

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



Diajukan oleh :

Rizky Amelia

19133766A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2017

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

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai

derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)

Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Diajukan oleh :

Rizky Amelia

19133766A

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2017

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

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

Oleh :
Rizky Amelia
19133766A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 19 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Dekan,

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

Pembimbing,

Dewi Ekowati M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping,

Ilham Kuncahyo M.Sc., Apt

Penguji :

1. Dra. Suhartinah, M.Sc, Apt
2. Dr. Supriyadi M.Si
3. Nur Aini Dewi, M.Sc., Apt
4. Ilham Kuncahyo M.Sc., Apt

PERSEMBAHAN

SKRIPSI bukan hanya sekedar naskah, tapi perjuangan dari awal menginjakkan kaki dikampus ini. Bukan hanya perjuangan tapi tetesan keringat dan air mata juga ada didalamnya. Judul hingga kesimpulan memiliki ceritanya masing-masing. Tapi inilah proses pendewasaan diri yang sebenarnya, seberapa sabar kamu menjalaninya.

SKRIPSI ini saya persembahkan untuk Ayah, Ibu, dan Gilang Afrilian. Serta terima kasih yang tiada habisnya kepada pembimbing akademik saya yaitu Bapak Iswandi S.Si., M.Farm., Apt.,

SKRIPSI ini ada karena bimbingan dari Ibu Dewi Ekowati M.Sc., Apt dan Bapak Ilham Kuncahyo M.Sc., Apt yang sudah memberikan semangat disaat titik jenuh datang, mereka lah motivasi saya.

Dan terimakasih kepada Universitas Setia Budi.

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, 3 Juni 2017



Rizky Amelia

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah serta petunjuk-Nya sehingga dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “UJI MUTU FISIK TABLET DAN UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET GLIBENKLAMIDA INOVATOR DENGAN TABLET GENERIK”. Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh derajat sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan serta penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, dukungan, bimbingan serta doa dari berbagai pihak sehingga penulis menyampaikan terimakasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA selaku Rektor Universitas Setia Budi.
2. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Ketua Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
3. Dewi Ekowati M.Sc., Apt, selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, dukungan, nasihat serta ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sesuai dengan waktunya.
4. Ilham Kuncahyo .,M.Sc, Apt, selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, koreksi penulisan serta hasil, nasihat serta ilmunya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sesuai dengan waktunya.
5. Segenap dosen, staff, laboran dan asisten laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah memberikan bantuan kepada penulis selama penelitian berlangsung.
6. Widuri Sweet Julian, Kharisma Gustinoor Fitrianingrum, Kartika Maharani, Nisa Amila Rodhiya, Dian Christivan, Muksalmina Ikhsan, Alfina Nurrahman, teman-teman FSTOA 2016, Bagas Adi Wicaksana, Janyarsi Tambuli teman-teman teori 1 dan seluruh teman penulis yang

tidak bisa disebutkan satu per satu yang selalu mendukung penulis dan bersedia membantu hingga skripsi ini selesai.

7. Segenap staff dan laboran di Balai Alat Mesin dan Pengujian Mutu Hasi Perkebunan Mojosongo yang telah membantu menyediakan alat dan tempat untuk penelitian penulis hingga selesai.

Penulis menyadari bahwa tanpa dukungan dan bantuan dari pihak terkait maka skripsi tidak akan selesai dengan baik dan tepat waktu. Penulis juga menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran sehingga skripsi ini dapat menjadi lebih baik lagi. Penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat menumbuhkan semangat bagi seluruh masyarakat dalam mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya di bidang ilmu kefarmasian.

Surakarta, 3 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERSEMBAHAN.....	iv
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
LAMPIRAN	xv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Obat Generik dan Obat Inovator	5
1. Pengertian Obat Generik dan Obat Inovator	5
B. Bioavailabilitas.....	6
1. Pengertian bioavailabilitas	6
2. Kegunaan data bioavailabilitas.....	6
3. Pengertian bioekivalensi.....	7
C. Ketersediaan Farmasetik	7
D. Tablet.....	8
1. Pengertian Tablet.....	8
2. Persyaratan Tablet	8
2.1 Uji Keseragaman bobot	8

2.2 Uji Kerapuhan.....	9
2.3 Uji Kekerasan	9
2.4 Uji Ketebalan.....	10
2.5 Uji Waktu hancur.....	10
2.6 Uji Keseragaman kadar	11
E. Penetapan kadar obat	12
F. Disolusi	12
1. Pengertian disolusi.....	12
2. Pengertian laju disolusi.....	13
3. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif.....	16
4. Jenis Uji disolusi.....	16
5. Kegunaan uji disolusi	18
6. Persyaratan uji disolusi	19
7. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi	19
8. Metode pengungkapan hasil uji disolusi	20
9. Parameter uji disolusi	21
G. Uraian zat aktif	22
H. Landasan Teori	23
I. Hipotesis	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	25
A. Populasi dan Sampel	25
B. Variabel penelitian	25
1. Identifikasi variabel utama	25
2. Klasifikasi variabel utama	25
3. Definisi oprasional variabel utama	26
C. Bahan dan Alat	26
1. Bahan	26
2. Alat	26
D. Jalannya Penelitian	26

1. Pemilihan dan pengambilan sampel	26
2. Uji mutu fisik tablet	27
2.1 Uji keseragaman bobot	27
2.2 Uji kerapuhan	27
2.3 Uji kekerasan	27
2.4 Uji ketebalan	27
2.5 Uji waktu hancur	28
2.6 Uji keseragaman kadar	28
3. Uji Penetapan kandungan tablet glibenklamid	28
3.1 Pembuatan HCL- metanol 0,1 N	28
3.2 Pembuatan larutan induk	28
3.3 Pembuatan kurva baku glibenklamid	29
3.4 Penentuan operating time	29
3.5 Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	29
3.6 Uji keseragaman kadar	29
3.7 Limit of detection (LOD)	29
3.8 Limit of Quantification (LOQ)	30
4. Uji disolusi	30
E. Analisis Hasil	30
F. Skema Penelitian	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
A. Pemeriksaan mutu fisik tablet	32
1. Keseragaman bobot	33
2. Kekerasan tablet	34
3. Kerapuhan tablet	36
4. Ketebalan	37
5. Waktu hancur	38
B. Uji Keseragaman Kadar dan Uji Disolusi Tablet Glibenklamid	
1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum	39

2. Penentuan operating time	40
3. Pembuatan kurva baku.....	40
4. Uji keseragaman kadar	41
C. Uji disolusi.....	42
1. Profil disolusi.....	42
2. Nilai Q45	44
3. Dissolution efficiency.....	45
4. Parameter <i>similarity factor</i> (F2)	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN	54

DAFTAR TABEL

Tabel

1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet.....	8
2. Klarifikasi sistem BCS	15
3. Penerimaan hasil uji disolusi.....	20
4. Hasil uji mutu fisik tablet glibenklamida.....	33
5. Hasil uji Mann-Whitney tes keseragaman bobot tablet glibenklamida	35
6. Hasil uji ANOVA (LSD) kekerasan tablet glibenklamida.....	36
7. Hasil uji ANOVA (LSD) kerapuhan tablet glibenklamida.....	38
8. Hasil uji ANOVA (LSD) ketebalan tablet glibenklamida	39
9. Hasil uji Mann-Whitney test waktu hancur tablet glibenklamida.....	40
10. Kadar zat aktif glibenklamida dalam tablet glibenklamida.....	43
11. Nilai Q45 tablet glibenklamida	45
12. Hasil uji ANOVA (LSD) Q45 tablet glibenklamida.....	46
13. Nilai DE45 tablet glibenklamida.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar

1. Mekanisme melarut tablet	7
2. Proses tahapan obat yang diberi secara oral	13
3. Bagian proses disolusi hingga respon klinis	14
4. Pengaduk bentuk basket.....	17
5. Pengaduk bentuk dayung	18
6. Struktur kimia glibenklamida.....	22
7. Kurva baku glibenklamida dalam HCl-metanol 0,1 N.....	42
8. Grafik disolusi tablet glibenklamida	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

1. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot & perhitungan menurut persyaratan FI III	51
2. Hasil penetapan keseragaman kandungan.....	56
3. Hasil pemeriksaan penetapan kadar	60
4. Hasil pemeriksaan waktu hancur	64
5. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet	67
6. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet.....	69
7. Hasil pemeriksaan ketebalan tablet.....	71
8. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi	74
9. Hasil perhitungan Q45 (%)	78
10. Hasil perhitungan DE45 (%).....	80
11. Hasil perhitungan F2	86
12. Penentuan kurva baku glibenklamida	87
13. Penentuan LOD dan LOQ.....	90
14. Foto alat.....	91
15. COA glibenklamida	95

INTISARI

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

Glibenklamida merupakan suatu antidiabetika oral yang digunakan pada pengobatan diabetes mellitus ringan hingga sedang yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan memiliki permeabilitas tinggi dalam usus sehingga dikategorikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Obat ini beredar dipasaran dalam berbagai sediaan generik dan bermerk, sehingga memungkinkan adanya perbedaan formulasi dan metode fabrikasi. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan antara produk generik dan bermerk dalam uji mutu fisik tablet dan uji disolusi tablet.

. Produk uji menggunakan 5 tablet glibenklamida 5 mg yang beredar di pasaran, yaitu 3 produk bermerk (ODA, ODD dan ODE) dan 2 produk generik (OGB dan OGC). Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) kecepatan rotasi 50 rpm dalam 900 ml dapar HCl – metanol 0,1 N dengan temperatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Penetapan kadar disolusi menggunakan alat spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 300 nm.

Hasil penelitian pada parameter Q_{45} , DE_{45} dan F_2 menunjukkan semua produk menghasilkan nilai yang berbeda. Q_{45} tanpa perbedaan yang signifikan yaitu ODA (99,14%), OGB (95,57%), OGC (82,78%), ODE (81,35%), ODD (94,56%). Serta diperoleh nilai DE_{45} yaitu ODA (37,45%), OGC (34,08%), ODD (32,76%), ODE (36,52%), OGB (37,17%). Dan Nilai F_2 yang paling mirip antara produk bermerk dan generik adalah ODA dan OGB yaitu 90,85%.

Kata kunci : Glibenklamida, disolusi, faktor kemiripan (F_2), BCS II.

ABSTRACT

AMELIA, R., 2017, PHYSICAL PROPERTIES AND COMPARATIVE DISSOLUTION OF BRAND AND GENERIC PRODUCTS OF GLIBENCLAMIDE TABLETS COMMERCIAL PRODUCTS, SKRIPSI, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA

Glibenclamide is an oral antidiabetika used in the treatment of mild to moderate diabetes mellitus that has low solubility in water and has a high permeability in the intestine that is categorized in Class II *Biopharmaceutical Classification System* (BCS). These drugs are marketed in a variety of generic and branded preparations, allowing for different formulations and fabrication methods. This study attempted to compared between generic and branded products in physical tablets quality test and tablet dissolution test.

The test product used 5 glibenclamide 5 mg tablets on the market, there were 3 branded products (ODA, ODD and ODE) and 2 generic products (OGB and OGC). Dissolution tests were performed using a type 2 with speed of rotation 50 rpm in 900 ml of HCl - methanol 0.1 N pH 1,2 with 37°C ± 0.5 temperature. Determination of dissolution rate using UV-VIS spectrophotometer at 300 nm wavelength.

The results of the Q45, DE45 and F2 parameters show that all products produce different values. Q45 without significant difference are ODA (99.14%), OGB (95.57%), OGC (82.78%), ODE (81.35%), ODD (94.56%). And obtained the value of DE45 are ODA (37.45%), OGC (34.08%), ODD (32.76%), ODE (36.52%), OGB (37.17%). And the most similar F2 values between branded and generic products is ODA with OGB of 90.85%.

Keywords : Glibenclamide, dissolution, similary factor (F₂), BCS II

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kesehatan merupakan investasi untuk mendukung pembangunan ekonomi serta memiliki peran penting dalam upaya penanggulangan kemiskinan. Pembangunan kesehatan harus dipandang sebagai suatu investasi untuk meningkatkan kualitas sumber daya manusia. Dalam pengukuran Indeks Pembangunan Manusia (IPM), kesehatan adalah salah satu komponen utama selain pendidikan dan pendapatan dalam Undang-undang Nomor 23 tahun 1992 tentang Kesehatan ditetapkan bahwa kesehatan adalah keadaan sejahtera dari badan, jiwa dan sosial yang memungkinkan setiap orang hidup produktif secara sosial dan ekonomi. Upaya kesehatan adalah setiap kegiatan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan yang dilakukan oleh pemerintah dan atau masyarakat.

Obat menurut *Food and Drug Administration* (FDA) didefinisikan sebagai suatu zat yang diketahui sebagai formula atau farmakope yang resmi yang digunakan untuk pendiagnosaan, pengobatan, mitigasi, dan penatalaksanaan atau pencegahan dari suatu penyakit (Lazuardi 2014).

Perkembangan obat di pasaran terbagi menjadi obat inovator atau paten dan obat generik. Obat inovator adalah obat yang ditemukan berdasarkan penelitian dan memiliki masa paten dalam jangka waktu tertentu. Di Indonesia, masa paten suatu obat menurut Undang-undang No.14 tahun 2001 masa berlaku paten suatu obat adalah 20 tahun. Setelah masa paten obat ini selesai, barulah perusahaan farmasi lain boleh meniru, memproduksi dan memasarkan obat tersebut. Obat yang ditiru ini disebut dengan obat tiruan atau obat generik (Raini *et.al* 2010).

Perusahaan lain tidak diperkenankan untuk memproduksi dan memasarkan obat serupa kecuali jika memiliki perjanjian khusus dengan pemilik paten. Setelah obat paten berhenti masa patennya, obat paten kemudian disebut sebagai obat generik (*generik = nama zat aktifnya*).

Masyarakat mengira bahwa mutu obat generik kurang baik dibandingkan obat bermerk. Harganya yang terbilang murah membuat masyarakat tidak percaya bahwa obat generik sama kualitasnya dengan obat bermerk (Idris dan Widjajarta 2006). Pembuat obat generik tidak perlu menanggung biaya yang tinggi untuk riset yang mendalam karena pembuat obat bermerk sebelumnya telah melakukannya, sehingga harga obat generik bisa lebih murah. Harga obat bermerek atau obat paten bisa sepuluh kali lipat harga obat generik. Karena obat bermerek serta obat paten memiliki biaya operasional tinggi dari biaya kemasan hingga biaya promosi. Penetapan harga obat generik sepenuhnya ditentukan pemerintah. Sementara harga obat bermerek dan paten masih diserahkan pada mekanisme pasar karena di Indonesia belum ada mekanisme regulasi harga obat. Sebelum dipasarkan obat generik akan melalui berbagai uji, seperti uji BA (bioavailabilitas) dan uji BE (bio-ekuivalensi). Uji BA dan BE ini dilakukan untuk membuktikan bahwa mutu suatu obat generik sama dengan obat bermerek dan obat paten, artinya isi kandungan obat generik dengan obat bermerek sama saja hanya kemasannya saja yang berbeda. Sementara khasiat dan efek sampingnya pun tidak berbeda (Anwar 2010).

Obat generik dan obat merek dagang memiliki aspek formulasi yang berbeda tergantung dari perusahaan farmasi yang memproduksi, aspek formulasi ini meliputi: formula, metode, proses, peralatan dan pengemas. Obat generik dan merek dagang yang diproduksi memiliki kandungan bahan tambahan yang berbeda sesuai dengan formula yang diteliti oleh perusahaan farmasi tersebut. Bahan tambahan yang digunakan ikut memegang peranan penting pada pembuatan tablet dan membantu dalam formulasi sebagai bahan pengisi, bahan penghancur, bahan pengikat, bahan pelicin, bahan pembasah dan termasuk pula di dalamnya bahan pewarna, perasa dan pemanis atau bahan lain yang cocok (Depkes RI 1979; King 1984).

Mutu suatu sediaan obat dijadikan dasar acuan untuk menetapkan kebenaran khasiat dan keamanan. Mutu obat dapat ditinjau dari berbagai aspek antara lain aspek teknologi yang meliputi stabilitas fisik dan kimia dimana sediaan obat (tablet, kapsul dan sediaan lainnya) harus memenuhi kriteria yang

dipersyaratkan oleh literatur. Selain itu obat juga ditinjau dari bioavailabilitas (ketersediaan hayati) obat. Obat yang memiliki mutu fisik dan profil disolusi yang baik akan memberikan bioavailabilitas yang baik karena ketersediaan farmasetik dari obat tersebut tinggi. Untuk memasyarakat bahwa obat generik memiliki kualitas yang hampir sama dengan obat merek dagang diperlukan informasi mutu obat generik. Sehingga anggapan bahwa obat generik memiliki mutu yang jelek dapat dihapuskan dari pandangan masyarakat selama ini (Idris dan Widjajarta 2007). Hal ini juga dapat membantu dalam kelancaran program pemerintah Indonesia yang mewajibkan menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan yang telah diatur dalam Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.12.12/MENKES/068/I/2010.

Glibenklamida merupakan derivat-klormetoksi yaitu merupakan obat pertama dari antidiabetika oral generasi ke-2 dengan khasiat hipoglikemiknya yang kira-kira 100 kali lebih kuat daripada tolbutamida (Tjay dan Rahardja 2002). Beberapa industri farmasi yang memproduksi merk dagang Glibenklamida antara lain Daonil®, Harmida®, Renabetic®, Condiabet®.

Menurut BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) Glibenklamida merupakan obat yang mempunyai kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi yaitu masuk kelas II (Shargel 2005). Pada kelas II yaitu obat yang mempunyai kelarutan rendah-permeabilitasnya tinggi maka kecepatan absorpsi dari obat tersebut ditentukan atau dibatasi oleh tahapan kecepatan disolusi obat tersebut dalam cairan ditempat obat diabsorpsi (Sulaiman 2007).

Disolusi merupakan suatu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen. Sifat disolusi suatu obat berhubungan langsung dengan aktivitas farmakologinya. Hubungan kecepatan disolusi invitro dan bioavailabilitasnya dirumuskan dalam bentuk IVIVC (*invitro-in vivo correlation*) (Sulaiman 2007).

Informasi mengenai mutu obat generik didapatkan dengan uji mutu fisik tablet dan uji bioekivalensi *in vitro* dengan uji disolusi terbanding. Parameter ekivalensi *in vitro* adalah kemiripan faktor disolusi (F2) obat generik dan obat

inovator (BPOM 2004; Shah VP *et.al* 1999). Apabila profil disolusi memenuhi syarat diharapkan obat akan memberikan khasiat secara *in vivo* (Syukri 2012).

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang di atas dapat dirumuskan beberapa masalah yaitu :

1. Bagaimana mutu fisik dan disolusi tablet Glibenklamida generik dan inovator?
2. Bagaimana hasil Q45 dari tablet glibenklamida generik dan merk dagang?
3. Apakah ada kemiripan faktor disolusi (F_2) pada obat generik dan obat inovator?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui mutu fisik dan disolusi tablet Glibenklamida generik dan merk dagang.
2. Mengetahui hasil Q45 dari tablet glibenklamida generik dan merk dagang.
3. Mengetahui seberapa besar kemiripan faktor disolusi (F_2) pada obat generik dan obat inovator.

D. Manfaat Penelitian

Mematahkan opini masyarakat yang mengira bahwa mutu obat generik kurang baik dibandingkan obat inovator. Harapannya dengan penelitian yang dilakukan ini dapat meyakini masyarakat bahwa obat generik memiliki kualitas yang hampir sama dengan obat inovator.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obat Generik dan Obat Inovator

1. Pengertian obat generik dan obat inovator

Menurut Undang-Undang Kesehatan No. 36 tahun 2009, obat adalah bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia. Obat secara umum dibagi menjadi 2 yaitu obat bermerk generik dan obat paten atau obat inovator.

Obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names (INN)* yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standart lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Contoh obat generik antara lain Paracetamol, Gliserilguaiakolat, Dekstrometorfan, Difenhidramin, Amoksisilin dan lain – lain.

Suatu perusahaan yang menemukan obat baru akan mendapatkan hak paten selama 20 tahun. Dalam kurun waktu tersebut, tidak boleh ada perusahaan lain yang memproduksi obat dari bahan generik yang sama. Karena itu, obat-obat hasil terbaru atau yang relatif baru, masih dalam masa paten, belum ada produksi obat generiknya. Yang beredar adalah merk dagang dari perusahaan pemegang paten (Adryanto 2006). Contoh dari obat merk dagang antara lain Corifam®, Salbron®, Brondilex®, Amoxan® dan lain-lain.

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

B. Bioavailabilitas

1. Pengertian Bioavailabilitas

Keefektifan suatu obat bisa dilihat dari bioavailabilitasnya. Bioavailabilitas menyatakan jumlah obat dalam persen terhadap dosis, yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif. Gambaran kecepatan obat yang terabsorpsi pada tempat obat bekerja dilihat dari tinggi atau rendahnya bioavailabilitas obat. Obat yang terabsorpsi sempurna dinyatakan memiliki bioavailabilitas yang tinggi (Ariefiani 2006).

Bioavailabilitas adalah kecepatan dan jumlah zat aktif yang terkandung dalam suatu sediaan yang lepas dan mencapai sirkulasi sistemik (Sunoko 2004). Berhasil atau tidaknya suatu obat menuju target tergantung dari keberhasilan perjalanannya sebelum menuju ke peredaran darah. Beberapa faktor fisiologis yang mempengaruhi ketersediaan obat tersebut:

- a. Sifat fisis obat (hidrofobisitas, pKa, daya larut).
- b. Formulasi obat (pelepasan segera, penggunaan bahan, metode, modifikasi pelepasan, pelepasan yang ditunda, extended release, sustained release, dll).
- c. Obat yang diberikan saat bersama makanan atau saat sedang puasa.
- d. Pengosongan lambung.
- e. Induksi enzim/hambatan oleh obat atau makanan lain.
- f. Interaksi dengan obat lain, dan sebagainya.

2. Kegunaan data Bioavailabilitas

Data bioavailabilitas digunakan untuk menentukan jumlah atau proporsi obat yang diabsorpsi dari suatu formulasi atau bentuk sediaan, laju atau kecepatan dimana obat tersebut diabsorpsi, lama beradanya obat dalam cairan atau jaringan biologis dan bila berhubungan dengan respon pasien, dan hubungan antara kadar obat dalam darah serta keefektifan atau efek toksiknya (Ansel 1989).

Studi bioavailabilitas dimaksudkan untuk memberi perlindungan kepada konsumen dengan menjaga mutu obat yang beredar. Penentuan parameter-parameter bioavailabilitas digunakan untuk studi bioekivalensi produk obat generik dan inovator.

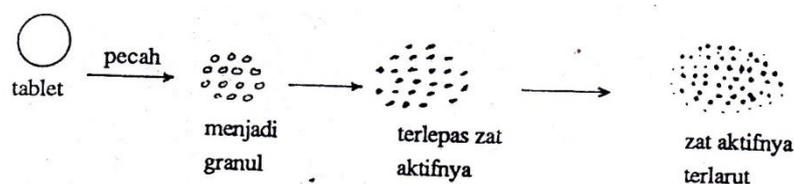
3. Pengertian Bioekivalensi

Uji bioekivalensi adalah uji bioavailabilitas komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antara produk uji dengan produk obat pembanding. Suatu produk dikatakan bioekivalen apabila dua produk sediaan obat memiliki ekivalensi farmasetik dan pada pemberian dosis oral yang sama akan menghasilkan prosentase bioavailabilitas yang sebanding sehingga efek terapeutik kedua obat sama (BPOM 2004). Sedangkan dua produk obat dinyatakan tidak ekivalen atau bioekivalen jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen.

C. Ketersediaan Farmasetik

Suatu obat dikatakan memberikan bioavailabilitas yang baik ketika ketersediaan farmasetiknya tinggi. Mutu suatu obat ditinjau dari beberapa aspek, antara lain aspek teknologi yang meliputi stabilitas fisik dan kimia dimana sediaan obat (tablet, kapsul dan sediaan lainnya) memenuhi syarat dan kriteria sesuai farmakope (Sulistyaningrum *et al* 2012).

Ketersediaan farmasetik merupakan ukuran bagian obat yang secara *in vitro* dibebaskan dari bentuk pemberiannya yang tersedia untuk proses reabsorpsi, misalnya dari tablet, kapsul, serbuk, suspensi, suppositoria, dan sebagainya. Ketersediaan farmasetik menyatakan kecepatan larut (dari jumlah) dari obat yang menjadi tersedia *in vitro* dari bentuk farmasetisnya (Tjay & Rahardja 2007).



Gambar 1. Mekanisme melarut tablet (Anief 1993)

Obat diberikan secara peroral kemudian tablet akan pecah menjadi granul yang terdiri zat aktif dan bahan tambahan lain seperti zat pengisi, pelekat dan penghancur. Setelah itu zat aktif obat akan lepas dan larut dalam lambung/usus, tergantung letak obat dan daya larut obat tersebut. Setelah obat melarut, absorpsi

di usus akan segera terjadi. Proses ini disebut dengan ketersediaan farmasi (Anief 1993).

D. Tablet

1. Pengertian Tablet

Tablet dapat didefinisikan sebagai bentuk sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa berbagai eksipien (yang meningkatkan mutu sediaan tablet, kelancaran sifat aliran bebas, sifat kohesivitas, kecepatan disintegrasi, dan sifat antilekat) dan dibuat dengan mengempa campuran serbuk dalam mesin tablet (Siregar J.P 2010). Farmakope Indonesia Edisi IV mendefinisikan tablet sebagai sediaan solid mengandung bahan obat (zat aktif) dengan atau tanpa bahan pengisi.

2. Persyaratan Tablet

2.1 Uji keseragaman bobot

Tablet tidak bersalut memenuhi syarat-syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B. Ditimbang 20 tablet dan dihitung bobot rata-rata tablet, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B, jika tidak mencukupi 20 tablet dapat digunakan 10 tablet, tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang.

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Farmakope Indonesia edisi III)

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%

2.2 Uji kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet merupakan ketahanan tablet terhadap guncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam persen yang dibandingkan dari massa tablet sebelum pengujian dan biasanya 0,5% sampai 1% (Banker & Anderson 1994) dan sebaiknya tidak melebihi 0,8% (Voigt 1995).

Kerapuhan tablet ditetapkan sebagai berikut : 20 tablet yang sudah dibersihkan dari debu ditimbang, kemudian dimasukkan dalam alat friabilator tester dan diputar sebanyak 100 putaran dengan kecepatan 25 rpm. Tablet diambil, dibersihkan debunya kemudian ditimbang. Kerapuhan tablet perlu diuji karena bila tablet yang dihasilkan cenderung rapuh maka tablet akan hancur sebelum mencapai sasaran yang diinginkan. Faktor yang mempengaruhi kerapuhan tablet adalah kandungan air (kelembaban) granul pada saat penabletan (Ansel 1989).

Kerapuhan tablet dapat juga dipengaruhi oleh kandungan air dari material bahan tambahan. Kandungan air yang rendah tetapi masih dalam batasan yang diterima dapat berfungsi sebagai pengikat. Bahan yang sangat kering dan hanya mengandung sedikit air menghasilkan tablet yang kokoh dibandingkan dengan bahan yang mengandung kelembaban tinggi (Siregar & Wikarsa 2010).

$$\text{Kerapuhan} = \frac{(\text{bobot sebelum uji} - \text{bobot sesudah uji})}{\text{bobot sebelum uji}} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

2.3 Uji kekerasan tablet

Kekerasan pada tablet bisa dikatakan seperti kekuatan untuk menghancurkan tablet. Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu serta tahan kerenyahan agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengapalan juga terhadap perlakuan berlebihan oleh konsumen. Kekerasan tablet yang cukup serta tahan penyerbukan dan kerenyahan merupakan persyaratan penting bagi penerimaan konsumen (Banker & Anderson) 1994).

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melewati tekanan mekanik seperti dalam melawan guncangan, pengikisan

dan ketahanan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, porositas, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pengempaan (Ansel 2005).

2.4 Uji ketebalan tablet

Ketebalan tablet adalah satu-satunya variabel dimensi yang berhubungan dengan proses. Pada beban kempa yang konstan ketebalan tablet bervariasi dengan berubahnya pengisian *die*, dengan distribusi ukuran partikel serta kepadatan campuran partikel yang dikempa dan dengan berat tablet, sementara pada keadaan pengisian *die* yang konstan ketebalan bervariasi dengan berubahnya beban kompresi. Ketebalan luar tablet tunggal dapat diukur dengan memakai jangka sorong. Metode ini jauh lebih cepat daripada mengukur dengan mikrometer dalam memberikan estimasi menyeluruh ketebalan tablet yang diproduksi. Ketebalan tablet harus terkontrol sampai perbedaan kurang lebih 5% dari nilai standar (Lachman *et al.* 1986).

2.5 Uji waktu hancur

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam media yang sesuai sehingga tidak ada lagi bagian tablet yang tertinggal di media. Uji ini tidak memberi jaminan bahwa partikel itu akan melepas bahan obat dalam larutan dengan kecepatan yang seharusnya (Lachman *et al.* 1994). Waktu hancur dipakai sebagai petunjuk umum dalam pembuatan formula optimum tablet, serta sebagai uji kontrol dalam proses untuk menjamin keseragaman antar batch. Langkah pertama untuk tablet sebelum melarut adalah pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil atau granul (Banker & Anderson 1994).

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, uji waktu hancur tidak mengatakan bahwa bahan aktifnya terlarut sempurna. Alat yang digunakan adalah disintegration tester. Sediaan dinyatakan hancur sempurna jika sediaan yang tertinggal pada alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas, kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut. Kecuali dinyatakan lain, waktu yang diperlukan untuk menghancurkan kelima tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput.

Zat aktif obat dapat mencapai sirkulasi sistemik apabila komponen obat sepenuhnya tersedia untuk absorpsi dalam saluran pencernaan. Untuk itu, tablet harus hancur dan melepaskan zat aktifnya ke dalam cairan tubuh kemudian melarut. Semua tablet dalam USP (United States Pharmacopeia) harus melalui uji daya hancur secara resmi secara *in vitro* dengan alat uji waktu hancur (desintegrator).

Alat ini terdiri dari rak keranjang dengan 6 pipa gelas yang ujung atasnya terbuka, diikat secara vertikal, bagian bawah pipa dari kawat stainless berupa ayakan dengan mesh no.10. Saat pengujian tablet dimasukkan dalam pipa terbuka, mesin di “on” kan, keranjang berisi pipa tadi akan naik turun dalam cairan pencelup dengan frekuensi 29-32 kali dengan bagian kawat dipertahankan selalu berada di bawah permukaan cairan (Ansel 1989).

2.7 Keseragaman kadar

Keseragaman kadar dapat ditetapkan dengan dua metode yaitu keseragaman bobot dan keseragaman kadar. 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 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.

Penentuan keseragaman kadar dilakukan dengan mengambil 10 tablet dan ditentukan kadar zat aktifnya, jika tidak dinyatakan lain kadar zat aktif tidak kurang dari 85% dan tidak lebih dari 115% dengan simpangan baku relatif kurang dari 6% (Depkes 1995).

E. Penetapan kadar obat

Penetapan kadar obat dimaksudkan untuk mengetahui kadar dan banyak obat yang berkhasiat yang terkandung dalam suatu tablet. Apabila keseragaman distribusi obat atau zat dalam granul benar-benar sempurna biasanya kadar zat aktif dalam tiap tablet juga akan sama. Ada tiga faktor yang langsung dapat menimbulkan masalah keseragaman isi tablet yaitu tidak seragamnya distribusi bahan obat pada pencampuran bubuk atau granulasi, pemisahan dari campuran bubuk atau granulasi selama berbagai proses pembuatan dan penyimpangan berat tablet (Lachman *et al.* 1986).

F . Disolusi

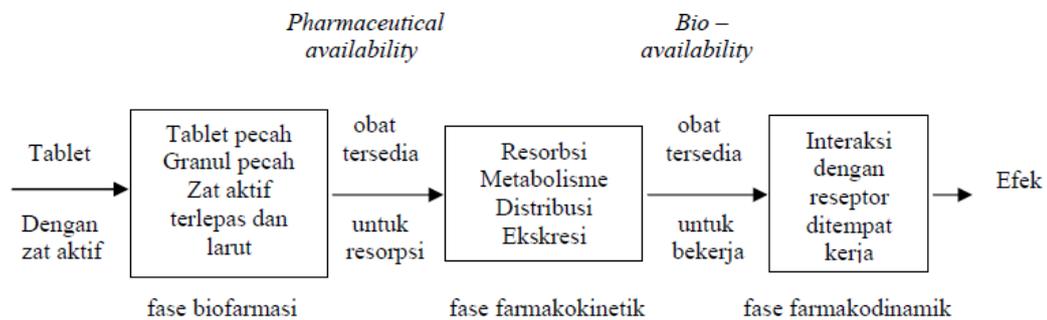
1. Pengertian disolusi

Disolusi adalah jumlah atau persen zat aktif dari sediaan padat yang larut pada waktu tertentu dalam kondisi baku. Kondisi yang dimaksud misalnya, dalam suhu, kecepatan, pengadukan, dan komposisi media tertentu. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika kimia yang penting sebagai parameter dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan melarut zat aktif dari sediaan (Hosiana *et al.* 2000). Disolusi juga merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekuivalen (Sulaiman 2007). Pelarutan obat dalam sistem biologi merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi sistemik. Laju pelarutan obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat (Shargel & Yu 2005).

Disolusi merupakan tahapan yang membatasi atau mengontrol laju diabsorpsi obat-obat yang berkelarutan rendah, karena tahapan ini yang memakan waktu paling lama dari obat sebelum masuk ke dalam sirkulasi sistemik (Martin *et al.* 2006). Bentuk sediaan farmasetik solid dan bentuk sediaan terdispersi solid dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang akan terlepas dari sediaan dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif dalam

sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respon klinis (Siregar & Wikarsa 2010).

Obat mengalami proses di dalam tubuh, secara garis besar dibagi menjadi 3 fase, antara lain: *Pertama*, fase biofarmasetik. *Kedua*, fase farmakokinetik. *Ketiga*, fase farmakodinamik. Tujuan pokok dari fase ini adalah optimasi dari efek biologi, yang mana dapat digambarkan dengan skema berikut untuk obat dalam bentuk tablet:

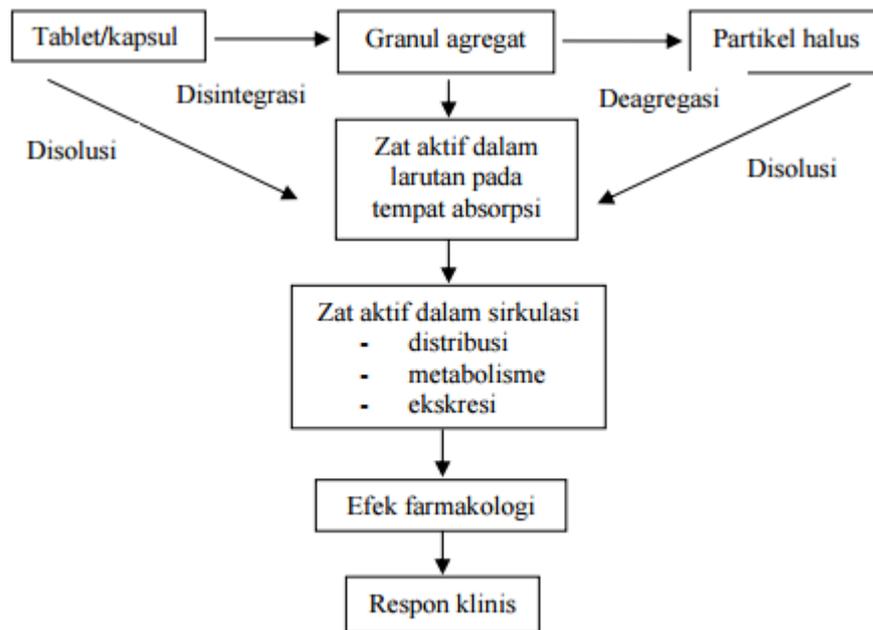


Gambar 2. Proses tahapan obat yang diberikan secara oral (Tjay dan Rahardja 2002)

Disolusi merupakan salah satu kontrol kualitas yang sangat penting untuk sediaan farmasi. Disolusi merupakan suatu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen. Sifat disolusi suatu obat berhubungan langsung dengan aktivitas farmakologinya. Hubungan kecepatan disolusi invitro dan biavailabilitasnya dirumuskan dalam bentuk IVIVC (invitro – invivo correlation) (Sulaiman 2007).

2. Pengertian laju disolusi

Laju disolusi adalah jumlah zat aktif suatu obat yang larut dengan kondisi yang dibakukan dari antar permukaan cairan/solid, suhu dan komposisi pelarutpersatuan waktu. Laju disolusi merupakan tahap pembatasan kecepatan sebelum obat masuk ke dalam darah (Siregar & Wikarsa 2010).



Gambar 3. Bagan proses disolusi hingga respon klinis suatu zat aktif dari sediaan tablet atau kapsul (Siregar dan Wikarsa 2010)

Berdasarkan gambar 1, diketahui bahwa laju disolusi dapat menjadi tahap pembatasan kecepatan sebelum zat aktif berada dalam darah. Akan tetapi, jika bentuk sediaan tablet yang diberikan secara per oral masuk dan berada di saluran cerna dalam bentuk sediaan solid ada dua kemungkinan yang dapat terjadi untuk tahap pembatasan kecepatan zat aktif berada dalam sirkulasi. Pertama, bentuk sediaan solid harus terdisintegrasi dan zat aktif larut dalam media cair dan kemudian harus melewati membrane saluran cerna. Zat aktif yang mudah larut akan cenderung cepat melarut, membuat tahap pembatasan kecepatan, yakni difusi pasif dan atau transport aktif zat aktif, untuk absorpsi melalui membrane saluran cerna. Sebaliknya, kecepatan absorpsi zat aktif yang sukar larut akan dibatasi oleh laju disolusi zat aktif yang tidak larut, atau juga dapat dibatasi oleh kecepatan disintegrasi bentuk sediaan (Siregar & Wikarsa 2010).

Efektivitas dari suatu tablet dalam melepaskan obatnya untuk diabsorpsi sistemik tergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan, deagregasi dari granul dan disolusi dari partikel zat aktif. Laju dimana suatu padatan melarut dalam pelarut dapat dirumuskan dengan persamaan Noyes dan Whitney, yaitu :

$$dM/dt = DS/h (C_s - C) \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan :

M = Massa zat terlarut pada waktu t.

dM/dt = Laju disolusi.

D = Koefisien difusi.

S = Luas permukaan zat padat yang kontak dengan larutan.

H = Tebal Lapisan difusi.

C_s = Kelarutan dari zat padat.

C = Konsentrasi zat terlarut pada waktu t.

Kecepatan disolusi atau waktu yang dibutuhkan untuk obat melarut dalam cairan pencernaan menjadi kecepatan pembatas (rate-limiting step) dari proses absorpsi. Hal ini berlaku untuk obat yang diberikan dalam bentuk sediaan padat oral seperti tablet, kapsul, atau suspensi, seperti halnya juga untuk obat yang diberikan secara intramuskular dalam bentuk granul atau suspensi.

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), maka kelarutan dan permeabilitas suatu obat/New Chemical Entity (NCE) dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelas.

Tabel 2. Klasifikasi sistem biofarmasetik / BCS class (Dressman dan Butler 2001).

Kelas I	Kelarutan tinggi – Permeabilitas tinggi
Kelas II	Kelarutan rendah – Permeabilitas tinggi
Kelas III	Kelarutan tinggi – Permeabilitas rendah
Kelas IV	Kelarutan rendah – Permeabilitas rendah

Sekarang ini 40% obat/new chemical entity (NCE) masuk dalam kategori kelas II dan kelas IV. Obat-obat yang mempunyai kelarutan tinggi (mudah larut) maka rate-limiting step bukan pada kecepatan disolusi (seperti pada kelas I dan III). Pada kelas II yaitu obat yang mempunyai kelarutan rendah-permeabilitas tinggi maka kecepatan absorpsi obat tersebut ditentukan/dibatasi oleh tahapan kecepatan disolusi obat tersebut dalam cairan ditempat obat diabsorpsi (Sulaiman 2007).

3. Faktor – faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif

Beberapa faktor yang mempengaruhi laju disolusi zat aktif dari bentuk sediaan solid, seperti tablet dan kapsul antara lain (Siregar dan Wikarsa, 2010):

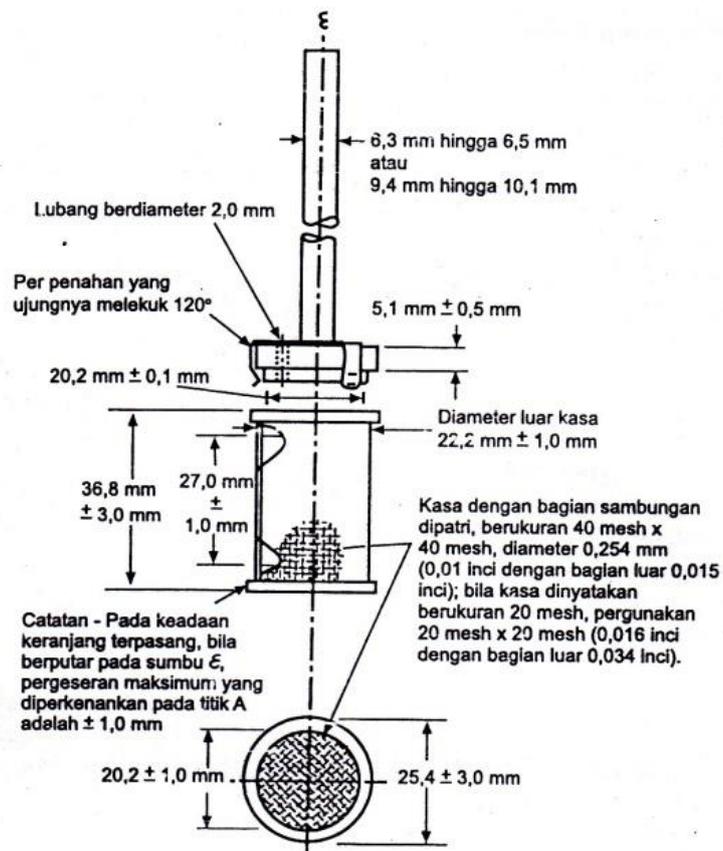
1. Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif.
2. Faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan.
3. Faktor yang berkaitan dengan bentuk sediaan.
4. Faktor yang berkaitan dengan alat disolusi.
5. Faktor yang berkaitan dengan parameter uji disolusi.
6. Faktor lain seperti kontaminasi dari dinding wadah, adsorpsi, dan kelembapan.

4. Jenis Uji disolusi

Untuk mengetahui kecepatan disolusi ada dua metode alat uji disolusi, yaitu :

a. Metode Basket (Alat 1)

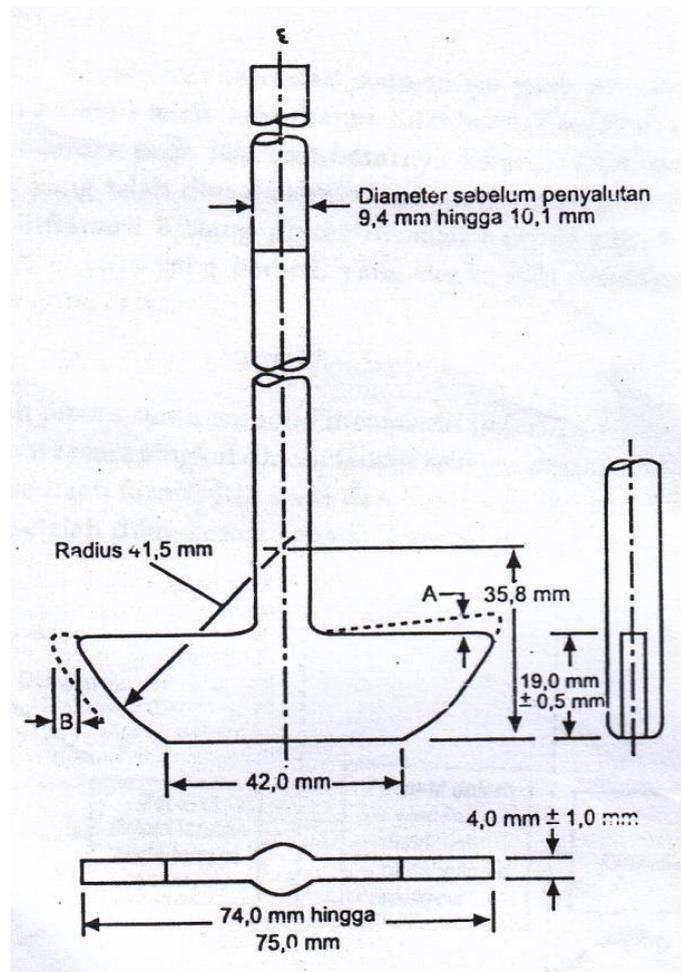
Alat terdiri dari wadah tertutup terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor, dan basket berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian dalam suatu tangas air yang sesuai dan berukuran tertentu sehingga dapat mempertahankan suhu pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung. Suatu alat pemutar kecepatan digunakan untuk memungkinkan pemilihan kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera pada masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.



Gambar 4. Pengaduk bentuk basket (Siregar & Wikarsa 2010).

b. Metode Dayung (Alat 2)

Pada prinsipnya sama dengan alat 1, tetapi alat ini menggunakan pengaduk seperti dayung yang terdiri atas daun dan batang. Batang berada di posisi tertentu sehingga sumbunya tidak lebih dari dua mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar halus tanpa goyangan yang berarti. Dayung sebagai pengaduk memenuhi spesifikasi yang tercantum pada FI Edisi IV halaman 1084. Jarak 25 ± 2 mm antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung.



Gambar 5. Pengaduk bentuk dayung (Siregar & Wikarsa 2010).

5. Kegunaan Uji disolusi

Uji disolusi digunakan untuk memenuhi persyaratan resmi suatu sediaan yang tertera dalam farmakope, memenuhi prosedur pengendalian mutu dalam praktik manufaktur obat yang baik (CPOB), untuk memastikan ketersediaan zat aktif obat yang memenuhi kriteria disolusi dan data disolusi berguna dalam tahap awal pengembangan zat aktif maupun formulasi (Siregar & Wikarsa 2010).

Kecepatan obat dan tablet melarut menjadi sangat menentukan untuk memperoleh kadar obat yang tinggi. Oleh sebab itu laju disolusi dapat berhubungan langsung dengan efikasi (kemanjuran) dan perbedaan bioavailabilitas dari berbagai formula. Hal tersebut menjadi dasar untuk evaluasi

mengenai apakah suatu tablet melepas kandungan zat aktifnya atau tidak bila berada di saluran cerna, menjadi minat utama dari ahli farmasi (Martin 1993).

6. Persyaratan Uji disolusi

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) dari zat aktif. Kelas 1 adalah zat aktif dengan kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus tinggi. Kelas 2 dengan zat aktif yang kelarutan air rendah, permeabilitas dalam usus tinggi. Kelas 3 zat aktif yang kelarutan airnya tinggi, permeabilitas dalam usus rendah dan kelas 4 zat aktif yang kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus juga rendah.

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan satu tablet dimasukkan ke dalam 900 ml asam klorida - metanol 0,1 N dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, pengaduk yang berbentuk dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Setelah proses berjalan 5, 10, 15, 25, 35, 45 menit, diambil masing masing 5 ml larutan medium pada posisi yang telah ditentukan. Setiap kali pengambilan sample diganti dengan volume yang sama (5,0 ml) dengan asam klorida – metanol 0,1N kemudian dibaca absorbansinya dengan Spektometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum (Farmakope Indonesia edisi IV).

7. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi

Menurut Depkes RI (1995) menyatakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut untuk unit-unit sediaan yang diuji memenuhi tabel penerimaan. Pengujian dilanjutkan sampai tiga tahap, kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap B, atau B₂. Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut, seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket. Nilai 5% dan 15% dalam tabel adalah presentase dari jumlah yang tertera pada etiket sehingga mempunyai arti yang sama dengan Q, kecuali ditetapkan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan umum untuk penetapan satu titik tunggal ialah terdisolusi 75% dalam 45 menit dengan menggunakan alat 1 atau metode basket pada 100rpm atau alat 2 bisa disebut juga metode gayung pada 50 rpm (Siregar & Wikarsa 2010).

Tabel 3. Penerimaan hasil uji disolusi (Farmakope Indonesia edisi IV)

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

8. Metode pengungkapan hasil uji disolusi

Cara untuk mengungkapkan hasil uji disolusi antara lain yaitu :

- Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif tertentu melarut dalam medium disolusi. Misalnya t_{30} artinya waktu yang diperlukan agar 30% zat aktif terlarut dalam medium.
- Jumlah atau konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam medium pada waktu tertentu. Misalnya C_{30} artinya dalam waktu 30 menit zat aktif melarut dalam medium sebanyak x % atau x mg/ml.
- Dissolution efficiency* (DE)

Menurut Khan dan Rhodes (1972) yang dimaksud *Dissolution efficiency* adalah luas daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu (Sadray *et al.* 2010)

$$DE = \frac{\int_{t_1}^{t_2} y \cdot dt}{y_{100} (t_2 - t_1)} \times 100 \dots \dots \dots (4)$$

Dimana y adalah presentase dari produk terlarut (luas kurva di bawah kurva pada waktu t). $y_{100} (t_2 - t_1)$ adalah luas bidang pada kurva yang menentukan semua zat telah terlarut pada selisih waktu $(t_2 - t_1)$. DE merupakan daerah dibawah kurva maksimum disolusi.

9. Parameter Uji disolusi

Parameter yang digunakan dalam uji disolusi adalah faktor perbedaan (F_1) dan faktor kemiripan (F_2) (BPOM 2004) yang dihitung dengan persamaan berikut ini:

$$F_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \dots\dots\dots (5)$$

Dalam persamaan tersebut n adalah jumlah interval waktu penentuan, R_t adalah nilai disolusi dari zat aktif produk pembanding pada interval waktu t , dan T_t adalah nilai disolusi dari zat aktif produk uji pada interval waktu t (Riskafuri 2011). Umumnya *range* nilai untuk F_1 antara 0-15 (Dresman & Kramer 2005).

Persamaan faktor kemiripan (*similarity factor*) menurut BPOM adalah:

$$F_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^{t=n} (R_t - T_t)^2 \right] - \frac{1}{2} \right\} \times 100 \dots\dots\dots (6)$$

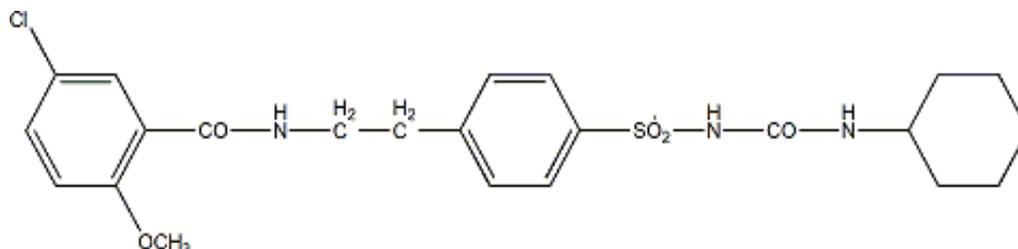
Keterangan:

R_t = presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding (R=reference)

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

- Nilai F_2 50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan ekivalensi kedua kurva yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk
- Jika “produk copy” dan produk pembanding memiliki profil disolusi yang sangat cepat (>85% melarut dalam waktu ≤ 15 menit dalam ketiga media dengan metode uji yang dianjurkan), perbandingan profil disolusi tidak diperlukan.

G. Uraian Zat Aktif Glibenklamida



1-{4-[2-(5-kloro-2-metoksibenzamido)etil]benzenasulfonil}-3-sikloheksilurea [10238-21-8]

Gambar 6. Struktur kimia glibenklamida

Glibenklamida mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian Serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Kelarutan Praktis tidak larut dalam air dan dalam eter, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol, larut sebagian dalam kloroform. Bobot molekul glibenklamid 494,00

Khasiatnya glibenklamida yaitu antidiabetik (Farmakope Indonesia edisi IV). Menurut *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) Glibenklamida merupakan obat yang mempunyai kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi yaitu masuk kelas II.

Glibenklamida merupakan suatu antidiabetika oral yang banyak digunakan pada pengobatan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) ringan sampai sedang atau DM tipe 2, mekanisme kerja obatnya merangsang sekresi insulin pada pankreas sehingga hanya efektif bila sel beta pankreas masih dapat memproduksi. Insulin merupakan antidiabetik yang selalu dibutuhkan untuk DM tipe 1 disebut *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), mekanisme kerja obatnya insulin menurunkan kadar gula darah dengan menstimulasi pengambilan glukosa perifer dan menghambat produksi glukosa hepatic (Shargel 2005).

Dosis oral awal 2,5 mg 1 kali sehari bersama sarapan, maksimal 15 mg/hari. Beberapa industri farmasi yang memproduksi merk dagang Glibenklamida antara lain Gliseta®, Harmida®, Samclamide®, Semi Gliceta® dan lain-lain.

Glibenklamida merupakan derivat-klormetoksi yaitu merupakan obat pertama dari antidiabetika oral generasi ke-2 dengan khasiat hipoglikemisnya yang kira-

kira 100 kali lebih kuat daripada tolbutamida (Tjay dan Rahardja 2002). Jumlah obat yang masuk ke sirkulasi sistemik dan kecepatannya akan menentukan saat obat mulai menunjukkan efek (*onset*), derajat (intensitas), dan lama (durasi) efek farmakologis obat. Tablet setelah ditelan akan pecah (*desintegrasi*) didalam lambung menjadi granul-granul kecil setelah ditelan. Zat aktifnya masih bercampur dengan zat pengisi, pengikat atau zat penghancur. Setelah granul pecah zat aktif akan terlepas dan larut atau tidak larut dalam cairan lambung atau usus tergantung dimana obat berada saat itu. Hal itu ditentukan oleh waktu pengosongan lambung yang berkisar 2-3 jam setelah makan. Setelah melarut obat tersedia dan proses absorpsi oleh usus dapat dimulai (Syamsuni 2006).

H. Landasan Teori

Saat ini beredar berbagai macam jenis obat, baik produk generik maupun produk dengan nama dagang. Pada umumnya konsumen lebih suka mengkonsumsi produk bermerk/produk dengan nama dagang dibanding produk generik (Rahayu *et al.* 2006). Untuk memasyarakatkan obat generik diperlukan informasi tentang mutu obat tersebut, karena harga yang lebih murah banyak yang mengira bahwa mutu obat generik kurang baik jika dibandingkan dengan obat merk dagang (Idris dan Widjajarta 2007).

Harga obat glibenklamida generik dibandingkan dengan yang inovator selisih dua sampai tiga kali lipat. Mahalnya harga obat inovator ini pun perlu dilakukan kontrol kualitas berupa penelitian laboratorium untuk mengetahui perbedaan dan persamaan mutu fisik tablet dan profil disolusi antara obat glibenklamida generik dengan obat glibenklamida inovator.

Bioavailabilitas dan mutu fisik tablet yang berbeda antara produk produk obat dari zat berkhasiat sama bisa jadi karena perbedaan formula, dan metode yang digunakan, ketatnya prosedur kontrol kualitas dalam proses pembuatan, dan bahkan metode penanganan, peralatan, pengemasan dan penyimpanan (Ansel 1989). Maka dari itu kontrol kualitas terhadap obat generik sangat penting untuk membantu ke-sejahteraan masyarakat

Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan atau BPOM mempersyaratkan uji disolusi terbanding (Profil disolusi) berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik atau BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) yang salah satunya adalah BCS kelas 2. Glibenklamida merupakan salah satu obat BCS kelas 2. Tujuannya adalah untuk membuktikan kesetaraan kedua produk obat. Glibenklamida merupakan salah satu obat BCS kelas 2.

H. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori, dapat ditarik hipotesa :

1. Bahwa beberapa sediaan tablet glibenklamida generik dan inovator yang diteliti memiliki mutu fisik dan profil disolusi tablet hanya sedikit
2. Perbedaan hasil Q45 tidak begitu berarti antara inovator dan generik karena mengandung zat aktif yang sama.
3. Perbedaan karena formulasi tiap pabrik berbeda namun memenuhi persyaratan standart dan menghasilkan adanya kemiripan faktor disolusi (F2) pada obat generik dan inovator.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi dan Sampel

Populasi dari penelitian ini adalah glibenklamida yang beredar di Indonesia. Sampel dari penelitian ini adalah 3 macam kaplet glibenklamida bermerk dan 2 macam tablet glibenklamida generik.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama memuat identifikasi dari semua sampel. Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali. Variabel utama dalam penelitian ini adalah disolusi terbanding tablet glibenklamida.

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 dalam penelitian ini adalah tablet glibenklamida merk dagang dan tablet glibenklamida generik. Variabel bebas adalah variabel yang sengaja dirancang untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung.

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 kandungan, kekerasan, ketebalan, kerapuhan, waktu hancur dan data uji disolusi.

Variabel terkendali adalah variabel yang dianggap berpengaruh selain variabel bebas, sehingga perlu ditetapkan kualifikasinya agar dapat diulang dalam penelitian lain secara tepat. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah prosedur kerja, metode kerja, alat dan bahan yang digunakan.

3. Definisi operasional variabel utama

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah 3 macam kaplet glibenklamida merk dagang dan 2 macam tablet generik.

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah mutu fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kekerasan, ketebalan, kerapuhan, waktu hancur dan data uji disolusi.

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah metode kerja dan prosedur kerja yang digunakan.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah glibenklamida murni, 3 macam tablet glibenklamida merk dagang dari pabrik A,D dan E (Obat Dagang A atau “ODA”, Obat Dagang D atau ODD dan Obat Dagang E atau ODE), 2 macam tablet glibenklamida generik dari pabrik B dan C (Obat Generik B atau OGB dan Obat Generik C atau OGC), metanol (derajat farmasi), asam klorida 37% (derajat farmasi).

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (Ohaus), *hardness tester* (Aikho engineering Model AE-20), *friability tester* (Erweka @GmbH Heusentamm Germany type TA10), spektrofotometer UV-Visible Hitachi U-2900, seperangkat alat gelas standart laboratorium, jangka sorong, disintegration tester, dissolution tester (*Elektrolab TDT-08L BASIC tipe 2/paddle*).

D. Jalannya Penelitian

1. Pemilihan dan pengambilan sampel

Sampel yang diteliti adalah produk glibenklamida yang beredar dipasaran terutama di daerah Solo raya. Terdiri atas 3 macam kaplet glibenklamida bermerk dagang dan 2 macam tablet glibenklamida generik.

Sampel diambil dari apotek yang kemudian tiap jenis tablet glibenklamida diberi kode yaitu ODA (obat dagang PMA A), OGB (obat generik PMDN B), OGC (obat generik PMDN C), ODD (obat dagang PMDN D) dan ODE (obat dagang PMDN E).

Produk bermerk dagang ODA dipilih berdasarkan pertimbangan bahwa produk tersebut diproduksi oleh perusahaan farmasi luar negeri yang merupakan perusahaan farmasi golongan atas, sedangkan ODD dan OGB dipilih dengan pertimbangan bahwa produk tersebut diproduksi oleh perusahaan farmasi dalam negeri yang merupakan perusahaan farmasi golongan menengah keatas. Produk generik ODE dan OGC dipilih dengan pertimbangan bahwa produk tersebut diproduksi oleh perusahaan farmasi dalam negeri yang merupakan perusahaan farmasi golongan menengah.

2. Uji mutu fisik tablet

2.1 Uji keseragaman bobot.

Sejumlah 20 tablet ditimbang satu per satu dan dihitung bobot rata-ratanya. Keseragaman bobot dibandingkan dengan persyaratan yang ada di Farmakope Indonesia serta dihitung harga CV (*Coefficient of Variation*).

2.2 Uji kerapuhan tablet.

Dua puluh tablet dibersihkan dari debu, ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam alat *friabilator*. Putar sebanyak 100 kali putaran atau selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm. Tablet dikeluarkan dari alat dan tablet dibersihkan dari debu kemudian ditimbang.

2.3 Uji kekerasan tablet.

Tablet diletakkan pada posisi tegak dilandaskan. 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. Terakhir, angka yang ditunjukkan pada skala kekerasan dicatat.

2.4 Uji ketebalan tablet.

Alat yang digunakan adalah jangka sorong. Sebuah tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertikal, digerakkan jangka sorongnya hingga

menyentuh tablet, kemudian ketebalan tablet dibaca pada skala. Dilakukan percobaan sebanyak 5 kali dan dihitung puratanya.

2.5 Uji waktu hancur.

Enam tablet dimasukkan ke dalam masing-masing tabung pada *desintegration tester*, tabung dimasukkan kedalam bejana yang telah diisi air bersuhu 37°C, tinggi air tidak kurang 15cm sehingga tabung dapat naik turun dengan jarak 7,5 cm. Pada kedudukan tertinggi lempeng kasa tepat pada permukaan air dan pada keadaan terendah mulut tabung tepat diatas permukaan air. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada lagi bagian yang tertinggal diatas kasa. Waktu hancur dicatat dengan stop watch.

2.6 Uji Keseragaman kadar.

Penetapan kadar dikerjakan dengan cara memilih tidak kurang 30 tablet secara acak, kemudian diambil 10 tablet dan ditentukan kadarnya satu per satu. Timbang satu tablet digerus halus dan dicampur sampai homogen, kemudian ditambah dengan 10 ml asam klorida metanol 0,1 N dan disentrifus. Ulangi sampai tiga kali, tiap kali dengan 10 ml asam klorida metanol 0,1 N. Kumpulan ekstrak ditambah asam klorida metanol 0,1 N sampai 50 ml. Serapannya dibaca pada panjang gelombang maksimum (Farmakope Indonesia edisi IV). Absorpsi dimasukkan dalam persamaan kurva baku Glibenklamida dan didapat kadar Glibenklamida.

3. Uji Penetapan kandungan tablet glibenklamida.

3.1. Pembuatan HCl – metanol 0,1 N.

Larutan HCl 37% diambil sebanyak 8,5 ml pelan-pelan dimasukkan dalam labu takar 1000 ml. Dan tambahkan metanol sampai tanda dan dikocok sampai tercampur sempurna (Farmakope Indonesia edisi IV).

3.2. Pembuatan larutan induk.

Pembuatan larutan induk glibenklamida dengan menimbang seksama sejumlah 10 mg serbuk glibenklamida murni, dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan HCl – metanol 0,1 N sampai tanda batas.

3.3 Pembuatan kurva baku glibenklamida.

Larutan dengan seri konsentrasi 3 ppm, 4 ppm, 5 ppm, 6 ppm, 7 ppm, 8 ppm, dan 9 ppm. larutan dengan berbagai konsentrasi tersebut dibaca dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum. Hasil yang diperoleh dibuat hubungan antara konsentrasi glibenklamida dengan absorbansinya dalam suatu kurva dan persamaan regresi linier. Persamaan kurva baku ini digunakan untuk menetapkan kadar glibenklamida.

3.4. Penentuan *operating time*.

Pengujian dilakukan dengan cara mengambil 10 mL larutan induk, kemudian dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan HCl – metanol 0,1 N sampai tanda batas labu takar. Baca panjang gelombang maksimum dari menit ke-0 sampai menit tertentu hingga diperoleh absorbansi yang stabil.

3.5. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.

Larutan induk diambil sebanyak 5,0 ml dan diencerkan dengan asam klorida metanol 0,1 N sampai 10,0 ml kemudian larutan ini diukur serapannya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang antara 260-350 nm, kemudian panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum yang disebut dengan panjang gelombang serapan maksimum.

3.6. Uji keseragaman kadar.

Penetapan kadar dikerjakan dengan cara memilih tidak kurang 30 tablet secara acak, kemudian diambil 10 tablet dan ditentukan kadarnya satu per satu. Timbang satu tablet digerus halus dan dicampur sampai homogen, kemudian ditambah dengan 10 ml asam klorida - metanol 0,1 N dan disentrifus. Ulangi sampai tiga kali, tiap kali dengan 10 ml asam klorida metanol 0,1 N. Kumpulan ekstrak ditambah asam klorida metanol 0,1 N sampai 50 ml. Serapannya dibaca pada panjang gelombang maksimum (Farmakope Indonesia edisi IV).

3.7. *Limit of detection* (LOD)

LOD merupakan nilai konsentrasi zat yang diukur pada saat metode/instrumen mulai mendeteksi keberadaan zat tersebut tetapi belum bisa dikuantifikasi secara tepat. LOD merupakan titik dimana suatu nilai yang terukur lebih besar dari ketidakpastian yang terkait dengannya. LOD adalah konsentrasi

terendah dari analit dalam suatu sampel yang dapat dideteksi namun tidak selalu diukur. Berdasarkan hasil perhitungan bahwa nilai LOD yang diperoleh dicantumkan pada lampiran 13.

3.8. Limit of quantification (LOQ)

LOQ merupakan jumlah analit terkecil dalam sampel yang dapat ditentukan secara kuantitatif pada tingkat ketelitian dan ketepatan yang baik. Limit kuantitasi merupakan parameter pengujian kuantitatif untuk konsentrasi analit yang rendah dalam matriks yang kompleks dan digunakan untuk menentukan adanya pengotor atau degradasi produk. Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan bahwa nilai LOQ yang diperoleh dicantumkan pada lampiran 13.

4. Uji disolusi

Uji disolusi tablet Glibenklamida dilakukan dengan menggunakan satu tablet dimasukkan ke dalam 900 ml asam klorida - metanol 0,1 N dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, pengaduk yang berbentuk dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Setelah proses berjalan 5, 10, 15, 25, 35, 45 menit, diambil masing-masing 5 ml larutan medium pada posisi yang telah ditentukan. Setiap kali pengambilan sampel diganti dengan volume yang sama (5,0 ml) dengan asam klorida - metanol 0,1 N, kemudian dibaca absorbansinya dengan Spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum (Farmakope Indonesia edisi IV).

E. Analisis Hasil

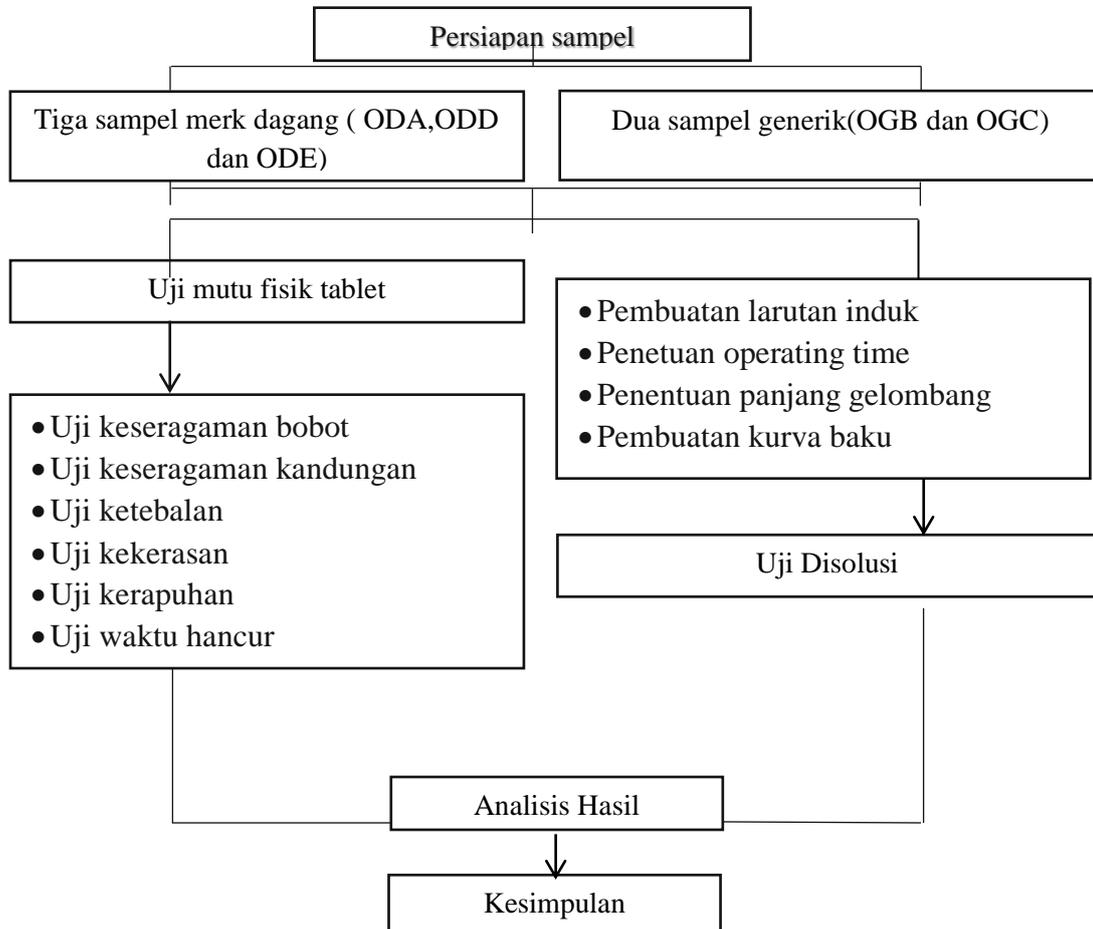
1. Pendekatan teoritis

Pendekatan teoritis dengan data setiap parameter uji mutu fisik tablet (keseragaman kandungan, keseragaman bobot, kekerasan, ketebalan, kerapuhan dan waktu hancur) dan data uji disolusi obat inovator dan obat generik glibenklamida 5 mg kemudian dilakukan studi literatur (Farmakope Indonesia edisi IV). Profil disolusi setiap obat menggunakan parameter *similarity factor*. Dimana nilai F2 (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi kedua kurva yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk (Mutiawati *et al* 2014).

2. Secara statistik

Data setiap parameter (mutu fisik dan profil disolusi) kemudian dianalisis secara statistik menggunakan program SPSS (*Statistical Product and Service Solution*). Data diolah dengan metode *Analysis of Variance* (ANOVA) satu jalan (*one way anova*).

F. Skema Penelitian



BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Mutu fisik tablet yang dihasilkan mempengaruhi kualitas suatu tablet. Pemeriksaan mutu fisik tablet glibenklamida meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, ketebalan, waktu hancur, dan keseragaman kandungan tablet.

Tabel 4. Hasil uji mutu fisik tablet glibenklamida

Pemeriksaan	ODA	OGB	OGC	ODD	ODE
Keseragaman					
Bobot tablet (mg)	161,3 ± 1,66	204,0 ± 3,15	140,6 ± 1,14	119,8 ± 3,61	131,2 ± 1,86
CV (%)	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01
Kekerasan					
(kg)	5,28 ± 0,23	4,90 ± 0,15	3,65 ± 0,12	3,58 ± 0,01	4,61 ± 0,08
CV (%)	0,04	0,05	0,02	0,02	0,04
Kerapuhan					
(%)	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,02	0,01 ± 0,02	0,03 ± 0,03
Tebal Tablet					
(cm)	0,28 ± 0,05	0,35 ± 0,00	0,24 ± 0,00	0,29 ± 0,00	0,21 ± 0,00
CV (%)	1,82	1,80	2,23	1,76	3,01
Waktu					
Hancur (menit)	0,19 ± 0,01	0,19 ± 0,01	1,19 ± 0,04	1,21 ± 0,21	0,76 ± 0,30
Keseragaman kadar (%)					
	101,59 ± 1,50	102,06 ± 3,23	100,58 ± 3,53	99,96 ± 0,41	100,05 ± 1,77

Keterangan :

ODA : Obat bermerk dagang A

OGB : Obat Generik B

OGC : Obat Generik C

ODD : Obat bermerk dagang D

ODE : Obat bermerk dagang E

1. Keseragaman bobot

Hasil menunjukkan antara masing-masing tablet memiliki sediaan keseragaman bobot yang berbeda. Jenis spesifikasi alat yang digunakan oleh masing-masing pabrik berbeda, sesuai dengan ketentuan dan persyaratan pabrik yang membuat. Tablet dapat dibuat berbagai ukuran, bentuk, dan penandaan permukaan tergantung desain cetakan (Farmakope Indonesia V). Hasil percobaan menunjukkan bahwa produk OGB yang paling tinggi yaitu 204 mg, ODA yaitu 161 mg, OGC yaitu 140 mg ODE yaitu 131 mg dan yang paling rendah ODD yaitu 119 mg. Dimana untuk bobot tablet tersebut penyimpangan bobot menunjukkan tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A yaitu 7,5 % dan tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan dalam kolom B yaitu 15 % berarti semua produk memiliki bobot tablet yang seragam, sehingga dapat disimpulkan bahwa semua produk baik produk generik maupun merk dagang mempunyai keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia.

Hasil dari semua data yang diperoleh semua produk obat mempunyai harga koefisien variasi (CV) kurang dari 5%, sehingga dapat dikatakan bahwa produk generik dan merk dagang pada setiap produk mempunyai bobot yang baik. Produk generik C mempunyai nilai CV yang paling kecil, yang berarti bahwa produk tersebut memiliki keseragaman bobot yang paling baik. Kesimpulannya adalah kelima produk yang diuji memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet yang baik. Perbedaan bobot tablet antar pabrik pasti berbeda karena setiap

perusahaan mempunyai formula yang berbeda-beda, seperti bahan penghancur, bahan pengisi, bahan pengikat dan bahan pelicin.

Hasil uji statistik Kolmogorov-Smirnov untuk keseragaman bobot obat dagang dan generik diperoleh signifikansi $0,000 < 0,05$ yang menunjukkan bahwa data terdistribusi tidak normal sehingga dilakukan uji lanjutan menggunakan *Kruskal-Wallis* dengan signifikansi $0,000 < 0,05$ dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa kelima produk yang diuji memiliki perbedaan keseragaman bobot yang bermakna dan dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney test*.

Tabel 5. Hasil uji MANN-WHITNEY test keseragaman bobot tablet glibenklamida

Produk	Signifikansi	Keterangan
ODA-OGB	0,000	Signifikansi
ODA-OGC	0,000	Signifikansi
ODA-ODD	0,000	Signifikansi
ODA-ODE	0,000	Signifikansi
OGB-OGC	0,000	Signifikansi
OGB-ODD	0,000	Signifikansi
OGB-ODE	0,000	Signifikansi
OGC-ODD	0,000	Signifikansi
OGC-ODE	0,000	Signifikansi
ODD-ODE	0,000	Signifikansi

Berdasarkan tabel diatas bahwa keseragaman bobot tablet glibenklamida semua produk berbeda signifikan.

2. Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet merupakan parameter untuk menyatakan daya tahan tablet terhadap berbagai pengaruh guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, transportasi serta pelakuan dari konsumen. Tablet yang keras umumnya akan menghasilkan tablet yang kompak dan tahan terhadap guncangan saat pendistribusin namun jika terlalu keras akan berpengaruh terhadap disolusinya.

Hasil percobaan menunjukkan kedua produk generik mempunyai nilai kekerasan antara 5,40kg-6,23kg berbeda dengan produk dagang dengan nilai kekerasan 5,30kg-6,27kg sedangkan untuk inovator memiliki nilai 5,28kg. Kekerasan tablet pada umumnya terletak antara rentang 4-8 kg (Parrot 1970). Uji kekerasan tablet perlu dilakukan karena kekerasan tablet berhubungan dengan bobot obat, daya hancur tablet dan kecepatan melarutnya obat. Tablet dengan bobot yang besar memerlukan banyak tenaga untuk bisa mematahkannya. Tablet dengan nilai kekerasan yang besar lebih membutuhkan waktu lama untuk bisa hancur atau disintegrasi. Disintegrasi tablet menentukan kecepatan melarutnya zat aktif suatu obat.

Hasil uji statistik menggunakan SPSS menunjukkan bahwa pada uji Kolmogorov-Smirnov diperoleh signifikansi $0,324 > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan ANOVA. Dari data uji ANOVA hasil signifikan $0,000 < 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa kelima produk yang diuji memiliki perbedaan kekerasan yang bermakna.

Tabel 6. Hasil uji ANOVA (LSD) kekerasan tablet glibenklamida

Produk	Signifikansi	Keterangan
ODA-OGB	0,368	Tidak signifikansi
ODA-OGC	0,000	Signifikansi
ODA-ODD	0,000	Signifikansi
ODA-ODE	0,897	Tidak signifikansi
OGB-OGC	0,000	Signifikansi
OGB-ODD	0,000	Signifikansi
OGB-ODE	0,439	Tidak signifikansi
OGC-ODD	0,796	Tidak signifikansi
OGC-ODE	0,000	Signifikansi
ODD-ODE	0,000	Signifikansi

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat ada produk yang tidak berbeda signifikan dalam uji keseragaman kandungan seperti pada produk ODA-OGB, ODA-ODD, OGB-ODE, dan OGC-ODD.

3. Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet merupakan parameter kekuatan dari bagian tablet maupun permukaannya terhadap goresan ringan/kerusakan dalam berbagai perlakuan. Kerapuhan menunjukkan kekuatan ikatan partikel-partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet yang ditandai dengan masa partikel yang berjatuhan atau terlepas dari tablet melalui beban pengujian mekanik. Tablet yang rapuh akan memiliki nilai kekerasan yang kecil yang akan meningkatkan waktu hancur yang kecepatan disolusi.

Hasil dari uji kerapuhan tablet menunjukkan bahwa produk generik dan produk merk dagang memenuhi persyaratan uji kerapuhan karena hasil dari kelima produk memiliki angka kerapuhan kurang dari 1%. Hasil menunjukkan produk merk dagang D yang memiliki nilai kerapuhan yang paling rendah yaitu $0,015\% \pm 0,025$ kemungkinan penyebabnya adalah obat tersebut memiliki kekerasan yang paling besar, sehingga obat tidak mudah rapuh. Nilai kekerasan dan kerapuhan berpengaruh pada waktu hancur tablet itu sendiri, dimana semakin besar nilai kekerasan dan kerapuhan tablet maka kelarutannya dalam air juga semakin lama. Semua produk glibenklamida yang di uji memenuhi persyaratan kerapuhan tablet kurang dari 1%.

Hasil uji statistik menggunakan SPSS menunjukkan bahwa pada uji Kolmogorov-Smirnov diperoleh signifikansi $0,816 > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan ANOVA. Dari data uji ANOVA hasil signifikan $0,699 < 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa kelima produk yang diuji tidak menunjukkan adanya perbedaan pada kerapuhan masing-masing produk.

Tabel 7. Hasil uji ANOVA (LSD) kerapuhan tablet glibenklamida

Produk	Signifikansi	Keterangan
ODA-OGB	0,484	Tidak signifikansi
ODA-OGC	0,474	Tidak signifikansi
ODA-ODD	0,247	Tidak signifikansi
ODA-ODE	0,987	Tidak signifikansi
OGB-OGC	0,987	Tidak signifikansi
OGB-ODD	0,627	Tidak signifikansi
OGB-ODE	0,494	Tidak signifikansi
OGC-ODD	0,638	Tidak signifikansi
OGC-ODE	0,484	Tidak signifikansi
ODD-ODE	0,254	Tidak signifikansi

Berdasarkan tabel uji ANOVA kerapuhan tablet glibenklamida semua produk tidak berbeda signifikan.

4. Ketebalan Tablet

Hasil dari uji ketebalan tablet glibenklamida menunjukkan ketebalan tablet mempunyai $CV < 5\%$, sehingga dapat dikatakan bahwa setiap produk baik generik maupun merk dagang memiliki ketebalan yang baik.

Hasil uji statistik menggunakan SPSS menunjukkan bahwa pada uji Kolmogorov-Smirnov diperoleh signifikansi $0,692 > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan ANOVA. Dari data uji ANOVA hasil signifikan $0,000 < 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa kelima produk yang diuji memiliki perbedaan ketebalan yang bermakna pada masing-masing produk.

Tabel 8. Hasil uji ANOVA (LSD) ketebalan tablet glibenklamida

Produk	Signifikansi	Keterangan
ODA-OGB	0,000	Signifikansi
ODA-OGC	0,000	Signifikansi
ODA-ODD	0,025	Signifikansi
ODA-ODE	0,000	Signifikansi
OGB-OGC	0,000	Signifikansi
OGB-ODD	0,000	Signifikansi
OGB-ODE	0,000	Signifikansi
OGC-ODD	0,000	Signifikansi
OGC-ODE	0,000	Signifikansi
ODD-ODE	0,000	Signifikansi

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat semua produk berbeda signifikan dalam ketebalan masing-masing produk.

5. Waktu Hancur Tablet

Waktu hancur tablet berpengaruh dalam fase biofarmasi obat. Zat aktif obat harus terabsorpsi sempurna dalam saluran cerna, sehingga untuk bisa terabsorpsi sempurna maka tablet harus hancur terlebih dahulu di dalam cairan tubuh. Waktu hancur juga memberikan gambaran mudah atau tidaknya tablet terdisintegrasi.

Menurut Farmakope Indonesia edisi III, waktu hancur tablet tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit, tetapi hasil uji waktu hancur yang baik tidak menjamin bahwa disolusi tablet juga akan baik, karena waktu hancur bukan suatu ukuran disolusi.

Hasil uji waktu hancur kelima produk yang diuji telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III. Dan waktu hancur yang paling lama yaitu produk ODD yaitu 1,21 menit. Waktu hancur sangat dipengaruhi oleh kerapuhan dan kekerasan tablet. Data menunjukkan produk A memiliki waktu hancur yang paling cepat, dikarenakan produk A memiliki nilai kekerasan yang rendah dan kerapuhan yang cukup tinggi sehingga produk tersebut akan cepat larut dalam air.

Hasil uji statistik Kolmogorov-Smirnov untuk waktu hancur obat dagang dan generik diperoleh signifikansi $0,010 < 0,05$ yang menunjukkan bahwa data terdistribusi tidak normal sehingga dilakukan uji lanjutan menggunakan *Kruskal-*

Wallis dengan signifikansi $0,000 < 0,05$ dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa kelima produk yang diuji memiliki perbedaan waktu hancur yang bermakna dan dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney test*.

Tabel 9. Hasil uji MANN-WHITNEY test waktu hancur tablet glibenklamida

Produk	Signifikansi	Keterangan
ODA-OGB	0,510	Tidak signifikansi
ODA-OGC	0,004	Signifikansi
ODA-ODD	0,004	Signifikansi
ODA-ODE	0,004	Signifikansi
OGB-OGC	0,004	Signifikansi
OGB-ODD	0,004	Signifikansi
OGB-ODE	0,004	Signifikansi
OGC-ODD	0,631	Tidak signifikansi
OGC-ODE	0,004	Signifikansi
ODD-ODE	0,297	Tidak signifikansi

Berdasarkan tabel diatas bahwa waktu hancur yang tidak berbeda signifikan pada produk ODA-OGB, OGC-ODD, dan ODD-ODE.

B. Uji Keseragaman Kadar dan Uji Disolusi Tablet Glibenklamid

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Glibenklamid

Glibenklamida mempunyai gugus kromofor yaitu alkana, amida, dan alkil halida yang dapat menyerap sinar UV sehingga dapat dieteapkan dengan spektrofotometri UV. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum glibenklamida menggunakan medium asam klorida metanol 0,1 N. Panjang gelombang serapan maksimum digunakan untuk menentukan kadar kandungan zat aktif dan kadar disolusi tablet glibenklamida. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum glibenklamida dilakukan secara scanning pada panjang gelombang 260-310 nm.

Hasil menunjukkan panjang gelombang serapan maksimum adalah 300 nm. Pengukuran panjang gelombang maksimum tujuannya yaitu meningkatkan kepekaan, karena pada panjang gelombang maksimum tersebut perubahan absorbansi untuk setiap satuan konsentrasi adalah yang paling besar, interferensi serapan senyawa-senyawa pengganggu kecil, jika dilakukan pengukuran ulang

maka kesalahan yang disebabkan oleh pemasangan ulang panjang gelombang akan kecil. Ada beberapa variabel yang dapat mempengaruhi absorbansi yaitu suhu, konsentrasi tinggi, pH larutan, zat-zat pengganggu dan jenis pelarut.

2. Penentuan *operating time*

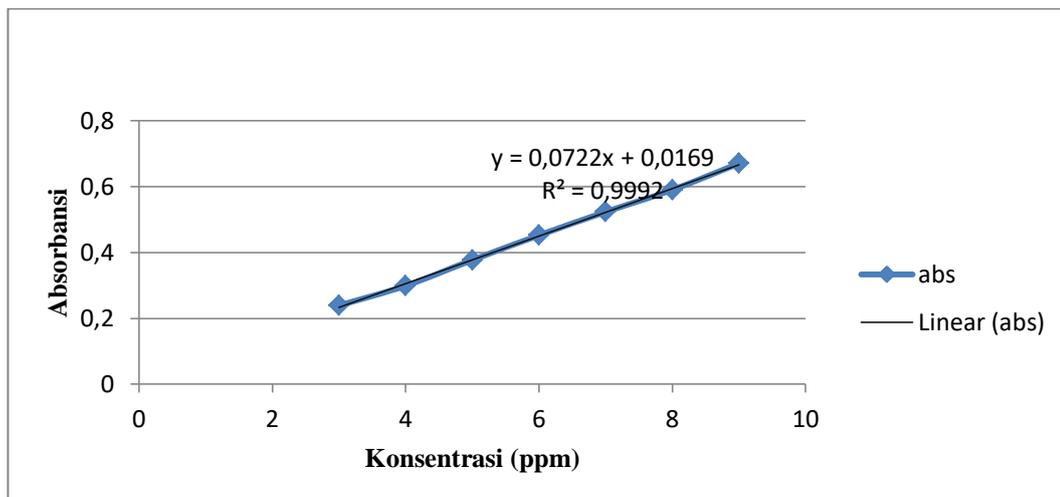
Operating time digunakan untuk menentukan kestabilan suatu senyawa. Pada percobaan ini yang dimaksud senyawa yang digunakan yaitu glibenklamid. *Operating time* yang diketahui akan mempermudah tahap selanjutnya karena dapat diketahui menit ke berapa senyawa glibenklamida stabil.

Operating time dilakukan dengan menggunakan larutan glibenklamid standar pada konsentrasi 9 ppm menggunakan medium HCl-metanol 0,1 N. Dibaca serapannya menggunakan alat spektrofotometer UV pada panjang gelombang 300 nm selama 30 menit. Setelah dilakukan *Operating time* didapatkan glibenklamid yang stabil dari menit pertama sampai menit 30 tetap stabil. Hasil penentuan *Operating time* dapat dilihat pada lampiran 14.

3. Pembuatan Kurva Baku Glibenklamida

Pembuatan kurva baku glibenklamida dibuat dari glibenklamida p.a yang dilarutkan dalam medium asam klorida metanol 0,1 N dan dibuat beberapa seri kadar, kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 300 nm. Hasil regresi linier dari plot antara konsentrasi glibenklamida dan absorbansi dilihat digambar 7.

Persamaan regresi linier kurva baku glibenklamida dalam asam klorida metanol 0,1 N adalah $Y = 0,0722 X + 0,0169$ dan nilai $r^2 = 0,9992$. Dilihat dari nilai r^2 -nya, kurva baku diatas mempunyai korelasi yang linier dengan demikian Hukum Lambert-Beer terpenuhi bahwa absorbansi berbanding lurus dengan tebal dan kadar larutan (Skoog 1985) sehingga dapat digunakan untuk menetapkan kadar glibenklamida dalam tablet dan jumlah zat yang terdisolusi.



Gambar 7. Kurva baku glibenklamida dalam asam klorida metanol 0,1N

4. Uji Keseragaman kadar tablet glibenklamid

Penetapan kadar dilakukan untuk menghitung kadar terdisolusi tablet pada setiap produk, agar nilai persentase kelarutan sesuai dengan jumlah zat aktif yang terkandung. Penentuan kadar dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang serapan maksimum 300 nm, dengan persamaan kurva baku $Y = 0,0722 X + 0,0169$.

Perhitungan dari data yang diperoleh, semua produk obat baik generik maupun merk dagang mempunyai koefisien variasi (CV) kurang dari 5%, sehingga dapat dikatakan bahwa produk generik dan merk dagang pada setiap produk mempunyai kadar zat aktif yang seragam.

Tabel 10 . Kadar zat aktif glibenklamida dalam tablet glibenklamida

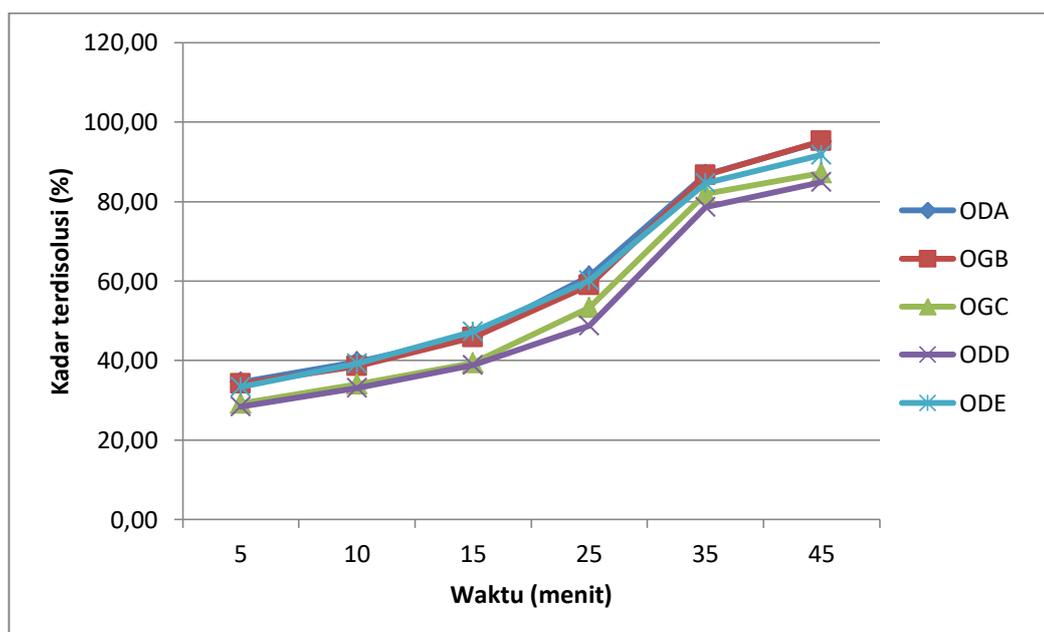
Pemeriksaan	ODA	OGB	OGC	ODD	ODE
Kadar zat aktif (mg)	101,59±1,50	102,06±3,23	100,58±3,53	99,96±0,41	100,05±1,77
CV	0,01	0,03	0,03	0,00	0,01

C. Uji Disolusi Tablet Glibenklamida

1. Profil Disolusi

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Bentuk sediaan farmasetik solid dan bentuk sediaan terdispersi solid dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang akan terlepas dari sediaanannya dan mengalami disolusi pada media biologis yang kemudian diabsorpsi dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respon klinis (Siregar & Wikarsa 2010).

Hasil uji disolusi tablet glibenklamida dinyatakan dalam persen (%). Banyaknya glibenklamid terdisolusi dibuat plot hubungan dengan waktu sehingga membentuk kurva antara jumlah kadar terdisolusi (%) sebagai fungsi waktu seperti yang Uji ini dimaksudkan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang terdapat pada masing-masing monografi untuk sediaan tablet. Hasil uji disolusi tablet glibenklamid dinyatakan dalam persen (%). Banyaknya glibenklamida terdisolusi dibuat plot hubungan dengan waktu sehingga membentuk kurva antara jumlah kadar terdisolusi (%) sebagai fungsi waktu.



Gambar 8. Grafik disolusi tablet glibenklamida

Keterangan :

ODA : Obat bermerk dagang A

OGB : Obat Generik B

OGC : Obat Generik C

ODD : Obat bermerk dagang D

ODE : Obat bermerk dagang E

Dilihat dari gambar 8 pada menit ke 5 tablet telah melepaskan zat aktif nya perlahan-lahan. Hasil menunjukkan produk ODA memiliki nilai terdisolusi paling tinggi yaitu 34,54% pada menit ke 5, produk OGB yaitu 34,13%, produk OGC yaitu 29,16%, produk ODE yaitu 33,38%, dan nilai terdisolusi paling rendah yaitu pada produk ODD yaitu 28,42%.

Semua produk memiliki waktu hancur yang sangat cepat sehingga degradasi dari bentuk solid menjadi bentuk dispers nya juga lebih cepat sehingga memungkinkan juga obat terdisolusi lebih cepat.

Hingga menit ke 45 proses disolusi terus meningkat dan konsentrasi glibenklamid yang terlarut juga terus meningkat. Persyaratan pada uji disolusi glibenklamid harus terlarut 75% dalam 45 menit.

Berdasarkan hasil penelitian dapat dilihat bahwa setiap produk obat memiliki profil disolusi yang hampir sama dari menit awal hingga menit akhir proses, meskipun nilainya berbeda. Perbedaan jumlah kadar terdisolusi (%) tiap tablet disebabkan karena tiap perusahaan mempunyai formula dan proses fabrikasi yang berbeda sehingga mempengaruhi nilai disolusi pada tiap produk.

2. Nilai Q45

Uji disolusi tujuannya yaitu untuk mengetahui profil proses melarutnya suatu obat. Hasil uji disolusi tablet glibenklamida dinyatakan dalam %. Persyaratan penerimaan hasil uji disolusi untuk tablet glibenklamida dalam waktu 45 menit harus tidak kurang dari 75% (Q) dari yang tertera pada etiket.

Tabel 11. Nilai Q₄₅ tablet glibenklamida

Pemeriksaan	ODA	OGB	OGC	ODD	ODE
Q45 (%)	99,14 ± 0,06	95,57 ± 0,05	82,78 ± 0,17	81,35 ± 0,38	94,56 ± 0,12

Keterangan :

ODA : Obat bermerk dagang A

OGB : Obat Generik B

OGC : Obat Generik C

ODD : Obat bermerk dagang D

ODE : Obat bermerk dagang E

Hasil uji statistik menggunakan SPSS menunjukkan bahwa pada uji Kolmogorov-Smirnov diperoleh signifikansi $0,446 > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan ANOVA. Dari data uji ANOVA hasil signifikan $0,000 < 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa kelima produk yang diuji memiliki perbedaan Q₄₅ yang bermakna.

Tabel 12. Hasil uji ANOVA (LSD) Q₄₅ tablet glibenklamida

Produk	Signifikansi	Keterangan
ODA-OGB	0,775	Tidak signifikansi
ODA-OGC	0,000	Signifikansi
ODA-ODD	0,000	Signifikansi
ODA-ODE	0,000	Signifikansi
OGB-OGC	0,000	Signifikansi
OGB-ODD	0,000	Signifikansi
OGB-ODE	0,000	Signifikansi
OGC-ODD	0,001	Signifikansi
OGC-ODE	0,000	Signifikansi
ODD-ODE	0,000	Signifikansi

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat hampir semua produk berbeda signifikan kecuali produk ODA-OGB.

3. *Dissolution Efficiency*

Parameter dissolution efficiency (DE) ditunjukkan dalam %, DE adalah daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu (costa 2001). Uji kecepatan disolusi yang dilakukan dalam penelitian ini didasarkan pada asumsi bahwa proses disolusi terjadi pada seluruh permukaan tablet yang berada dalam tablet disolusi. Keuntungan metode DE mampu menunjukkan semua titik didalam kurva uji disolusi, sehingga dapat digunakan untuk membandingkan berbagai formula uji dan identik dengan pengungkapan data secara in vivo.

Tabel 13. Nilai DE₄₅ tablet glibenklamida

Pemeriksaan	ODA	OGB	OGC	ODD	ODE
DE ₄₅ (%)	37,45 ±	37,17 ±	34,08 ±	32,76 ±	36,52 ±
	0,56	0,41	0,66	2,06	0,44

Keterangan :

ODA : Obat bermerk dagang A

OGB : Obat Generik B

OGC : Obat Generik C

ODD : Obat bermerk dagang D

ODE : Obat bermerk dagang E

Hasil uji statistik menggunakan SPSS menunjukkan bahwa pada uji Kolmogorov-Smirnov diperoleh signifikansi $0,297 > 0,05$ (Ho diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan ANOVA. Tetapi nilai probabilitas Lavene Statistik adalah $0,020 < 0,05$ maka Ho ditolak, berarti dilanjutkan ke Kruskal-Wallis, diperoleh signifikansi $0,010 < 0,05$ dan dilanjutkan ke Mann Witney.

Tabel 14. Hasil uji *MANN-WHITNEY DE*₄₅ tablet glibenklamida

Produk	Signifikansi	Keterangan
ODA-OGB	0,127	Tidak signifikansi
ODA-OGC	0,050	Signifikansi
ODA-ODD	0,050	Signifikansi
ODA-ODE	0,050	Signifikansi
OGB-OGC	0,050	Signifikansi
OGB-ODD	0,050	Signifikansi
OGB-ODE	0,050	Signifikansi
OGC-ODD	0,050	Signifikansi
OGC-ODE	0,050	Signifikansi
ODD-ODE	0,050	Signifikansi

Berdasarkan tabel diatas dapat dilihat ada produk yang tidak berbeda signifikan dalam *Dissolusi efficiency* yaitu produk ODA-OGB.

4. Parameter *Similary Factor* (F₂)

Tabel 15. Hasil F2 tablet glibenklamid

No	Produk Obat	Similarity factor
		F2
1	ODA – OGB	90,85
2	ODA – OGC	57,04
3	ODA – ODD	50,72
4	ODA – ODE	82,34
5	OGB – OGC	59,39
6	OGB – ODD	76,36
7	OGB – ODE	52,62
8	OGC – ODD	81,87
9	OGC – ODE	60,70
10	ODD – ODE	53,82

Nilai F_2 *Similarity Factor* dapat digunakan sebagai parameter kemiripan grafik disolusi, profil dapat dikatakan mirip jika nilai F_2 50 – 100. Diketahui bahwa hasil perhitungan didapat rata - rata nilai $F_2 > 50$ sehingga produk – produk obat yang diteliti hampir mirip kecuali pada produk ODD yang memiliki nilai F_2 paling rendah, sehingga jika dilakukan perbandingan F_2 dengan menggunakan produk ODD akan didapatkan hasil $F_2 > 50$ seperti pada produk ODA-ODD, OGB-ODD, OGC-ODD dan ODD-ODE. Nilai F_2 yang > 50 mengartikan bahwa produk yang bersangkutan tidak mirip, nilai F_2 tertinggi yaitu produk ODA dan OGB yaitu 90,85 hal ini mengartikan bahwa kedua produk ini sangat mirip bila dibandingkan dengan produk yang lain.

Nilai F_2 ini juga sudah bisa membuktikan jika produk generik tidak memiliki perbedaan yang signifikan dari segi mutu obat dan efikasi obat.

Perbedaan nilai F_2 ini dipengaruhi langsung oleh hasil disolusi pada tiap pengambilan. Harga $F_2 = 100$ menunjukkan tidak ada perbedaan antara kedua profil disolusi, makin kecil harga F_2 menunjukkan makin besar perbedaan antara kedua profil tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa untuk semua produk obat yang berasal dari pabrik yang berbeda memiliki kemiripan dengan hal profil disolusinya. Hal tersebut membuktikan bahwa kontrol kualitas dari masing-masing pabrik yang merupakan produsen dari masing-masing produk obat baik generik maupun merk dagang adalah baik karena dapat menghasilkan produk obat generik dengan produk obat merk dagang yang mirip.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Mutu fisik dan profil disolusi tablet glibenklamida pada produk merk dagang dan generik memenuhi persyaratan standar kontrol kualitas tablet yang baik.
2. Tablet glibenklamid memiliki Q45 tanpa perbedaan yang signifikan yaitu ODA (99,14%), OGB (95,57%), OGC (82,78%), ODE (81,35%), ODD (94,56%).
3. Sediaan tablet glibenklamida merk dagang dan generik semua menghasilkan profil disolusi yang mirip yang ditunjukkan dengan nilai F2 50-100.

B. Saran

Saran dari hasil penelitian :

1. Tablet glibenklamida generik dalam pengujian mutu fisik maupun disolusi memenuhi persyaratan standar yang telah ditetapkan sehingga memiliki kualitas yang tidak jauh beda dengan tablet glibenklamida merk dagang.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief M. 1993. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Ansel, Howard C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi-Edisi keempat*. Farida Ibrahim, penerjemah; Jakarta:Universitas Indonesia (UI-Press). Terjemahan dari: *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*. hlm 120,124-125, 298-299
- Ansel HC. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, edisi IV*. Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta. 255.
- Anwar, S, 2010, *Obat Generik Lebih Murah daripada Merk Dagang*, (online), (<http://www.gudono.com>, diakses 3 Oktober 2016).
- Ardyanto, T.D., 2006, *Obat Generik, Obat Bermerk, Obat Paten*, (online), (<http://www.rumahdokter.com>, diakses 29 September 2016)
- Ariefiani A. 2006. Perbandingan Bioavailabilitas (Bioekivalensi) Obat Metronidazol dalam Sediaan Generik dan Paten Secara In Vitro.
- Banker . S., Anderson N. R. 1994. Tablet. *The Theory and Practice of Industrial* 3rd Ed. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Eds Philadelphia: Lea & Febiger. hlm 643-731.
- [BPOM RI] Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2004. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Uji Bioekuivalensi. Jakarta.
- Costa Paulo, Lobo JMS. 2001. Review: modeling and comoparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 13:123-133.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi Ketiga*. Jakarta: Depkes RI.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta: Depkes RI. hlm 683, 1086, 1231.
- Ditjen POM (1979). *Farmakope Indonesia. Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Ditjen POM (1995). *Farmakope Indonesia. Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan R.I.

- Dressman, J., and Butler, J., 2001, *The Biopharmaceutical Classification System, Where do We Go From Here?* (online), (<http://www.Pharmaportal.com>, diakses tanggal 2 November 2016).
- Dressman J, Kramer J. 2005. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC. Page 90-93, 335-336.
- Hosiana M.H Mukhtar, N. Wahid. *Uji coba antimikroba secara in vivo dan studi farmakokinetik amoksisilin generic dan merek dagang*. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Vol. 5, No 1, 2000.hlm 5
- Idris, F., dan Widjajarta, M., 2006, *Obat Generik Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah*, (online), (<http://www.medicastore.com>, diakses 3 Oktober 2016).
- Idris, F., dan Widjajarta, M., 2007, *Obat Generik Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah*, (online), (<http://www.medicastore.com>, diakses 3 Oktober 2016).
- Khan, K.A.; Rhodes, C.T. (1975), The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.27 , p.48-49.
- King R.E., 1984, *Dispensing of Medication*, 9th Ed., Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania. 57.
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. 1986. *The theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 2nd ed., Philadelphia: Lea and Febiger. 648 – 659
- Lachman *et al.* 1994. *Teori dan Praktek Farmasi industri*. Jilid II. Siti Suyatmi, penerjemah; Jakarta: Universitas Indonesia Press. Terjemahan dari: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*.
- Lazuardi J. 2014. *Tingkat Pengetahuan, Sikap dan Perilaku Pasien RSUD Kota Tangerang Selatan Mengenai Obat Generik*.
- Martin A. 1993. *Physical Pharmacy 4th ed.*. Lea & Febiger, Philadelphia 284-290, 295-304.
- Martin A, Swarbrick J, cammarata A. 2006. *Farmasi Fisik: dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasteik*. Edisi III. Yoshita, penerjemah; Jakarta: Universitas Indonesia Press. Terjemahan dari: *Physical Pharmacy*. Hlm 846-847.
- [Menkes RI] Menteri Kesehatan Republik indonesia. 2010. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/MENKES/068/I/2010 Tentang Kewajiban Menggunakan Obat Generik di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah. Jakarta.
- Mutiawati Y, Taofik R, Fitrileni. 2014. *Formulasi dan Evaluasi Tablet Aprazolam 1 mg*. *IJPST* 1:1.

- Patel Nirav et al. 2008. Comparison of In Vitro Dissolution Profiles of Oxcarbazepine-HP β -CD Tablet Formulations with Marketed Oxcarbazepine Tablets. *Dissolution Technology* 15:28-34.
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3th, Burgess Publishing Company, Minneapolis. 76–82.
- Rahayu S, Soemardi F, Indriyani. 2006. Penetapan Kadar Kaplet Amoxsisilin (Generik) dan Amoxsisilin (merek) dengan Metode KCKT. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 4:42-43.
- Raini M, Mutiatikum D, Lastari P. 2010. Uji Disolusi dan Penetapan Kadar Tablet Loratadin Inovator dan Generik Bermerk. *Media Litbang Kesehatan* 20.
- Riskafuri H. 2011. Pengaruh Mikronisasi *Vibrating Mill* terhadap Kecepatan Disolusi Tablet Gliklazid. *FMIPA Universitas Indonesia* 31:1986-2010.
- Sadray Sima et al. 2010. Dissolution Profile Comparison: model dependen and model independen approaches. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 1 (2).
- Shah VP et al. 1999. Dissolution profile comparison using similarity factor (f2). *Dissolution Technologies* 3:21.
- Shargel L, Yu ABC, 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Diterjemahkan oleh Fasich, Surabaya : Airlangga University Press, hal. 86-87.
- Siregar CPJ, Wikarsa S. 2010. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet, Dasar-dasar Praktis*. Jakarta: EGC. hlm. 54,56,83-84,96,99-115.
- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 56 – 59, 198 – 215.
- Sulistyaningrum IH, M.Djarmiko, Sugiyono. 2012. Uji Sifat Fisik dan Disolusi Tablet Isosorbid Dinitrat 5 mg Sediaan Generik dan Sediaan dengan Nama Dagang. *Majalah Farmasi dan Farmakologi* 16:21-30.
- Singh SK, Prakash D, Srinivasan KK. 2011. Dissolution Testing of Formulation: a regulatory, industry and academic prespective. *Asian Jurnal of Biochemical and Pharmaceutical Research* 1 (1).

- Sunoko, Henna Rya. 2004. Calculations Associated with Drug Availability and Pharmacokineticsin Strategy to Improve Drug Rationality. *Medical Faculty Diponegoro University. Semarang*. Pages 26-40.
- Syamsuni, 2006, *Farmasetika Dasar Dan Hitungan Farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 29 – 31.
- Syukri Y, Yuwono T,Hakim L. 2012. Preformulasi Sediaan Furosemid Mudah Larut. *Majalah Farmasi indonesia* 1:50-4.
- Tjay, H. T., dan Rahardja, K., 2002, *Obat-obat Penting*, Edisi V , Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta. 3, 322.
- Tjay HT., Rahardja K. 2007. *Obat-obat Penting*. Edisi VI. Jakarta: PT.Elex Media Komputindo. hlm 13-14, 16.
- Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Soendani Noerono Soewandhi, penerjemah; Moch.Samhoedi Reksohadiprodjo, editor; Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press. Terjemahan dari: *Lehrbuch Der Pharmazeutischen Technologie*.

Lampiran 1. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot dan perhitungan menurut persyaratan FI III

No	Produk				
	ODA	OGB	OGC	ODD	ODE
1	160	205	140	123	135
2	163	201	141	122	130
3	163	204	140	123	131
4	162	211	139	127	130
5	162	200	142	118	129
6	163	202	140	117	134
7	164	207	140	118	130
8	162	200	140	121	131
9	162	204	139	114	131
10	163	203	141	115	130
11	158	209	142	122	131
12	161	202	139	123	130
13	160	201	141	121	130
14	162	202	140	121	134
15	163	206	142	117	131
16	159	206	142	114	129
17	160	201	142	122	131
18	160	204	139	115	130
19	159	204	142	123	134
20	161	209	141	121	134
Rata-rata	161,35	204,05	140,6	119,85	131,25
SD	1,6630663	3,153528	1,142481141	3,616846547	1,860249
cv	0,0103072	0,015455	0,008125755	0,030178111	0,014173

Perhitungan rentang keseragaman bobot

Formula	A		B	
	Minimal	Maksimal	Minimal	Maksimal
daonil	149,2488	173,4513	137,1475	185,5525
indofarma	188,7463	219,3538	173,4425	234,6575
first	130,055	151,145	119,51	150,9375
renabetic	110,8613	128,8388	101,8725	137,8275
condiabet	121,4063	141,0938	111,5625	150,9375

Keterangan :

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

Kolom B : penyimpangan 15% bobot rata-rata tablet

Perhitungan :

Rentang minimal penyimpangan kolom A :

$$= \text{rata - rata bobot tablet F1} - \left(\frac{7,5}{100} \times \text{rata - rata bobot F1} \right)$$

Rentang maksimal penyimpangan kolom B :

$$= \text{rata - rata bobot tablet F1} + \left(\frac{15}{100} \times \text{rata - rata bobot F1} \right)$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		KESERAGAM AN BOBOT
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	151,42
	Std. Deviation	29,876
Most Extreme Differences	Absolute	,224
	Positive	,224
	Negative	-,148
Kolmogorov-Smirnov Z		2,237
Asymp. Sig. (2-tailed)		,000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	PRODUK	N	Mean Rank
KESERAGAMAN BOBOT	ODA	20	70,50
	OGB	20	90,50
	OGC	20	50,50
	ODD	20	10,50
	ODE	20	30,50
	Total		100

Test Statistics^{a,b}

		KESERAGAM AN BOBOT
Chi-Square		95,217
df		4
Asymp. Sig.		,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
PRODUK

Mann Whitney Test

ODA-OGB

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,429
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-OGC

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,446
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-ODD

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,430
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-ODE

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,450
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-OGC

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,438
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-ODD

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,422
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-ODE

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,442
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGC-ODD

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,440
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGC-ODE

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,459
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODD-ODE

Test Statistics^a

	KESERAGAM AN BOBOT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,443
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

Lampiran 2. Hasil penetapan keseragaman kandungan.

ODA

Tablet	Serapan	Kadar(ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan (%)
1	0,758	10,26454	5,132271468	102,3948786
2	0,772	10,45845	5,229224377	104,3292037
3	0,754	10,20914	5,104570637	101,8422143
4	0,756	10,23684	5,118421053	102,1185465
5	0,742	10,04294	5,021468144	100,1842214
6	0,741	10,02909	5,014542936	100,0460554
7	0,742	10,04294	5,021468144	100,1842214
8	0,739	10,00139	5,000692521	99,76972321
9	0,756	10,23684	5,118421053	102,1185465
10	0,762	10,31994	5,159972299	102,9475429
		Rata-rata		5,092105263
		SD		0,075212843
		CV		0,014770481

OGB

Tablet	Serapan	Kadar(ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan (%)
1	0,725	9,807479	4,903739612	101,9680315
2	0,724	9,793629	4,896814404	101,8240292
3	0,725	9,807479	4,903739612	101,9680315
4	0,703	9,50277	4,751385042	98,7999808
5	0,742	10,04294	5,021468144	104,4160707
6	0,716	9,682825	4,841412742	100,6720108
7	0,712	9,627424	4,813711911	100,0960015

8	0,711	9,613573	4,806786704	99,95199923
9	0,717	9,696676	4,84833795	100,8160131
10	0,782	10,59695	5,298476454	110,1761628
		Rata-rata		4,908587258
		SD		0,155335084
		CV		0,031645579

OGC

Tablet	Serapan	Kadar(ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan (%)
1	0,561	7,536011	3,76800554	103,7500795
2	0,537	7,203601	3,601800554	99,17371131
3	0,547	7,342105	3,671052632	101,0805314
4	0,557	7,480609	3,740304709	102,9873514
5	0,523	7,009695	3,504847645	96,50416322
6	0,525	7,037396	3,518698061	96,88552724
7	0,573	7,702216	3,851108033	106,0382635
8	0,521	6,981994	3,49099723	96,12279921
9	0,537	7,203601	3,601800554	99,17371131
10	0,563	7,563712	3,781855956	104,1314435
		Rata-rata		3,653047091
		SD		0,128451767
		CV		0,03516291

ODD

Tablet	Serapan	Kadar(ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan (%)
1	0,53	7,106648	3,5533241	99,09869311
2	0,535	7,1759	3,587950139	100,0643791
3	0,532	7,134349	3,567174515	99,48496749
4	0,535	7,1759	3,587950139	100,0643791
5	0,536	7,189751	3,594875346	100,2575163
6	0,535	7,1759	3,587950139	100,0643791
7	0,538	7,217452	3,608725762	100,6437906
8	0,535	7,1759	3,587950139	100,0643791
9	0,534	7,16205	3,581024931	99,87124187
10	0,535	7,1759	3,587950139	100,0643791
		Rata-rata		3,584487535
		SD		0,015048944
		CV		0,004198353

ODE

Tablet	Serapan	Kadar(ppm)	Jumlah (mg)	Kandungan (%)
1	0,651	8,782548	4,391274238	95,24357883
2	0,687	9,281163	4,640581717	100,6508787
3	0,69	9,322715	4,661357341	101,101487
4	0,681	9,198061	4,599030471	99,74966204
5	0,684	9,239612	4,619806094	100,2002704
6	0,692	9,350416	4,675207756	101,4018926
7	0,685	9,253463	4,626731302	100,3504731
8	0,682	9,211911	4,605955679	99,89986482
9	0,691	9,336565	4,668282548	101,2516898
10	0,687	9,281163	4,640581717	100,6508787
		Rata-rata		4,612880886
		SD		0,081940163
		CV		0,017763338

Keterangan :

$$\text{Kadar} = \frac{(\text{serapan} - 0,0169)}{0,0722}$$

$$\text{Jumlah} = \frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$\text{Kandungan glibenklamid dalam tablet} = \frac{(\text{bobot tablet})}{(\text{bobot sampel})} \times \text{jumlah}$$

$$\% \text{ Kandungan glibenklamid dalam tablet} = \left(\frac{\text{kandungan}}{\text{hasil penetapan kadar}} \right) \times 100\%$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		KESERAGAM AN KANDUNGAN
N		50
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	100,8482
	Std. Deviation	2,44089
Most Extreme Differences	Absolute	,145
	Positive	,129
	Negative	-,145
Kolmogorov-Smirnov Z		1,025
Asymp. Sig. (2-tailed)		,244

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

KESERAGAMAN KANDUNGAN

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
5,168	4	45	,002

ANOVA

KESERAGAMAN KANDUNGAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	35,185	4	8,796	1,542	,206
Within Groups	256,754	45	5,706		
Total	291,939	49			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KESERAGAMAN KANDUNGAN

LSD

(I) PRODUK	(J) PRODUK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ODA	OGB	-,47600	1,06824	,658	-2,6275	1,6755
	OGC	1,00600	1,06824	,351	-1,1455	3,1575
	ODD	1,62400	1,06824	,135	-,5275	3,7755
	ODE	1,54000	1,06824	,156	-,6115	3,6915
OGB	ODA	,47600	1,06824	,658	-1,6755	2,6275
	OGC	1,48200	1,06824	,172	-,6695	3,6335
	ODD	2,10000	1,06824	,056	-,0515	4,2515
	ODE	2,01600	1,06824	,066	-,1355	4,1675
OGC	ODA	-1,00600	1,06824	,351	-3,1575	1,1455
	OGB	-1,48200	1,06824	,172	-3,6335	,6695
	ODD	,61800	1,06824	,566	-1,5335	2,7695
	ODE	,53400	1,06824	,620	-1,6175	2,6855
ODD	ODA	-1,62400	1,06824	,135	-3,7755	,5275
	OGB	-2,10000	1,06824	,056	-4,2515	,0515
	OGC	-,61800	1,06824	,566	-2,7695	1,5335
	ODE	-,08400	1,06824	,938	-2,2355	2,0675
ODE	ODA	-1,54000	1,06824	,156	-3,6915	,6115
	OGB	-2,01600	1,06824	,066	-4,1675	,1355
	OGC	-,53400	1,06824	,620	-2,6855	1,6175
	ODD	,08400	1,06824	,938	-2,0675	2,2355

Lampiran 3. Hasil pemekrisaan penetapan kadar

ODA

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur(mg)
1	0,742	10,04	10	50	5,02
2	0,741	10,03	10	50	5,01
3	0,739	10,00	10	50	5,00
Rata-rata					5,01
SD					0,01

OGB

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur(mg)
1	0,711	9,61	10	50	4,81
2	0,712	9,63	10	50	4,81
3	0,711	9,61	10	50	4,81
				Rata-rata	4,81
				SD	0,00

OGC

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur(mg)
1	0,54	7,25	10	50	3,62
2	0,537	7,20	10	50	3,60
3	0,547	7,34	10	50	3,67
				Rata-rata	3,63
				SD	0,04

ODD

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur(mg)
1	0,535	7,18	10	50	3,59
2	0,535	7,18	10	50	3,59
3	0,534	7,16	10	50	3,58
				Rata-rata	3,59
				SD	0,00

ODE

Replikasi	Serapan	Kadar	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur(mg)
1	0,685	9,25	10	50	4,63
2	0,681	9,20	10	50	4,60
3	0,682	9,21	10	50	4,61
				Rata-rata	4,61
				SD	0,01

Keterangan :

Kadar = (rata-rata serapan - 0,0169)/0,0722

Jumlah terukur = $\frac{\text{kadar}}{1000}$ x volume pembuatan x faktor pengenceran

Lampiran 4. Hasil pemekrisaan waktu hancur

No	Dagang			Generik	
	ODA	ODD	ODE	OGB	OGC
1	0,19	1,03	1,03	0,19	1,25
2	0,2	1,1	0,46	0,2	1,22
3	0,18	1,02	1,04	0,18	1,19
4	0,21	1,2	1,03	0,21	1,21
5	0,17	1,35	0,48	0,19	1,15
6	0,19	1,56	0,52	0,2	1,14
Rata ²	0,19	1,21	0,76	0,195	1,19
SD	0,01	0,21	0,30	0,01	0,04

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		WAKTU HANCUR
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,7687
	Std. Deviation	,48995
Most Extreme Differences	Absolute	,296
	Positive	,273
	Negative	-,296
Kolmogorov-Smirnov Z		1,621
Asymp. Sig. (2-tailed)		,010

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	PRODUK	N	Mean Rank
WAKTU HANCUR	ODA	6	5,83
	OGB	6	7,17
	OGC	6	25,00
	ODD	6	22,08
	ODE	6	17,42
	Total	30	

Test Statistics^{a,b}

	WAKTU HANCUR
Chi-Square	23,326
df	4
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
PRODUK

Mann Whitney Test

ODA-OGB

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	14,000
Wilcoxon W	35,000
Z	-,659
Asymp. Sig. (2-tailed)	,510
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,589 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-OGC

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-ODD

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-ODE

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-OGC

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,892
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-ODD

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,892
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-ODE

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,892
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGC-ODD

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	15,000
Wilcoxon W	36,000
Z	-,480
Asymp. Sig. (2-tailed)	,631
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,699 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGC-ODE

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,882
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODD-ODE

Test Statistics^a

	WAKTU HANCUR
Mann-Whitney U	11,500
Wilcoxon W	32,500
Z	-1,043
Asymp. Sig. (2-tailed)	,297
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,310 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

Lampiran 5. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet

No	Kekerasan tablet (kg)				
	ODA	OGB	OGC	ODD	ODE
1	5	5,6	6,3	6,3	5,6
2	5,5	5,4	6,2	6,5	5,5
3	5,5	5,3	6	6	5
4	5,3	5,9	6,2	6,3	5,2
5	5,4	5,1	6,3	6,3	5,2
6	5	5,1	6,4	6,2	5,3
Rata ²	5,28	5,40	6,23	6,27	5,30
SD	0,23	0,31	0,14	0,16	0,22

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		KEKERASAN
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	5,6967
	Std. Deviation	,50479
Most Extreme Differences	Absolute	,174
	Positive	,152
	Negative	-,174
Kolmogorov-Smirnov Z		,953
Asymp. Sig. (2-tailed)		,324

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

KEKERASAN

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,230	4	25	,324

ANOVA

KEKERASAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6,175	4	1,544	31,763	,000
Within Groups	1,215	25	,049		
Total	7,390	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KEKERASAN

LSD

(I) PRODUK	(J) PRODUK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ODA	OGB	-,11667*	,12728	,368	-,3788	,1455
	OGC	-,95000*	,12728	,000	-1,2121	-,6879
	ODD	-,98333*	,12728	,000	-1,2455	-,7212
	ODE	-,01667	,12728	,897	-,2788	,2455
OGB	ODA	,11667	,12728	,368	-,1455	,3788
	OGC	-,83333*	,12728	,000	-1,0955	-,5712
	ODD	-,86667*	,12728	,000	-1,1288	-,6045
	ODE	,10000	,12728	,439	-,1621	,3621
OGC	ODA	,95000*	,12728	,000	,6879	1,2121
	OGB	,83333*	,12728	,000	,5712	1,0955
	ODD	-,03333	,12728	,796	-,2955	,2288
	ODE	,93333*	,12728	,000	,6712	1,1955
ODD	ODA	,98333*	,12728	,000	,7212	1,2455
	OGB	,86667*	,12728	,000	,6045	1,1288
	OGC	,03333	,12728	,796	-,2288	,2955
	ODE	,96667*	,12728	,000	,7045	1,2288
ODE	ODA	,01667	,12728	,897	-,2455	,2788
	OGB	-,10000	,12728	,439	-,3621	,1621
	OGC	-,93333*	,12728	,000	-1,1955	-,6712
	ODD	-,96667*	,12728	,000	-1,2288	-,7045

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

Lampiran 6. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet

1. Obar Dagang A (ODA)			
Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	3,498	3,494	3,495
Sesudah (gram)	3,497	3,493	3,493
Kerapuhan (%)	0,029	0,029	0,057
$\bar{x} \pm SD$	0,03 \pm 0,01		

2. Obat Generik B (OGB)			
Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	4,081	4,085	4,090
Sesudah (gram)	4,080	4,084	4,089
Kerapuhan (%)	0,025	0,024	0,024
$\bar{x} \pm SD$	0,02 \pm 0,00		

3. Obat Generik C (OGC)			
Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	2,812	2,813	2,813
Sesudah (gram)	2,812	2,812	2,812
Kerapuhan (%)	0,000	0,036	0,036
$\bar{x} \pm SD$	0,02 \pm 0,02		

4. Obat Dagang D (ODD)			
Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	2,286	2,286	2,286
Sesudah (gram)	2,286	2,285	2,286
Kerapuhan (%)	0,000	0,044	0,000

$x \pm SD$				0,01 ± 0,02
5. Obat Dagang E (ODE)				
Bobot tablet	Replikasi			
	1	2	3	
Sebelum (gram)	2,625	2,630	2,636	
Sesudah (gram)	2,625	2,629	2,634	
Kerapuhan (%)	0,000	0,038	0,076	
$x \pm SD$				0,03 ± 0,03

Cara perhitungan kerapuhan tablet :

Produk Obat Dagang A (ODA)

$$\begin{aligned} \% \text{ Kerapuhan} &= \frac{(\text{bobot sebelum uji} - \text{bobot sesudah uji})}{\text{bobot sebelum uji}} \times 100 \% \\ &= \frac{3,498 - 3,497}{3,498} \times 100 \% \\ &= 0,029 \% \end{aligned}$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kerapuhan
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,02787
	Std. Deviation	,022051
Most Extreme Differences	Absolute	,164
	Positive	,163
	Negative	-,164
Kolmogorov-Smirnov Z		,634
Asymp. Sig. (2-tailed)		,816

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,063	4	10	,161

ANOVA

Kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,001	4	,000	,558	,699
Within Groups	,006	10	,001		
Total	,007	14			

Lampiran 7. Hasil pemeriksaan ketebalan tablet

No	KETEBALAN TABLET				
	ODA	OGB	OGC	ODD	ODE
1	0,28	0,34	0,24	0,29	0,21
2	0,29	0,35	0,24	0,3	0,21
3	0,28	0,35	0,25	0,3	0,22
4	0,28	0,36	0,24	0,29	0,21
5	0,29	0,35	0,25	0,29	0,2
6	0,28	0,35	0,25	0,29	0,21
Rata ²	0,28333333	0,35	0,245	0,29333333	0,21
SD	0,00516398	0,00632456	0,00547723	0,00516398	0,0063246
CV	1,8225804	1,80701581	2,23560228	1,76044698	3,011693

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		KETEBALAN
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	,2763
	Std. Deviation	,04888
Most Extreme Differences	Absolute	,130
	Positive	,123
	Negative	-,130
Kolmogorov-Smirnov Z		,711
Asymp. Sig. (2-tailed)		,692

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

KETEBALAN

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,432	4	25	,784

ANOVA

KETEBALAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,068	4	,017	466,227	,000
Within Groups	,001	25	,000		
Total	,069	29			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KETEBALAN

LSD

(I) PRODUK	(J) PRODUK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ODA	OGB	-,06500*	,00350	,000	-,0722	-,0578
	OGC	,04000*	,00350	,000	,0328	,0472
	ODD	-,00833*	,00350	,025	-,0155	-,0011
	ODE	,07667*	,00350	,000	,0695	,0839
OGB	ODA	,06500*	,00350	,000	,0578	,0722
	OGC	,10500*	,00350	,000	,0978	,1122
	ODD	,05667*	,00350	,000	,0495	,0639
	ODE	,14167*	,00350	,000	,1345	,1489
OGC	ODA	-,04000*	,00350	,000	-,0472	-,0328
	OGB	-,10500*	,00350	,000	-,1122	-,0978
	ODD	-,04833*	,00350	,000	-,0555	-,0411
	ODE	,03667*	,00350	,000	,0295	,0439
ODD	ODA	,00833*	,00350	,025	,0011	,0155
	OGB	-,05667*	,00350	,000	-,0639	-,0495
	OGC	,04833*	,00350	,000	,0411	,0555
	ODE	,08500*	,00350	,000	,0778	,0922
ODE	ODA	-,07667*	,00350	,000	-,0839	-,0695
	OGB	-,14167*	,00350	,000	-,1489	-,1345
	OGC	-,03667*	,00350	,000	-,0439	-,0295
	ODD	-,08500*	,00350	,000	-,0922	-,0778

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

Lampiran 8. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi

1. Obat Dagang A (ODA)

Waktu (Menit)	% Terdisolusi Replikasi			Rata ² (%) ± SD
	1	2	3	
5	34,79	34,29	34,54	34,54 ± 0,248
10	40,20	39,95	38,95	39,70 ± 0,657
15	76,42	76,92	77,16	76,83 ± 0,375
25	84,79	85,54	85,04	85,12 ± 0,379
35	87,49	86,50	86,75	86,91 ± 0,516
45	95,42	95,17	95,66	95,42 ± 0,246

2. Obat Generik B (OGB)

Waktu (Menit)	% Terdisolusi Replikasi			Rata ² (%) ± SD
	1	2	3	
5	34,29	34,04	34,04	34,13 ± 0,143
10	39,70	39,94	39,70	39,78 ± 0,142
15	75,67	75,92	75,42	75,67 ± 0,249
25	84,29	84,29	84,04	84,20 ± 0,145
35	86,74	86,49	86,73	86,65 ± 0,141
45	95,65	95,41	95,65	95,57 ± 0,142

3. Obat Generik C (OGC)

Waktu (Menit)	% Terdisolusi Replikasi			Rata ² (%) ± SD
	1	2	3	
5	29,08	29,33	29,08	29,16 ± 0,143
10	34,45	33,96	33,71	34,04 ± 0,379
15	39,11	39,36	39,61	39,36 ± 0,246
25	68,38	69,62	69,37	69,13 ± 0,656
35	79,19	80,44	79,94	79,85 ± 0,628
45	82,85	82,62	82,86	82,78 ± 0,137

4. Obat Dagang D (ODD)

Waktu (Menit)	% Terdisolusi Replikasi			Rata ² (%) ± SD
	1	2	3	
5	28,08	28,33	28,83	28,42 ± 0,379
10	33,21	32,96	33,21	33,13 ± 0,143
15	38,85	39,10	38,61	38,85 ± 0,246
25	68,62	68,62	68,37	68,54 ± 0,142
35	78,93	78,93	79,43	79,09 ± 0,287
45	81,60	81,35	81,10	81,35 ± 0,246

5. Obat Dagang E (ODE)

Waktu (Menit)	% Terdisolusi Replikasi			Rata ² (%) ± SD
	1	2	3	
5	33,80	33,05	33,30	33,38 ± 0,379
10	39,45	39,19	38,95	39,20 ± 0,249
15	75,17	74,92	75,42	75,17 ± 0,248
25	83,53	83,28	83,03	83,28 ± 0,250
35	85,98	85,72	85,97	85,89 ± 0,146
45	94,40	94,64	94,64	94,56 ± 0,138

Rata – rata kadar % terdisolusi Glibenklamid

Waktu	Kadar Glibenklamid terdisolusi (%)				
	ODA	ODB	ODC	OGD	OGE
5	34,54	34,13	29,16	28,42	33,38
10	39,70	38,62	34,04	33,04	39,20
15	46,21	45,79	39,36	38,85	47,28
25	61,20	58,95	53,32	48,75	60,20
35	86,86	86,67	81,92	78,57	84,62
45	95,12	95,26	87,25	84,96	91,70

Perhitungan kadar terdisolusi glibenklamid

Contoh Obat Dagang A (ODA) Replikasi 1 :

Persamaan kurva baku : $y = 0,0169 + 0,0722x$

Replikasi 1

Bobot tablet = 160 mg (mengandung glibenklamid = 5,02 mg)

Waktu (menit)	Serapan	FP	Kadar sampel ($\mu\text{g/ml}$)	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0,157	1	1,94	1,94	1,75	0	0	1,75	34,79
10	0,178	1	2,23	2,23	2,01	0,01	0,01	2,02	40,20
15	0,201	1	2,55	2,55	2,29	0,01	0,02	2,32	46,13
25	0,267	1	3,46	3,46	3,12	0,01	0,03	3,15	62,77
35	0,364	1	4,81	4,81	4,33	0,02	0,05	4,38	87,20
45	0,394	1	5,22	5,22	4,70	0,02	0,07	4,78	95,13

- Contoh perhitungan disolusi produk ODA replikasi 1 menit ke asam klorida metanol 0,1 N.

Kandungan glibenklamid asam klorida metanol 0,1 N

$$= \frac{\text{bobot tablet (mg)}}{\text{bobot tablet dalam formula}} \times \text{hasil penetapan kadar}$$

$$= \frac{160 \text{ mg}}{161,35 \text{ mg}} \times 5,01$$

$$= 4,96 \text{ mg}$$

$y = a + bx$; x adalah kadar sampel

$$x = \frac{y-a}{b}$$

$$= \frac{0,157-0,0169}{0,0722} = 1,94$$

Kadar = kadar sampel x faktor pengenceran

$$= 1,94 \times 1$$

$$= 1,94 \mu\text{g/ml}$$

Jumlah = kadar ($\mu\text{g/ml}$) x medium disolusi (L)

$$= 1,94 \times 0,9$$

$$= 1,75 \text{ mg}$$

Koreksi = $\frac{\text{volume sampling (mL)}}{\text{medium disolusi (mL)}} \times \text{jumlah sampel menit sebelumnya (mg)}$

$$= \frac{5}{900} \times 0$$

$$= 0,00$$

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

$$= 0,00 + 0,00$$

$$= 0,00$$

Jumlah obat terdissolusi total = jumlah obat yang terdissolusi (mg) + total koreksi

$$\text{(mg)} \qquad \qquad \qquad = 1,75 + 0,00$$

$$= 1,75$$

Persen disolusi = $\frac{\text{Jumlah obat yang terdissolusi total}}{\text{kandungan glibenklamid}} \times 100\%$

$$= \frac{1,75}{5,01} \times 100\% = 34,93\%$$

Lampiran 9. Hasil Perhitungan Q₄₅ (%)

Replikasi	Q ₄₅ (%)				
	ODA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	95,13	95,09	86,75	84,74	92,1
2	94,86	95,34	87,75	83,94	91,37
3	95,36	95,35	87,26	86,2	91,63
rata	99,14	95,57	82,78	81,35	94,56
SD	0,06	0,05	0,17	0,38	0,12

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Q45
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	90,8580
	Std. Deviation	4,32251
Most Extreme Differences	Absolute	,223
	Positive	,164
	Negative	-,223
Kolmogorov-Smirnov Z		,863
Asymp. Sig. (2-tailed)		,446

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

Q45

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,872	4	10	,080

ANOVA

Q45

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	258,009	4	64,502	180,732	,000
Within Groups	3,569	10	,357		
Total	261,577	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Q45

LSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-,14333	,48778	,775	-1,2302	,9435
	3	7,86333*	,48778	,000	6,7765	8,9502
	4	10,15667*	,48778	,000	9,0698	11,2435
	5	3,41667*	,48778	,000	2,3298	4,5035
2	1	,14333	,48778	,775	-,9435	1,2302
	3	8,00667*	,48778	,000	6,9198	9,0935
	4	10,30000*	,48778	,000	9,2132	11,3868
	5	3,56000*	,48778	,000	2,4732	4,6468
3	1	-7,86333*	,48778	,000	-8,9502	-6,7765
	2	-8,00667*	,48778	,000	-9,0935	-6,9198
	4	2,29333*	,48778	,001	1,2065	3,3802
	5	-4,44667*	,48778	,000	-5,5335	-3,3598
4	1	-10,15667*	,48778	,000	-11,2435	-9,0698
	2	-10,30000*	,48778	,000	-11,3868	-9,2132
	3	-2,29333*	,48778	,001	-3,3802	-1,2065
	5	-6,74000*	,48778	,000	-7,8268	-5,6532
5	1	-3,41667*	,48778	,000	-4,5035	-2,3298
	2	-3,56000*	,48778	,000	-4,6468	-2,4732
	3	4,44667*	,48778	,000	3,3598	5,5335
	4	6,74000*	,48778	,000	5,6532	7,8268

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

Lampiran 10. Hasil Perhitungan DE₄₅ (%)

Replikasi	DE ₄₅ (%)				
	ODA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	113,0034	111,1496	101,5201	99,92529	109,0722
2	111,9104	111,4727	102,4488	95,97648	109,7247
3	112,1926	111,966	102,7979	99,00821	109,912
Rata ²	37,45627	37,17646939	34,08520427	32,7677764	36,52321
SD	0,567398	0,411170683	0,660458002	2,06662072	0,44085

Contoh perhitunga DE₄₅ (%)

Obat Dagang A (ODA) Replikasi 1

Waktu (menit)	Kadar terdisolusi (%)	Perhitungan	AUC
5	34,79	1/2 x (5-0) x (34,79 + 0)	86,97
10	40,20	1/2 x (10 - 5) x (40,20 + 34,79)	200,98
15	46,13	1/2 x (15 - 10) x (46,13 + 40,20)	345,98
25	62,77	1/2 x (25 - 15) x (62,77+ 46,13)	784,6609
35	87,20	1/2 x (35 - 25) x (87,20 + 62,77)	1526,08
45	95,13	1/2 x (45 - 35) x (95,13 + 87,20)	2140,48

Harga DE₄₅ (%) dihitung :

$$\begin{aligned}
 DE_{45} (\%) &= \frac{AUC \text{ total}}{45 \times 100} \times 100 \% \\
 &= \frac{5085,15}{4500} \\
 &= 113\%
 \end{aligned}$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE45
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	106,8007
	Std. Deviation	5,81044
Most Extreme Differences	Absolute	,252
	Positive	,155
	Negative	-,252
Kolmogorov-Smirnov Z		,976
Asymp. Sig. (2-tailed)		,297

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Test of Homogeneity of Variances

DE45

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,844	4	10	,020

ANOVA

DE45

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	461,884	4	115,471	107,183	,000
Within Groups	10,773	10	1,077		
Total	472,657	14			

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	PRODUK	N	Mean Rank
DE45	1	3	13,67
	2	3	11,33
	3	3	5,00
	4	3	2,00
	5	3	8,00
	Total	15	

Test Statistics^{a,b}

	DE45
Chi-Square	13,233
df	4
Asymp. Sig.	,010

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:
PRODUK

Mann Whitney Test

ODA-OGB

Test Statistics^a

	DE45
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	7,000
Z	-1,528
Asymp. Sig. (2-tailed)	,127
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,200 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-OGC**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-ODD**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODA-ODE**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-OGC**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-ODD**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGB-ODE**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGC-ODD**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

OGC-ODE**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

ODD-ODE**Test Statistics^a**

	DE45
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	6,000
Z	-1,964
Asymp. Sig. (2-tailed)	,050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,100 ^b

a. Grouping Variable: PRODUK

b. Not corrected for ties.

Lampiran 11. Hasil perhitungan F2

No	Produk Obat	Similarity factor F2
1	ODA -OGB	90,8537153
2	ODA-OGC	57,04735932
3	ODA-ODD	50,72538061
4	ODA-ODE	82,34430846
5	OGB-OGC	59,39744451
6	OGC-ODD	76,36203364
7	OGB-ODD	52,62745582
8	OGB-ODE	81,87921565
9	OGC-ODE	60,70576766
10	ODD-ODE	53,82512715

Produk Uji :

1. Produk Obat Dagang A (ODA)
2. Produk Obat Generik B (OGB)
3. Produk Obat Generik C (OGC)
4. Produk Obat Dagang D (ODD)
5. Produk Obat Dagang E (ODE)

Contoh perhitungan nilai F_2 :

Produk uji ODA-ODB:

Waktu	ODA	OGB	A-B	$ A-B /2$
5	34,54	34,13	-0,41	0,171278
10	39,70	38,62	1,08	1,16279
15	46,21	45,79	-0,42	0,178197
25	61,20	58,95	2,25	5,041841
35	86,86	86,67	0,19	0,035545
45	95,12	95,26	-0,14	0,020059
Jumlah	363,62		2,53	6,609711

$$\begin{aligned}
F_2 &= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{\frac{1 + \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2}{n}}} \right] \\
&= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{6,60}{6}}} \right] \\
&= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + 1,1}} \right] \\
&= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{2,1}} \right] \\
&= 50 \log \left[\frac{100}{1,44} \right] \\
&= 50 \log [69,44] \\
&= 50 \cdot 1,841609712 \\
&= 92,0804856
\end{aligned}$$

Lampiran 12. Penentuan kurva baku glibenklamid

Cara pembuatan seri konsentrasi glibenklamid

Pembuatan larutan baku 100 ppm :

10 mg dilarutkan 100 ml asam klorida-metanol 0,1 N

Dibuat seri pengenceran :

- a. Konsentrasi 3 ppm sebanyak 10 ml

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$V_1 \cdot 100 \text{ ppm} = 10 \text{ ml} \cdot 3 \text{ ppm}$$

$$= 0,3 \text{ ml}$$

- b. Konsentrasi 4 ppm sebanyak 10 ml

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot 100 \text{ ppm} &= 10 \text{ ml} \cdot 4 \text{ ppm} \\ &= 0,4 \text{ ml} \end{aligned}$$

c. Konsentrasi 5 ppm sebanyak 10 ml

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot 100 \text{ ppm} &= 10 \text{ ml} \cdot 5 \text{ ppm} \\ &= 0,5 \text{ ml} \end{aligned}$$

d. Konsentrasi 6 ppm sebanyak 10 ml

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot 100 \text{ ppm} &= 10 \text{ ml} \cdot 6 \text{ ppm} \\ &= 0,6 \text{ ml} \end{aligned}$$

e. Konsentrasi 7 ppm sebanyak 10 ml

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot 100 \text{ ppm} &= 10 \text{ ml} \cdot 7 \text{ ppm} \\ &= 0,7 \text{ ml} \end{aligned}$$

f. Konsentrasi 8 ppm sebanyak 10 ml

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot 100 \text{ ppm} &= 10 \text{ ml} \cdot 8 \text{ ppm} \\ &= 0,8 \text{ ml} \end{aligned}$$

g. Konsentrasi 9 ppm sebanyak 10 ml

$$V_1 \cdot N_1 = V_2 \cdot N_2$$

$$\begin{aligned} V_1 \cdot 100 \text{ ppm} &= 10 \text{ ml} \cdot 9 \text{ ppm} \\ &= 0,9 \text{ ml} \end{aligned}$$

Konsentrasi	Absorbansi
-------------	------------

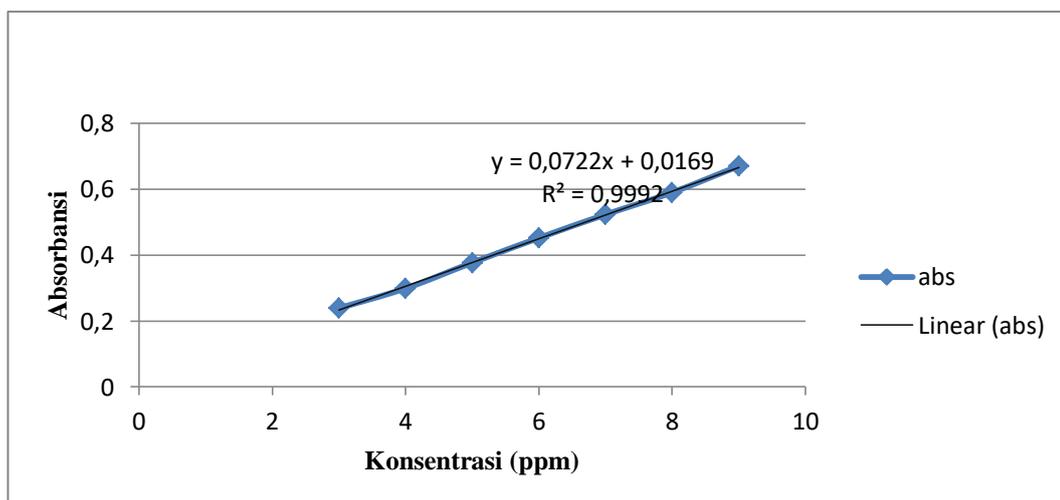
(ppm)	
3	0,239
4	0,299
5	0,377
6	0,452
7	0,523
8	0,59
9	0,67

$$a = 0,0169$$

$$b = 0,0722$$

$$r = 0,9992$$

Persamaan regresi linier $Y = 0,0169 + 0,0722x$



Lampiran 13. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Serapan (y)	\hat{Y}	$y-\hat{y}$	$ y-\hat{y} ^2$
3	0,239	0,2335	0,0055	3,025E-05
4	0,299	0,3057	-0,0067	4,489E-05
5	0,377	0,3779	-0,0009	8,1E-07
6	0,452	0,4501	0,0019	361E-06
7	0,523	0,5223	0,0007	4,9E-07
8	0,59	0,5945	-0,0045	2,025E-05
9	0,67	0,6667	0,0033	1,089E-05
JUMLAH				0,00011119

Nilai \hat{y} diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan $\hat{y} = 0,0169 + 0,0722$ dengan x adalah konsentrasi dan y adalah serapan.

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\sum |y-\hat{y}|^2}{N-2}}$$

$S_{x/y}$ = simpangan baku residual

N = jumlah data

$\sum |y-\hat{y}|^2$ = jumlah kuadrat total residual

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,00011119}{7-2}} = 0,000022$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$$

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,000022}{0,0722}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,000022}{0,0722}$$

$$\text{LOD} = 0,001005 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{LOQ} = 0,003047 \mu\text{g/ml}$$

$$y = (0,001005 \times 0,0722) + 0,0169$$

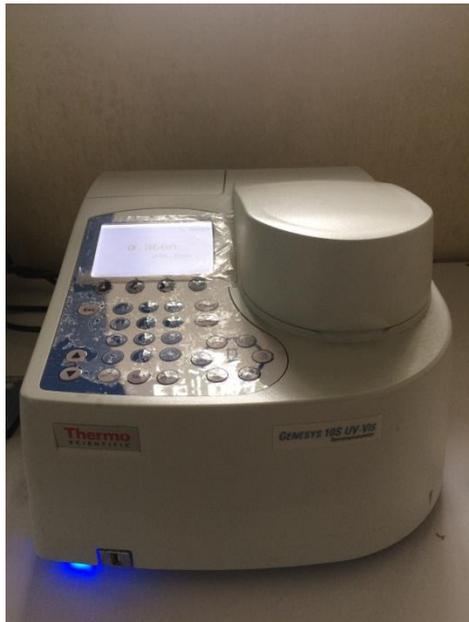
$$y = (0,003047 \times 0,0722) + 0,0169$$

$$\text{Serapan LOD} = 0,01697$$

$$\text{Serapan LOQ} = 0,01711$$

Lampiran 14. Foto Alat

Spektrofotometer Uv



Hardness tester

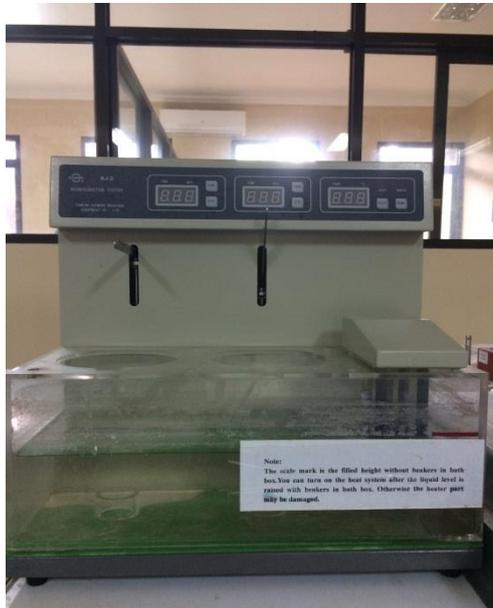


Jangka sorong

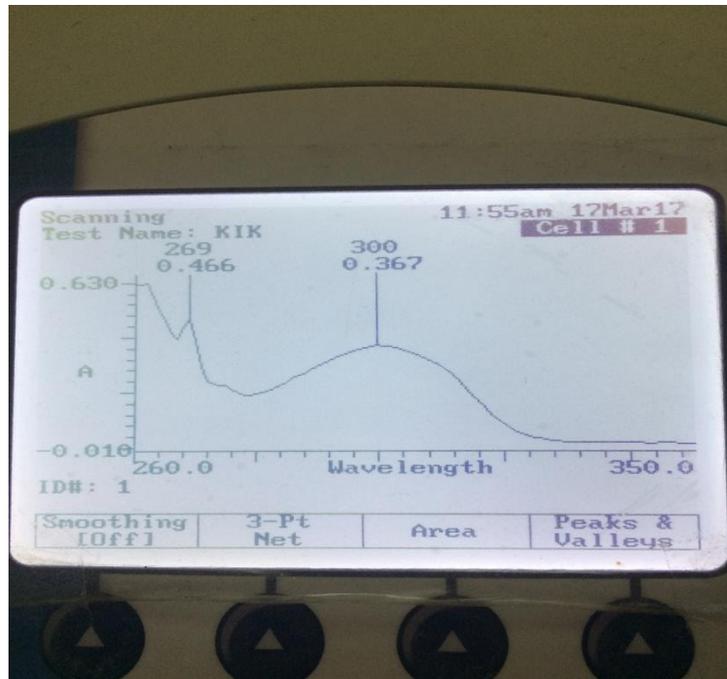


Dissolution tester

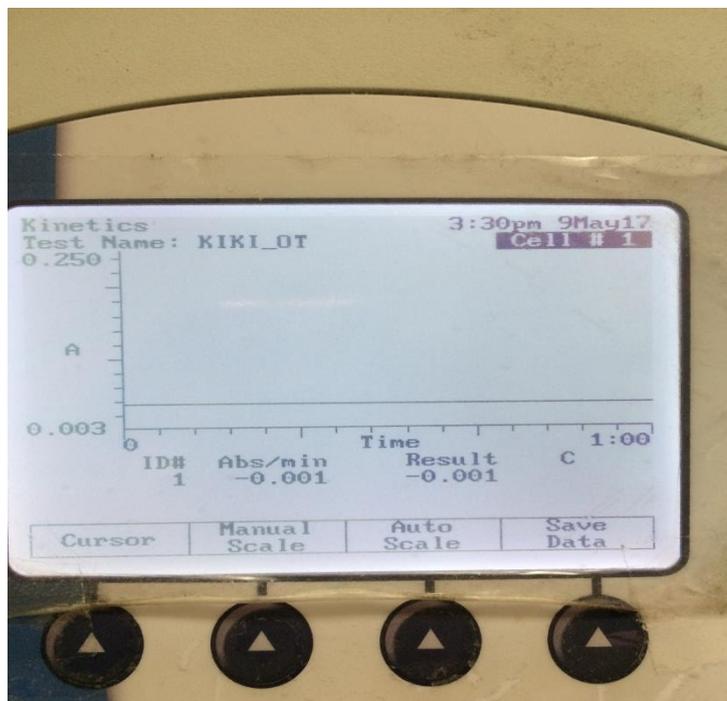


Disintegration tester**Friability tester****Neraca analitik****Sentrifugasi**

Penentuan panjang gelombang



Penentuan operating time



Lampiran 15. COA glibenklamida

Cadila Healthcare Limited291, G.I.D.C. INDUSTRIAL ESTATE ANKLESH WAR - 393002 (INDIA)
Phone : +91 - 2646 110719/110711 Fax : 91-2646 150071**Zydus
Cadila**
Healthcare Limited
(API Division)**QUALITY ASSURANCE DEPARTMENT
CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Product Name	GLIBENCLAMIDE BP		
Batch Number	GC/004/0075	Q.C.A.R. No.	QGC/0075
Batch Quantity	700 Kg	Sample Quantity	100 gm
Mfg. Date	APR 2016	Exp. Date	MAR 2021
		Release Date	05.05.2016
Storage	Store in tightly closed container at 25°C ± 2°C		

TEST	SPECIFICATIONS	OBSERVATIONS
Description	A white or almost white crystalline powder,	White or crystalline powder
Solubility	Practically insoluble in water, sparingly soluble in methylene chloride, slightly soluble in alcohol and in methanol, practically insoluble in ether. It dissolve in dilute solution of alkali hydroxides.	Complies
Identification	Test A, B, C, D and E	Complies
Appearance of solution	1% w/v solution in alcohol is clear and colourless	Complies
Heavy metas	Not more than 20 ppm	Less than 20 ppm
Related substances by TLC	1) Impurity A : Not more than 0.40% 2) Secondary impurities : Not more than 0.20%	Less than 0.40% Less than 0.20%
Loss on drying	Not more than 1.0 % w/w	0.27 % w/w
Sulphated ash	Not more than 0.10 % w/w	0.046% w/w
Assay on dried basis	Not more than 99.0 % w/w and not more than 101.0 % w/w	99.41% w/w
Residual solvents by HSGC	Methanol : Not more than 3000ppm Acetone : Not more than 5000ppm 2-Butanone : Not more than 2000ppm Dichloromethane : Not more than 600ppm	193ppm 7.75 ppm Not Detected 0.67 % w/w
Particle size	95 % less than 10 micron	Complies
Report :	Product complies with the above said specification	
Prepared by	Approved by	

Corporate Office : 'Zydus Tower', Satellite Cross Roads Ahmedabad 380 015, Gujarat (INDIA)
Phone : +91-79-6868100 (20 Lines). Fax : +91-79-6862365/66 Website : www.zyduscadila.com

PT. TRIANAMA BERSAMA