cx (Kadar) = (serapan – 0,0516)/0,0496

Kadar terukur (mg) = $\frac{Cx \text{ (kadar)}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$

Lampiran 8. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi tablet furosemid

1. OIA (Obat Inovator A)

Waktu	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	53.50	52.98	50.72	52.40	1.47
10	67.32	60.60	57.63	61.85	4.97
15	75.29	75.07	68.73	73.03	3.73
30	81.21	81.12	77.80	80.04	1.94
45	91.56	90.39	91.02	90.99	0.58
60	100.23	99.01	99.37	99.54	0.63

2. ODB (Obat Dagang B)

Waktu	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	39.63	43.45	44.50	42.53	2.57
10	66.08	53.89	54.77	58.25	6.80
15	72.31	73.97	68.21	71.50	2.96
30	78.25	84.91	82.54	81.90	3.37
45	91.27	91.53	91.68	91.49	0.21
60	98.76	98.51	98.55	98.61	0.13

3. ODC (Obat Dagang C)

Waktu	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	47.86	48.66	51.98	49.50	2.19
10	57.82	59.86	57.11	58.26	1.43
15	63.44	65.31	63.72	64.15	1.01
30	80.98	76.44	69.32	75.58	5.88
45	88.98	88.57	88.54	88.70	0.25
60	95.36	95.46	96.57	95.80	0.67

4. OGD (Obat Generik D)

Waktu	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	52.63	61.14	51.59	55.12	5.24
10	64.57	72.46	61.44	66.16	5.68
15	74.73	79.87	78.01	77.54	2.60
30	86.28	86.54	85.54	86.12	0.52
45	92.78	93.44	91.90	92.71	0.77
60	99.22	99.70	98.61	99.17	0.54

5. Obat Gnerik E (OGE)

Waktu	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	22.95	29.78	24.75	25.83	3.54
10	48.20	47.11	45.67	46.99	1.27
15	70.50	56.41	61.35	62.75	7.15
30	76.56	77.87	80.15	78.19	1.82
45	84.35	88.99	90.32	87.89	3.14
60	94.38	95.82	97.16	95.79	1.39

Perhitungan kadar % terdissolusi tablet furosemid :

1. Persamaan kurva baku furosemid dengan menggunakan larutan buffer fosfat

$$pH\ 5,8\ \text{adalah}\ y = 0,096 + 0,0515x$$

Contoh Perhitungan Obat Generik E (OGE) replikasi 1.

Waktu (menit)	Serapan	FP	Kadar sampel ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	Koreksi	Total koreksi	Terdissolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0.265	2	4.95	9.90	8.91	0	0	8.91	22.95
10	0.523	2	9.95	19.90	17.91	0.80	0.80	18.71	48.20
15	0.725	2	13.86	27.73	24.96	1.61	2.41	27.37	70.50
30	0.728	2	13.92	27.84	25.06	2.25	4.66	29.72	76.56
45	0.75	2	14.35	28.70	25.83	2.26	6.92	32.74	84.35
60	0.795	2	15.22	30.44	27.40	2.32	9.24	36.64	94.38

2. Kadar sampel : $y = 0,096 + 0,0516x$

$$0.795 = 0,096 + 0,0516x$$

$$x = 15,22\ \mu\text{g/ml}$$

3. Kadar = kadar sampel x faktor pengenceran

$$= 15,22 \times 2$$

$$= 30,44\ \mu\text{g/ml}$$

4. Jumlah = kadar x medium disolusi (L)

$$= 30,44 \times 0,9$$

$$= 27,40\ \text{mg}$$

5. Koreksi = $\frac{\text{volume sampling (ml)}}{\text{medium disolusi (ml)}} \times \text{jumlah sampel sebelumnya}$

$$= \frac{10}{900} \times 25,83$$

$$= 2,32\ \text{mg}$$

6. Total koreksi = total koreksi pada sampling sebelumnya (mg) + koreksi (mg)

$$= 6,92 + 2,32$$

$$= 9,24\ \text{mg}$$

7. Terdissolusi = jumlah obat terdissolusi (mg) + total koreksi (mg)

$$= 27,40 + 9,24$$

$$= 36,64\ \text{mg}$$

$$\begin{aligned}
 8. \text{ \% disolusi} &= \frac{\text{jumlah obat yang terdisolusi total}}{\text{kadar tablet furosemid}} \times 100\% \\
 &= \frac{36,64}{38,82} \times 100\% \\
 &= 94,38 \%
 \end{aligned}$$

Lampiran 9. Hasil uji Q₆₀ tablet furosemid

Merek obat	Q ₆₀ %			Rata-rata	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
OIA	100.23	99.01	99.37	99.54	0.63
ODB	98.76	98.51	98.55	98.61	0.13
ODC	95.36	95.46	96.57	95.80	0.67
OGD	99.92	99.70	98.61	99.41	0.70
OGE	94.38	95.82	97.16	95.79	1.39

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		% disolusi
N		15
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	98.4127
	Std. Deviation	1.84434
Most Extreme Differences	Absolute	.255
	Positive	.123
	Negative	-.255
Kolmogorov-Smirnov Z		.989
Asymp. Sig. (2-tailed)		.282

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

%disolusi

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.661	4	10	.235

ANOVA

%disolusi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	41.367	4	10.342	16.532	.000
Within Groups	6.256	10	.626		
Total	47.622	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

%disolusi

LSD

(I) Q60	(J) Q60	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OGE	OGD	-3.39667*	.64579	.000	-4.8356	-1.9578
	ODC	.01000	.64579	.988	-1.4289	1.4489
	ODB	-2.83000*	.64579	.001	-4.2689	-1.3911
	OIA	-3.76333*	.64579	.000	-5.2022	-2.3244
OGD	OGE	3.39667*	.64579	.000	1.9578	4.8356
	ODC	3.40667*	.64579	.000	1.9678	4.8456
	ODB	.56667	.64579	.401	-.8722	2.0056
	OIA	-.36667	.64579	.583	-1.8056	1.0722
ODC	OGE	-.01000	.64579	.988	-1.4489	1.4289
	OGD	-3.40667*	.64579	.000	-4.8456	-1.9678
	ODB	-2.84000*	.64579	.001	-4.2789	-1.4011
	OIA	-3.77333*	.64579	.000	-5.2122	-2.3344
ODB	OGE	2.83000*	.64579	.001	1.3911	4.2689
	OGD	-.56667	.64579	.401	-2.0056	.8722
	ODC	2.84000*	.64579	.001	1.4011	4.2789
	OIA	-.93333	.64579	.179	-2.3722	.5056
OIA	OGE	3.76333*	.64579	.000	2.3244	5.2022
	OGD	.36667	.64579	.583	-1.0722	1.8056
	ODC	3.77333*	.64579	.000	2.3344	5.2122
	ODB	.93333	.64579	.179	-.5056	2.3722

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 10. Hasil uji DE₆₀ tablet furosemid

Merek obat	DE ₆₀			RATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
OIA	78.34	77.23	75.11	76.89	1.64
ODB	75.59	76.86	75.51	75.99	0.76
ODC	73.79	73.11	71.25	72.72	1.31
OGD	79.39	81.9	79.11	80.13	1.54
OGE	69.70	69.50	70.86	70.02	0.73

Perhitungan DE₆₀ :

Contoh perhitungan DE₆₀ Obat Generik E (OGE) replikasi 1

Waktu	Kadar terdisolusi (%)	Perhitungan	AUC
5	22.95	$1/2 \times (5-0) \times (23.10 + 0)$	57.38
10	48.20	$1/2 \times (10-5) \times (48.20 + 22.95)$	177.88
15	70.50	$1/2 \times (15-10) \times (70.50 + 48.20)$	296.76
30	76.56	$1/2 \times (30-15) \times (76.56 + 70.50)$	1102.97
45	84.35	$1/2 \times (45-30) \times (84.35 + 76.56)$	1206.79
60	94.38	$1/2 \times (60-45) \times (94.38 + 84.35)$	1340.42

Harga DE₆₀ Obat Generik E (OGE) replikasi 1 dihitung dengan cara:

$$\begin{aligned}
 DE_{60}(\%) &= \frac{AUC \text{ total}}{60 \times 100} \times 100\% \\
 &= \frac{4182,19}{6000} \times 100\% \\
 &= 69,70 \%
 \end{aligned}$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		%
N		15
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	75.6347
	Std. Deviation	3.78533
Most Extreme Differences	Absolute	.117
	Positive	.117
	Negative	-.095
Kolmogorov-Smirnov Z		.455
Asymp. Sig. (2-tailed)		.986

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

%

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.132	4	10	.395

ANOVA

%

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	184.584	4	46.146	28.809	.000
Within Groups	16.018	10	1.602		
Total	200.602	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

%

LSD

(I) DE60	(J) DE60	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OGE	OGD	-10.17000*	1.03337	.000	-12.4725	-7.8675
	ODC	-2.70000*	1.03337	.026	-5.0025	-.3975
	ODB	-5.99667*	1.03337	.000	-8.2992	-3.6942
	OIA	-6.90667*	1.03337	.000	-9.2092	-4.6042
OGD	OGE	10.17000*	1.03337	.000	7.8675	12.4725
	ODC	7.47000*	1.03337	.000	5.1675	9.7725
	ODB	4.17333*	1.03337	.002	1.8708	6.4758
	OIA	3.26333*	1.03337	.010	.9608	5.5658
ODC	OGE	2.70000*	1.03337	.026	.3975	5.0025
	OGD	-7.47000*	1.03337	.000	-9.7725	-5.1675
	ODB	-3.29667*	1.03337	.010	-5.5992	-.9942
	OIA	-4.20667*	1.03337	.002	-6.5092	-1.9042
ODB	OGE	5.99667*	1.03337	.000	3.6942	8.2992
	OGD	-4.17333*	1.03337	.002	-6.4758	-1.8708
	ODC	3.29667*	1.03337	.010	.9942	5.5992
	OIA	-.91000	1.03337	.399	-3.2125	1.3925
OIA	OGE	6.90667*	1.03337	.000	4.6042	9.2092
	OGD	-3.26333*	1.03337	.010	-5.5658	-.9608
	ODC	4.20667*	1.03337	.002	1.9042	6.5092
	ODB	.91000	1.03337	.399	-1.3925	3.2125

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 11. Hasil perhitungan F_1 dan F_2 tablet furosemid

Produk	F_2	F_1
OIA-ODB	65.28	0.26
OIA-ODC	63.51	0.30
OIA-OGD	68.45	0.19
OIA-OGE	41.79	2.31
ODB-ODC	62.00	0.36
ODB-OGD	56.07	0.63
ODB-OGE	49.41	1.17
ODC-OGD	51.82	0.96
ODC-OGE	46.19	1.62
OGD-OGE	37.61	3.25

Contoh perhitungan F_2 dan F_1 antara produk OIA dan ODB :

Waktu	OIA	ODB	OIA-ODB	(OIA-ODB)
5	52.40	42.53	9.87	97.44
10	61.85	58.25	3.60	12.99
15	73.03	71.50	1.53	2.35
30	80.04	81.90	-1.86	3.46
45	90.99	91.49	-0.50	0.25
60	99.54	98.61	0.93	0.86
			2.26	117,36

$$\begin{aligned}
 F_2 &= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{\frac{1 + \sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2}{n}}} \right] \\
 &= 50 \log \frac{100}{\sqrt{\frac{117,36}{5}}} \\
 &= 50 \log \frac{100}{\sqrt{1+ 23,47}} \\
 &= 50 \log \frac{100}{\sqrt{24,47}} \\
 &= 50 \log 1,31 \\
 &= 65,28
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 F_1 &= \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2}{\sum_{t=1}^{t=n} Rt} \\
 &= \frac{19,56}{76,31} \\
 &= 0,26
 \end{aligned}$$

Lampiran 12. Pembuatan kurva baku

Pembuatan kurva baku menggunakan larutan NaOH 0,1 N dibuat dengan cara menimbang seksama 25 mg zat aktif furosemid kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 50 ml sehingga diperoleh konsentrasi 500 µg/ml. Konsentrasi 500 µg/ml kemudian diencerkan menjadi 50 µg/ml, kemudian dibuat 6 seri konsentrasi

Penimbangan : Bobot kertas saring	= 257,625 mg
Bobot kertas saring + sampel	= 282,733 mg
Bobot kertas saring + sisa	= 257,837 mg
<hr/>	
Bobot Sampel	= 24,896 mg

a. Konsentrasi 4 µg/ml sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned}
 V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\
 V_1 \cdot 49,79 \mu\text{g} / \text{ml} &= 50 \text{ ml} \times 4 \mu\text{g}/\text{ml} \\
 &= 4,02 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

b. Konsentrasi 6 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 49,79 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 6 \mu\text{g/ml} \\ &= 6,03 \text{ ml} \end{aligned}$$

c. Konsentrasi 8 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 49,79 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 8 \mu\text{g/ml} \\ &= 8,03 \text{ ml} \end{aligned}$$

d. Konsentrasi 10 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 49,79 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 10 \mu\text{g/ml} \\ &= 10,04 \text{ ml} \end{aligned}$$

e. Konsentrasi 12 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 49,79 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 12 \mu\text{g/ml} \\ &= 12,05 \text{ ml} \end{aligned}$$

f. Konsentrasi 14 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 49,79 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 14 \mu\text{g/ml} \\ &= 14,06 \text{ ml} \end{aligned}$$

Konsentrasi $\mu\text{g/ml}$	absorbansi
4,02	0.246
6,03	0.358
8,03	0.455
10,04	0.541
12,05	0.648
14,06	0.752

Regresi linier yang didapat adalah sebagai berikut :

$$a = 0,0516$$

$$b = 0,0496$$

$$r = 0,9989$$

$$\text{Persamaan regresi linier } y = 0,0516 + 0,0496x$$

Cara yang sama digunakan untuk pembuatan kurva baku larutan buffer fosfat pH 5,8.

Penimbangan : Bobot kertas saring	= 259,026 mg
Bobot kertas saring + sampel	= 284,329 mg
Bobot kertas saring + sisa	= 259,287 mg
Bobot Sampel	= 25,042 mg

a. Konsentrasi 4 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 50,08 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 4 \mu\text{g/ml} \\ &= 3,99 \text{ ml} \end{aligned}$$

b. Konsentrasi 6 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 50,08 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 6 \mu\text{g/ml} \\ &= 5,99 \text{ ml} \end{aligned}$$

c. Konsentrasi 8 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 50,08 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 8 \mu\text{g/ml} \\ &= 7,98 \text{ ml} \end{aligned}$$

d. Konsentrasi 10 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 50,08 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 10 \mu\text{g/ml} \\ &= 9,98 \text{ ml} \end{aligned}$$

e. Konsentrasi 12 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned} V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\ V_1 \cdot 50,08 \mu\text{g / ml} &= 50 \text{ ml} \times 12 \mu\text{g/ml} \\ &= 11,98 \text{ ml} \end{aligned}$$

f. Konsentrasi 14 $\mu\text{g/ml}$ sebanyak 50 ml

$$\begin{aligned}
 V_1 \cdot N_1 &= V_2 \cdot N_2 \\
 V_1 \cdot 49,79 \mu\text{g} / \text{ml} &= 50 \text{ ml} \times 14 \mu\text{g}/\text{ml} \\
 &= 13,97 \text{ ml}
 \end{aligned}$$

konsentrasi	absorbansi
3,99	0.207
5,99	0.33
7,98	0.421
9,98	0.519
11,98	0.633
13,97	0.726

Regresi linier yang didapat adalah sebagai berikut :

$$a = 0,0096$$

$$b = 0,0516$$

$$r = 0,9985$$

Lampiran 13. Validasi metode analisis

Konsentrasi	Y	\hat{Y}	$Y - \hat{Y}$	KUADRAT
4	0.246	0.251	-0.005	0.000025
6	0.358	0.3506	0.0074	5.476×10^{-5}
8	0.455	0.4502	0.0048	2.304×10^{-5}
10	0.541	0.5498	-0.0088	7.744×10^{-5}
12	0.648	0.6494	-0.0014	1.96×10^{-6}
14	0.752	0.749	0.003	9×10^{-6}
			Jumlah	0.0001912

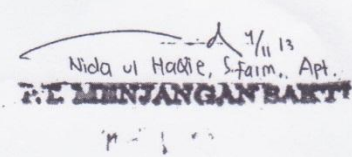
Contoh perhitungan : $y = 0.0498x + 0,0518$

$$\begin{aligned}
 1. \hat{Y} &= \frac{\text{slope} \times \text{konsentrasi}}{a} \\
 &= \frac{0.0498 \times 4}{0.0518} \\
 &= 0.251
 \end{aligned}$$

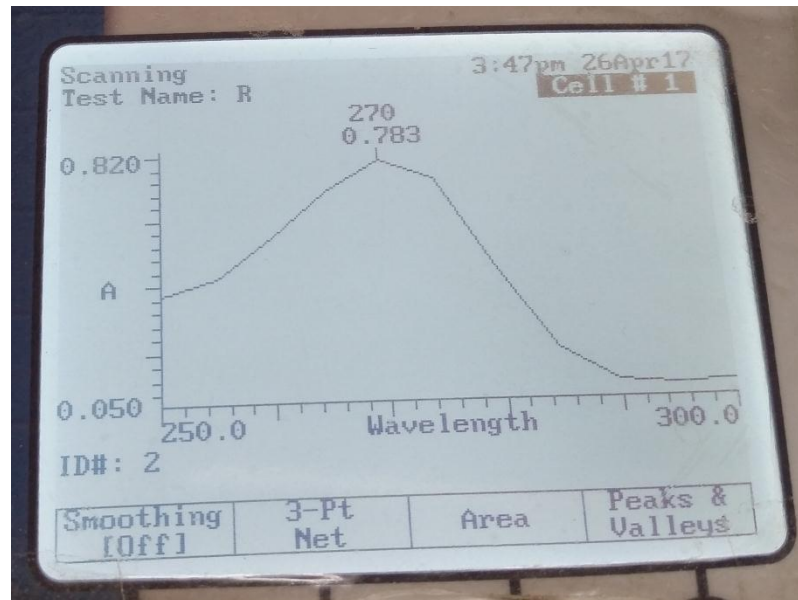
$$2. Y - \hat{Y} = Y - \hat{Y}$$

$$\begin{aligned}
 &= 0,246 - 0,251 \\
 &= -0,005 \\
 3. \text{ Kuadrat} &= -0,005^2 \\
 &= 0,000025 \\
 4. \text{ Df} &= \text{Jumlah } x \text{ (n} - 2) \\
 &= 0,0001912 \times 4 \\
 &= 4,78 \times 10^{-5} \\
 5. S_{x/y} &= \sqrt{4,78 \times 10^{-5}} \\
 &= 0,006913754 \\
 6. \text{ LOD} &= 3,3 \times S_{x/y}/b \\
 &= 3,3 \times 0,006913754 / 0,0498 \\
 &= 0,458140352 \\
 7. \text{ LOQ} &= 10 \times S_{x/y}/b \\
 &= 10 \times 0,006913754 / 0,0498 \\
 &= 1,388304 \\
 8. \text{ Absorbansi} &= (b \times \text{LOD}) - a \\
 &= 0,0498 \times 0,458140352 - 0,0518 \\
 &= -0,02898461
 \end{aligned}$$

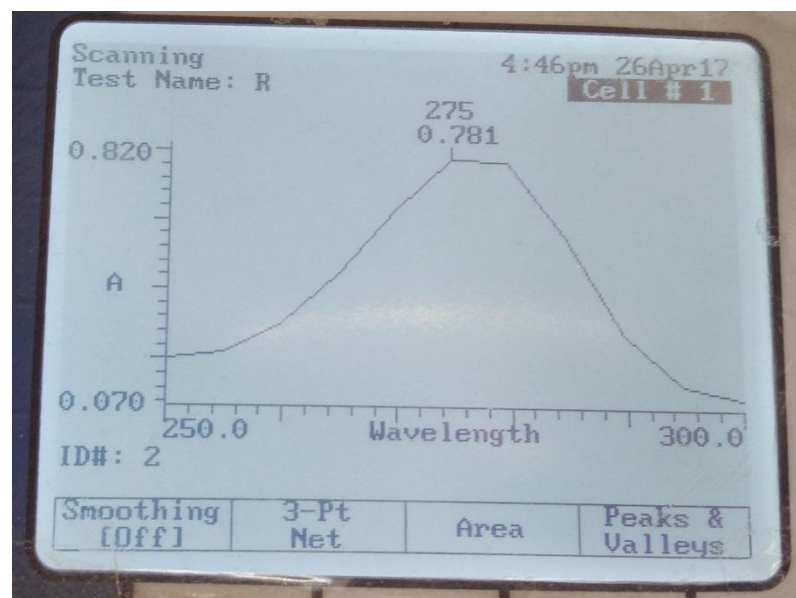
Lampiran 14. Laporan analisis bahan baku furosemid

FIS - FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.p.A. Viale Milano, 26 - 36075 Alle di Montebelluna Megglore - Vicenza (Italy) FAX +39-0444-698094 PHONE +39-0444-708011 e-mail mki@fisvt.com		QUALITY CONTROL	FIS Fabbrica Italiana Sintetici
CERTIFICATE OF ANALYSIS			CoA # 13912
Product:	FUROSEMIDE MICRONIZED (CODE 0649) ✓		REVIEWED <small>By Mahadi at 11:22 PM 10/10/13</small>
Chemical Name (IUPAC):	4-chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic acid		
CAS NBR:	54-31-9		
Lot Number:	201306260207 ✓	Code: 0649	
Manufacturing date:	Mar-2013	Expiration Date	Mar-2018 ✓
<u>Test Item:</u>	<u>Test Results:</u>	<u>Specifications:</u>	
APPEARANCE (EP)	Practically white crystalline powder odorless	Must be practically white crystalline powder odorless	
IDENTIFICATION BY IR SPECTROPHOTOMETRY	conforms	must exhibit maxima at same wavelengths as USP RS and EP CRS	
TEST "C" USP	positive	positive	
IDENTIFICATION BY UV SPECTROPHOTOMETRY	according to USP and EP	according to USP and EP	
1ST MAX ABSORPTION (UV SPECT.)	229nm	226nm - 230nm	
2ND MAX ABSORPTION (UV SPECT.)	271nm	269nm - 273nm	
3RD MAX ABSORPTION (UV SPECT.)	333nm	331nm - 335nm	
ABSORBANCE RATIO 271/228 nm	0.55	0.62	- 0.57
A (1%, 1 cm) at 271 nm	589	-	
RESIDUE ON IGNITION (EP, USP)	0.0%	NMT 0.1%	
LOSS ON DRYING (EP, USP)	0.1%	NMT 0.5%	
ASSAY (by NaOH 0.1N) (EP, USP) (calc. on dried subst.)	100.9%	98.5% - 101.0%	
CHLORIDES (EP)	less than 0.02%	NMT 0.02%	
SULPHATES (EP)	less than 0.03%	NMT 0.03%	
HEAVY METALS (EP)	less than 10 ppm	NMT 10 ppm	
HEAVY METALS (USP)	less than 10 ppm	NMT 10 ppm	
CSAA, RELATED COMP. B (HPLC) (USP)	<0.05%	NMT 0.20%	
BIS-FUROSEMIDE (HPLC) (USP)	0.07%	NMT 0.15%	
SINGLE LARGEST UNSPECIFIED IMPURITY AT 254 nm (USP)	<0.05%	NMT 0.10%	
SINGLE LARGEST UNSPECIFIED IMPURITY AT 272 nm (USP)	<0.05%	NMT 0.10%	
Print Date: Monday 16 September 2013			
			

Lampiran 15. Gambar panjang gelombang maksimum furosemid dalam larutan NaOH 0,1 N dan buffer fosfat pH 5,8

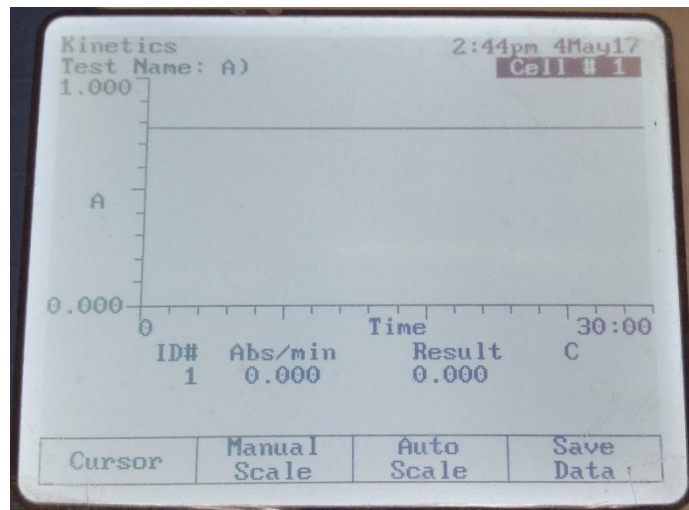


Panjang gelombang maximum furosemid dalam larutan NaOH 0,1 N

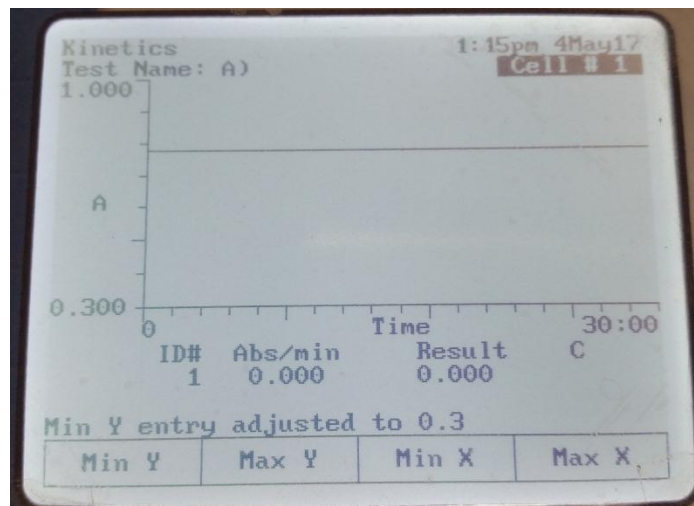


Panjang gelombang maksimum furosemid dalam buffer fosfat pH 5,8

Lampiran 16. Gambar operating time furosemid dalam larutan NaOH 0,1 N dan buffer fosfat pH 5,8



Operating time furosemid dalam larutan NaOH 0,1 N



Operating time furosemid dalam buffer fosfat pH 5,8

Lampiran 17. Gambar disintegration tester, friabilator tester, hardness tester, ph meter, dissolution tester, spektro UV-VIS



Hardness tester



Friabilator tester



Disintegration tester



Dissolution tester



pH meter



Spektro UV-VIS