

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



**Oleh:**

**Yulian Chrisna Dyaswara  
19133745A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2017**

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

*SKRIPSI*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)*

*Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*

**Oleh :**

**Yulian Chrisna Dyaswara  
19133745A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2017**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

berjudul:

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

Oleh:

**Yulian Chrisna Dyaswara  
19133745A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 3 Januari 2018

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi



Dekan,

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

Pembimbing Utama

Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping

Siti Aisyah, M.Sc., Apt

Penguji :

1. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt.
2. Dr. Supriyadi, M.Si.
3. Anita Nilawati, M.Farm., Apt.
4. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.

1.....

2.....

3.....

4.....

## PERSEMBAHAN

***“Serahkanlah segala kekuatiranmu kepada-Nya, sebab Ia yang memelihara kamu.”***

### **1 Petrus 5 : 7**

Skripsi ini saya persembahkan kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus yang selalu menyertai dalam setiap langkah di hidup saya;
2. Mama dan Papa yang tak pernah lelah mendoakan, mendukung, dan memberi nasihat;
3. Adik saya Rama dan Andin;
4. Yang terkasih Embul;
5. Sahabatku Dila, Bagas, Shally, Rio, Vita, Rosa, dan Devina, yang bersatu di grup “Entut”;
6. Sahabatku Otniel Aji Yogatama yang dengan sabar menemani semasa praktikum;
7. Sahabatku Tabita, Dewuk, Tita, Chintya, Rini, Anggun yang selalu mensupport saya dari jauh;
8. Teman-teman Teori 1 Angkatan 2013/2014 dan FSTOA Angkatan 2016/2017;
9. Almamater, bangsa dan negara Indonesia.

## **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 atau skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 3 Januari 2018



Yulian Chrisna Dyaswara

## **KATA PENGANTAR**

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

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

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

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

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

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

Surakarta, 3 Januari 2018

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xii
INTISARI.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
A. Obat Generik dan Obat Bermerek .....	5
1. Pengertian obat.....	5
2. Pengertian obat generik dan obat inovator.....	5
3. Alasan obat generik lebih murah.....	6
B. Tablet.....	6
1. Pengertian tablet .....	6
2. Bahan tambahan tablet .....	7
2.1 Bahan pengisi ( <i>dilluents/fillers</i> ).....	7
2.2 Bahan pengikat .....	7
2.3 Bahan penghancur.....	7
2.4 Bahan pelicin .....	7
3. Pemeriksaan mutu fisik tablet.....	8
3.1 Keseragaman sediaan.....	8
3.2 Kekerasan tablet.....	9
3.3 Kerapuhan tablet.....	9
3.4 Waktu hancur tablet.....	10
C. Bioavailabilitas .....	10
1. Pengertian bioavailabilitas .....	10
2. Kegunaan studi bioavailabilitas .....	11
3. Pengertian bioekuivalensi .....	11
D. Ketersediaan Farmasetik.....	12
E. Uji Disolusi .....	13
1. Pengertian disolusi .....	13
2. Pengertian laju disolusi .....	14
3. Faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif .....	15
3.1.Sifat fisika kimia obat .....	15
3.2.Faktor formulasi .....	15



3.3.Faktor alat dan kondisi lingkungan .....	15
3.4.Faktor temperatur, viskositas, dan komposisi medium .....	16
4. Metode uji disolusi .....	16
4.1.Metode basket .....	16
4.2.Metode dayung .....	16
5. Kegunaan uji disolusi .....	17
6. Persyaratan uji disolusi .....	18
6.1.Disolusi sangat cepat.....	18
6.2.Disolusi cepat.....	18
7. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi .....	19
8. Metode pengungkapan hasil uji disolusi .....	19
8.1.Jumlah zat aktif .....	19
8.2.Konsentrasi.....	20
8.3. <i>Dissolution efficiency</i> (DE).....	20
9. Parameter uji disolusi.....	20
F. Produk Obat.....	21
1. Produk obat uji.....	21
2. Produk obat pembanding.....	21
G. Uraian Zat Aktif.....	22
H. Landasan Teori .....	22
I. Hipotesis .....	24
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
A. Populasi dan Sampel .....	25
1. Populasi .....	25
2. Sampel .....	25
B. Variabel Penelitian .....	25
1. Identifikasi variabel utama .....	25
2. Klasifikasi variabel utama .....	25
3. Definisi operasional variabel utama .....	26
C. Bahan dan Alat .....	26
1. Bahan .....	26
2. Alat .....	27
D. Jalannya Penelitian .....	27
1. Pemilihan dan pengambilan sampel.....	27
2. Uji mutu fisik tablet .....	27
2.1. Uji keseragaman ukuran.....	27
2.2. Uji keseragaman bobot.....	27
2.3. Uji kekerasan tablet.....	27
2.4. Uji waktu hancur.....	28
3. Penetapan kadar tablet ofloksasin .....	28
3.1. Pembuatan larutan baku .....	28
3.2. Penentuan <i>operating time</i> .....	28
3.3. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.....	28
3.4. Penentuan kurva baku .....	28
3.5. Penentuan kadar .....	28
3.6. Validasi metode.....	29

4. Uji disolusi.....	29
4.1.Pembuatan medium disolusi HCl pH 1,2.....	29
4.2.Uji disolusi .....	29
E. Analisis Hasil .....	30
1. Pendekatan teoretis.....	30
2. Secara statistik.....	30
F. Skema Penelitian .....	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	31
A. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet .....	31
1. Keseragaman ukuran tablet .....	31
2. Keseragaman bobot .....	32
3. Kekerasan tablet .....	32
4. Waktu hancur tablet.....	33
B. Penetapan Kadar Tablet Ofloksasin.....	34
1. Penentuan panjang gelombang maksimum .....	34
2. Penentuan <i>operating time</i> .....	34
3. Penentuan kurva baku ofloksasin dan validasi metode .....	35
4. Penetapan kadar ofloksasin .....	36
C. Uji Disolusi .....	37
1. Parameter $Q_{30}$ .....	38
2. Parameter $DE_{30}$ .....	39
3. Parameter <i>Difference Factor</i> ( $F_1$ ) dan <i>Similary Factor</i> ( $F_2$ ) .....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	42
A. Kesimpulan .....	42
B. Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA .....	43
LAMPIRAN.....	46

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Fase melarut tablet.....	12
2. Bagian proses disolusi hingga terjadi respons klinis.....	13
3. Berbagai macam alat metode disolusi .....	17
4. Struktur ofloksasin .....	22
5. Skema uji mutu fisik dan disolusi terbanding tablet ofloksasin.....	30
6. Grafik linearitas kurva baku ofloksasin dengan pelarut HCl pH 1,2 .....	35
7. Grafik linearitas kurva baku ofloksasin dengan pelarut NaOH .....	36
8. Grafik % pelepasan tablet ofloksasin terhadap waktu.....	38

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet .....	9
2. Penerimaan hasil uji disolusi .....	19
3. Hasil uji mutu fisik tablet ofloksasin .....	31
4. Hasil perhitungan LOD dan LOQ .....	36
5. Hasil penetapan kadar tablet ofloksasin pada pelarut NaOH.....	37
6. Hasil $Q_{30}$ kelima merek tablet ofloksasin .....	39
7. Hasil uji $DE_{30}$ tablet ofloksasin.....	40
8. Hasil uji $F_1$ dan $F_2$ tablet ofloksasin.....	40

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil pemeriksaan keseragaman ukuran tablet ofloksasin.....	47
2. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet ofloksasin.....	48
3. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet .....	56
4. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet .....	63
5. Kurva baku ofloksasin .....	70
6. Penentuan LOD dan LOQ.....	71
7. Hasil penetapan kadar tablet ofloksasin.....	72
8. Hasil pemeriksaan % kadar terdissolusi tablet ofloksasin.....	74
9. Hasil uji $Q_{30}$ tablet ofloksasin .....	77
10. Hasil uji $DE_{30}$ tablet ofloksasin.....	80
11. Hasil perhitungan $F_1$ dan $F_2$ tablet ofloksasin.....	83
12. Gambar panjang gelombang maksimum dan <i>operating time</i> .....	85

## INTISARI

**DYASWARA, Y.C., 2017, UJI MUTU FISIK TABLET DAN DISOLUSI TERBANDING TABLET OFLOKSASIN GENERIK DENGAN INOVATOR. SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Uji disolusi terbanding adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator. Uji tersebut penting untuk mengetahui atau memberikan informasi kesetaraan profil disolusi antara obat inovator dan uji. Badan POM mempersyaratkan uji disolusi terbanding berdasarkan BCS (*Biopharmaceutic Classification System*). Obat yang wajib dilakukan uji disolusi terbanding adalah ofloksasin. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kemiripan profil disolusi dan mutu fisik tablet ofloksasin generik dengan inovator.

Uji disolusi tablet ofloksasin menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung), kecepatan rotasi 50 rpm dalam 900 ml medium disolusi HCl pH 1,2. Penentuan kadar disolusi menggunakan alat spektrofotometer *UV-Visible* pada panjang gelombang 294 nm. Produk uji menggunakan lima produk tablet ofloksasin 200 mg yang beredar di pasaran, yaitu 1 produk inovator A, 2 produk bermerek B dan C, dan 2 produk generik D dan E.

Hasil penelitian uji mutu fisik kelima produk memenuhi persyaratan dan ketentuan tablet yang baik. Profil disolusi produk uji menunjukkan kemiripan profil disolusi dari produk inovator, dilihat dari parameter  $F_1$  kurang dari 15% dan parameter  $F_2$  diatas 50%. Produk uji dan inovator memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi III dan *United States Pharmacopeia* edisi 32.

---

Kata kunci : ofloksasin, uji mutu fisik, uji disolusi terbanding

## ABSTRACT

**DYASWARA, Y.C., 2017, PHYSICAL QUALITY TABLET TEST AND COMPARATIVE DISSOLUTION TEST OF OFLOXACIN GENERIC TABLET WITH INNOVATOR TABLET. THESIS. FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.**

Comparative dissolution test is dissolution test performed to show the similarity of dissolution profiles between test drugs and innovator drugs. The test is important to know or provide information on the dissolution profile equality between the innovator and the test drugs. BPOM requires comparative dissolution test based on Biopharmaceutic Classification System (BCS). Drugs that must be tested with comparative dissolution is ofloxacin. The purpose of this research is to know the similarity of dissolution profile and physical quality of generic ofloxacin tablet with innovator.

Dissolution test of ofloxacin tablet using dissolution tool type 2 (paddle), rotation speed 50 rpm in 900 mL dissolution HCl pH 1,2 medium. Determination of dissolution rate using UV-Visible spectrophotometer at 294 nm wavelength. The test product used five ofloxacin 200 mg tablets on the market, ie 1 A innovator branded, 2 B and C branded, and 2 D and E generic product.

The results of physical quality test of five products meet the requirements and provisions of good tablets. The dissolution profile of the test product shows the similarity of the dissolution profile of the innovator product, seen from the F1 parameter less than 15% and the F2 parameter above 50%. Test products and innovators fulfill the requirements of Pharmacope Indonesia edition III and United States Phamacopeia edition 32

---

Keywords : ofloxacin, physical quality test, comparative dissolution test

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Ofloksasin adalah obat bakterisidal golongan fluorokuinolon generasi kedua, mempunyai spektrum luas yang aktif terhadap sebagian besar bakteri gram negatif maupun gram positif. Ofloksasin memiliki rumus molekul  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  dengan nama kimia 9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-okso-7H-pirido [1,2,3-de] [1,4] benzoksazin-6-asam karboksilat (Kawahara 1998; Nelson 2007).

Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), ofloksasin termasuk ke dalam obat BCS kelas 1. Obat BCS kelas 1 memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan tinggi. Senyawa obat ini diserap dengan baik dan tingkat penyerapan senyawa obat lebih tinggi dari ekskresi (Ditjen POM 1995).

Obat di masa sekarang sangat dibutuhkan karena obat adalah suatu bahan atau paduan bahan-bahan yang dimaksudkan untuk digunakan dalam menetapkan diagnosis, mencegah, mengurangi, menghilangkan, menyembuhkan penyakit atau gejala penyakit, luka atau kelainan badaniah dan rohaniah pada manusia atau hewan dan untuk memperelok atau memperindah badan atau bagian badan manusia (Joenoos 2001). Obat mempunyai peranan penting dalam pelayanan kesehatan di masyarakat. Penanganan dan pencegahan penyakit tidak dapat dilepaskan dari tindakan terapi dengan obat atau farmakoterapi (Anonim 2008).

Obat secara umum dibagi menjadi dua, yaitu obat inovator atau paten dan obat generik. Obat paten atau inovator adalah obat yang baru ditemukan berdasarkan riset dan memiliki masa paten tergantung dari jenis obatnya yang menurut UU No. 14 Tahun 2001 masa berlaku paten di Indonesia adalah 20 tahun (pasal 8 ayat 1) dan bisa juga 10 tahun (pasal 9). Pabrik farmasi lain boleh meniru, memproduksi, dan memasarkan obat paten setelah masa patennya habis. Obat tiruan itu disebut obat generik atau obat *copy* dari obat paten yang habis masa patennya (Idris 2010). Berdasarkan Permenkes No. 085/MenKes/Per/I/1989, obat



generik adalah obat dengan nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia untuk zat berkhasiat yang dikandungnya (Ditjen POM. 1989).

Obat sering dipandang sebagai produk yang mahal dan harganya terus naik karena obat tidak bisa dilepaskan dari aspek komersial untuk mendapatkan laba sehingga produsen obat beralasan bahwa harga obat mahal dikarenakan mahal biaya penelitian atau penemuan dan promosi. Masyarakat juga berasumsi bahwa obat yang baik adalah obat yang mahal. Harga obat yang mahal mengharuskan pemerintah membuat kebijakan mengenai Obat Esensial Nasional, yaitu memberikan pemilihan obat yang bermutu, aman dan relatif murah. Obat-obat terpilih tersebut kemudian disusun dalam Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN). Unit kesehatan pemerintah diharuskan untuk menggunakan Obat Esensial Nasional, dengan mengedepankan penggunaan obat generik (Widodo 2004). Obat generik merupakan salah satu alternatif pilihan bagi masyarakat karena harganya lebih murah dibandingkan harga obat dengan nama dagang dan paten. Hal ini disebabkan karena adanya penekanan pada biaya produksi dan promosi. Persaingan harga diikuti pengendalian mutu yang bersaing ketat akan mengarah pada tersedianya obat generik bermutu tinggi dan dengan harga yang terjangkau (Permenkes RI 1989).

Obat generik berharga lebih murah sehingga terkadang masyarakat berasumsi bahwa mutu obat generik kurang baik jika dibandingkan dengan obat merek dagang. Harga obat yang murah dan terjangkau harus diikuti dengan mutu obat yang baik pula (Shargel 1999; Widjajarta 2014). Mutu obat generik sebenarnya tidak perlu diragukan mengingat bahwa produk obat generik tetap memiliki mutu, efikasi dan keamanan obat yang sama bagusnya dengan obat bermerek dagang maupun inovator karena sebelum dipasarkan obat generik akan melalui berbagai uji, seperti uji BA (bioavailabilitas) dan uji BE (bioekivalensi). Uji BA dan BE ini memang dilakukan untuk membuktikan bahwa mutu suatu obat generik sama dengan obat bermerek dagang dan obat inovator. Isi kandungan obat generik dengan obat bermerek dagang sama saja hanya kemasannya saja yang berbeda sementara khasiat dan efek sampingnya tidak berbeda. Masyarakat agar mengerti

bahwa obat generik memiliki khasiat sama diperlukan informasi tentang mutu obat tersebut yang dilakukan secara ilmiah (Idris dan Widjajarta 2007; Anwar 2010).

Informasi mengenai mutu obat generik didapatkan dengan uji mutu fisik tablet dan uji ekivalensi *in vitro* yang dilakukan dengan uji disolusi terbanding. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang penting sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaanya. Uji disolusi bertujuan untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi penting sebagai petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat, kontrol kualitas selama proses produksi, memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar *batch*, dan regulasi pemasaran produk obat (Allen *et al.*, 2005). Obat yang dilakukan uji ekivalensi secara *in vitro* didasarkan pada *Biopharmaceutic classification system* (BCS) dari zat aktif obat (BPOM 2004). Parameter ekivalensi *in vitro* adalah  $F_2$  yaitu kemiripan faktor disolusi dan  $F_1$  atau faktor perbedaan. Obat yang profil disolusinya memenuhi persyaratan parameter ekivalensi *in vitro* akan memberikan khasiat secara *in vivo* (Syukri 2012).

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang maka didapatkan rumusan masalah, sebagai berikut:

1. Bagaimana mutu fisik dari tablet ofloksasin generik, paten atau merek dagang, dan inovator?
2. Apakah tablet ofloksasin generik, paten atau merek dagang, dan inovator memiliki persamaan profil disolusi?

## **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui mutu fisik dari tablet ofloksasin generik, paten atau merek dagang, dan inovator.
2. Membandingkan profil disolusi tablet ofloksasin generik, paten atau merek dagang, dan inovator.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai tambahan informasi bersifat ilmiah kepada masyarakat bahwa obat generik memiliki kualitas yang tidak kalah dengan obat bermerek inovator atau paten dan meningkatkan taraf kepercayaan masyarakat terhadap obat generik. Serta membantu meningkatkan pelayanan kesehatan yang merata untuk masyarakat menengah ke bawah.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Obat Generik dan Obat Bermerek**

##### **1. Pengertian obat**

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

##### **2. Pengertian obat generik dan obat inovator**

Obat generik adalah suatu obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names* (INN) yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia untuk zat berkhasiat yang dikandungnya (Permenkes 2010). Nama obat generik adalah nama yang telah ditetapkan di Farmakope Indonesia dan INN untuk zat berkhasiat yang dikandungnya (Permenkes 2010). Obat inovator atau bermerek dagang adalah nama sediaan obat yang diberikan oleh perusahaan farmasi atau pabrik obat yang bersangkutan dan terdaftar di Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Republik Indonesia yang disebut merek terdaftar (Permenkes 2010).

Obat inovator atau bermerek dagang adalah obat milik suatu perusahaan dengan nama khas yang dilindungi hukum, yaitu merek terdaftar atau *proprietary name*. Obat inovator dan merek dagang dengan beraneka-ragam nama yang setiap tahun dikeluarkan oleh farmasi industri telah mendorong *World Health Organization* (WHO) untuk menyusun Daftar Obat dengan nama - nama resmi. *Official* atau *generic name* (nama generik) ini dapat digunakan di semua negara tanpa melanggar hak paten obat bersangkutan (Tan 2002)

Perbedaan obat generik dengan obat inovator atau bermerek dagang adalah pada namanya. Obat generik menggunakan nama sesuai dengan zat berkhasiat yang dikandungnya, tidak dipromosikan, dan kemasan sederhana. Obat inovator atau

bermerek dagang menggunakan nama dagang sesuai kehendak pabrik yang memproduksinya.

### **3. Alasan obat generik lebih murah**

Obat generik lebih murah dibandingkan dengan obat bermerek dagang dikarenakan berbagai alasan, antara lain: obat generik dalam penentuan harga sudah diatur oleh pemerintah dan dilakukan subsidi yang bertujuan agar kalangan masyarakat ekonomi menengah ke bawah mampu mendapatkan produk obat tersebut sehingga pabrik tidak dapat menentukan harga jual dari produknya, dengan tidak dibutuhkannya biaya riset penelitian untuk zat aktif dan diproduksi dalam jumlah besar maka biaya produksi menjadi lebih murah, dan dengan tidak dilakukannya publikasi atau promosi dan bentuk kemasan yang lebih sederhana mengakibatkan biaya semakin bisa ditekan lebih murah (Yumni 2012)

Obat generik perlu diketahui oleh masyarakat sehingga diperlukan informasi tentang mutu obat tersebut, karena harga yang lebih murah banyak yang mengira bahwa mutu obat generik kurang baik jika dibandingkan dengan obat merek dagang. Penggunaan obat generik sebenarnya ditujukan untuk meringankan beban masyarakat khususnya masyarakat menengah ke bawah mengingat harga yang lebih murah, sehingga efisiensi dan pemerataan layanan kesehatan masyarakat meningkat. Masyarakat juga mendapatkan obat yang bermutu, aman dan efektif dengan harga yang terjangkau (Idris dan Widjajarta 2007). Menurut PERMENKES tahun 2010 mewajibkan fasilitas pelayanan kesehatan menggunakan obat generik, seharusnya hal ini bisa menjadikan obat generik sebagai pilihan utama sebagai upaya mendukung salah satu program pemerintah yang membantu masyarakat menengah ke bawah untuk mendapatkan kesejahteraan kesehatan.

## **B. Tablet**

### **1. Pengertian tablet**

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya, dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode

pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian obat-obat secara oral dan kebanyakan dari tablet ini dibuat dengan penambahan zat warna atau zat pemberi rasa (Ansel 1989).

## 2. Bahan tambahan tablet

Bahan tambahan atau eksipien merupakan bahan selain zat aktif yang ditambahkan dalam formulasi suatu sediaan untuk berbagai tujuan atau fungsi. Bahan tambahan bukan merupakan bahan aktif, namun secara langsung atau tidak langsung akan berpengaruh pada kualitas/mutu tablet yang dihasilkan. Beberapa kriteria umum yang esensial untuk eksipien yaitu: netral secara fisiologis, stabil secara fisika dan kimia, memenuhi peraturan perundangan, tidak mempengaruhi bioavailabilitas obat, bebas dari mikroba patogen dan tersedia dalam jumlah yang cukup dan murah.

Bahan tambahan terdiri dari:

**2.1 Bahan pengisi (*diluents/fillers*).** Bahan pengisi berfungsi untuk mendapatkan suatu ukuran atau bobot yang sesuai sehingga layak untuk dikempa menjadi tablet. Contoh dari bahan pengisi adalah laktosa, sukrosa, dekstrosa, manitol, kalsium sulfat, kalsium fosfat, kalsium karbonat, dan amilum;

**2.2 Bahan pengikat.** Bahan pengikat berfungsi memberi daya adhesi pada massa serbuk pada granulasi dan kempa langsung serta untuk menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Contoh dari bahan pengikat adalah selulosa, mikrokristalin selulosa (Avicel), polimer (CMC Na, HPC, dan HPMC), PVP, gelatin, gom alam, tragakan, guar, pektin, amilum, PEG, Na alginat, magnesium dan aluminium silikat;

**2.3 Bahan penghancur.** Bahan penghancur akan membantu hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel-partikel penyusun, ketika tablet kontak dengan cairan lambung sehingga akan meningkatkan disolusi tablet. Contoh dari bahan penghancur adalah amilum, Avicel (Mikrokristalin selulosa), solka floc, asam alginat, Explotab (sodium starch glicolate), gom guar, Policlar AT (Crosslinked PVP), Amberlite IPR 88, Metilselulosa, CMC, HPMC;

**2.4 Bahan pelicin.** Bahan pelicin yang berfungsi sebagai pelumasan adalah bahan yang mengurangi friksi antara permukaan dinding/tepi tablet dengan dinding *die*

selama kompresi dan ejsi, glidant ditambahkan dalam formulasi untuk menaikkan/meningkatkan fluiditas massa yang akan dikempa, sehingga massa tersebut dapat mengisi *die* dalam jumlah yang seragam. Amilum adalah glidant yang paling populer karena dapat berfungsi sebagai glidant dan sebagai disintegan dengan konsentrasi sampai 10%. Talk lebih baik sebagai glidant dibandingkan amilum, tetapi dapat menurunkan disintegrasi dan disolusi tablet, *antiadherent* adalah bahan yang dapat mencegah melekatnya (*sticking*) permukaan tablet pada *punch* atas dan *punch* bawah. Talk, magnesium stearat dan amilum jagung merupakan material yang memiliki sifat *antiadherent* sangat baik (Firdaus 2012).

### 3. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

**3.1 Keseragaman sediaan.** Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan dua metode yaitu yang pertama adalah keragaman bobot dilakukan terhadap tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau lebih atau merupakan 50% atau lebih dari bobot satuan sediaan, kedua adalah keseragaman kandungan dilakukan terhadap tablet yang mengandung zat aktif kurang dari 50 mg atau kurang dari 50% dari bobot satuan sediaan (Ditjen POM 1995).

Faktor-faktor yang dapat menimbulkan masalah keseragaman isi tablet yaitu tidak seragamnya distribusi bahan obat pada pencampuran bubuk atau granulasi, pemisahan dari campuran bubuk atau selama berbagai proses pembuatan, dan penyimpangan berat tablet (Lachman *et al.* 1994).

Keseragaman ukuran tablet dapat ditetapkan menggunakan 5 atau 10 tablet (Banker & Anderson 1994). Persyaratan keseragaman ukuran tablet kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet (Anonim 1979).

Keseragaman bobot harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang secara saksama 20 tablet, dihitung rata-rata tiap tablet. Penimbangan satu persatu tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B (Anonim 1979).

**Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Anonim 1979)**

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

**3.2 Kekerasan tablet.** Kekerasan diartikan sebagai kekuatan untuk menghancurkan tablet. Kekerasan tablet ditentukan oleh besarnya tenaga yang diperlukan untuk memecah tablet. Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengangkutan. Tablet juga harus dapat bertahan terhadap perlakuan berlebihan oleh konsumen (Lachman *et al.* 1994).

Syarat kekerasan tablet adalah 4-8 kg (Parrot 1970). Tablet yang memiliki kekerasan kurang dari 4 kg masih dapat diterima tapi dengan kerapuhan yang tidak melebihi batas yang telah ditetapkan. Tablet yang kekerasannya lebih dari 10 kg masih dapat diterima asal masih memenuhi syarat waktu hancur dan disolusinya (Rhoihana 2008).

Tablet yang memiliki kekerasan kecil dapat mengakibatkan kerapuhan ketika akan dikemas dan didistribusikan ke konsumen. Tablet yang kekerasannya besar biasanya disebabkan oleh daya rekat dari bahan pengikat dan komponen formula lainnya (Ansel 1989)

**3.3 Kerapuhan tablet.** Kerapuhan ditandai sebagai massa seluruh partikel yang berjatuhan dari tablet melalui beban pengujian mekanis. Kerapuhan diberikan dalam persen yang ditarik dari massa tablet sebelum pengujian (Voigt 1994). Pengujian kerapuhan dilakukan dengan alat *friabilitor*. Batas kerapuhan tablet yang masih diterima kurang dari 0,8 %. Kerapuhan di atas 0,8 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang kuat (Lachman *et al.* 1994). Kerapuhan tablet dihitung dengan rumus:

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



Kerapuhan tablet diuji dengan 20 tablet yang sudah dibersihkan dari debu ditimbang, kemudian dimasukkan dalam alat *friability tester* dan diputar sebanyak 100 putaran dengan kecepatan 25 rpm. Tablet diambil, dibersihkan debunya kemudian ditimbang. Faktor yang mempengaruhi kerapuhan tablet adalah kandungan air (kelembaban) granul pada saat penabletan (Ansel 1989).

**3.4 Waktu hancur tablet.** Waktu hancur adalah waktu yang diperlukan tablet untuk hancur di bawah kondisi yang ditetapkan dan lewatnya seluruh partikel melalui saringan. Uji ini tidak memberi jaminan bahwa partikel-partikel itu akan melepas bahan obat dalam larutan dengan kecepatan yang seharusnya (Lachman *et al.* 1994). Alat yang digunakan adalah *disintegration tester* yang terdiri dari rak keranjang dengan 6 pipa gelas dengan ujung atasnya terbuka, diikat secara vertikal, lalu bagian bawah pipa terdapat kawat *stainless* berupa ayakan *mesh* no.10.

Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur dari tablet adalah sifat kimia dan fisis dari granulat, kekerasan dan porositasnya. Tablet diformulasi dengan bahan pengembang atau bahan penghancur yang menyebabkan tablet hancur di dalam air atau cairan lambung, dan bahan pelicin yang berlebihan akan memperlambat waktu hancur. Tablet dengan rongga-rongga yang besar akan mudah dimasuki air sehingga hancur lebih cepat dari pada tablet yang keras dengan rongga-rongga yang kecil (Soekemi *et al.* 1987).

Uji waktu hancur tidak mengatakan bahwa bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna jika sisa 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 (Anonim 1995).

## C. Bioavailabilitas

### 1. Pengertian bioavailabilitas

Bioavailabilitas suatu sediaan obat merupakan ukuran kecepatan absorpsi obat dan jumlah obat tersebut yang diabsorpsi secara utuh oleh tubuh, dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik atau merupakan ukuran kecepatan absorpsi obat dan jumlah obat tersebut yang diabsorpsi. Obat yang terabsorpsi sempurna dinyatakan memiliki bioavailabilitas yang tinggi (Ariefiani 2006).

Jumlah relatif obat yang diabsorpsi dan kecepatan obat berada dalam sirkulasi sistemik bila diketahui maka dapat diperkirakan tercapai tidaknya efek terapi yang dikehendaki menurut formulasinya, sehingga dengan demikian, bioavailabilitas dapat digunakan untuk mengetahui faktor formulasi yang dapat mempengaruhi efektivitas obat, dan dapat diketahui bagaimana daya terapeutik, aktivitas klinik serta aktivitas toksik suatu obat. Absorpsi berperan penting dalam menentukan bioavailabilitas terapeutik yang sesuai. Perjalanan obat dalam tubuh diawali dengan proses absorpsi yaitu disintegrasi, deagregasi dan disolusi. Beberapa faktor juga mempengaruhi bioavailabilitas dari suatu sediaan antara lain: faktor fisiologis seperti waktu pengosongan lambung, pergerakan usus, luas permukaan saluran cerna; faktor bentuk sediaan dan cara pemakaian seperti bentuk sediaan yang dipakai dan cara pemakaiannya; dan faktor formulasi dan fabrikasi seperti sifat fisika-kimia bahan obat dan eksipien, jumlah dan sifat eksipien, dan ukuran partikel (Shargel dan Yu 2005).

## **2. Kegunaan studi bioavailabilitas**

Efektivitas suatu obat ditentukan oleh kadar obat yang mencapai sirkulasi sistemik yang akan memberikan efek ketika sudah mencapai kadar efektif minimum. Kadar obat dengan menganggap bahwa dalam plasma berada dalam kesetimbangan dengan obat-obat dalam jaringan, maka kadar efektif minimum mencerminkan kadar obat yang diperlukan oleh reseptor untuk menghasilkan efek farmakologi yang diinginkan (Ansel 1989).

Bioavailabilitas suatu obat dipengaruhi oleh berbagai faktor, dari berbagai faktor tersebut maka studi bioavailabilitas dapat dipergunakan untuk pengujian mutu pada obat dalam sediaan sama namun dari pabrik yang berbeda; dua atau lebih bentuk sediaan obat yang sama namun dengan formulasi yang berbeda; dan bentuk sediaan yang berlainan namun dari obat atau zat aktif yang sama sehingga konsumen terlindungi dengan terjaganya mutu dari obat yang beredar.

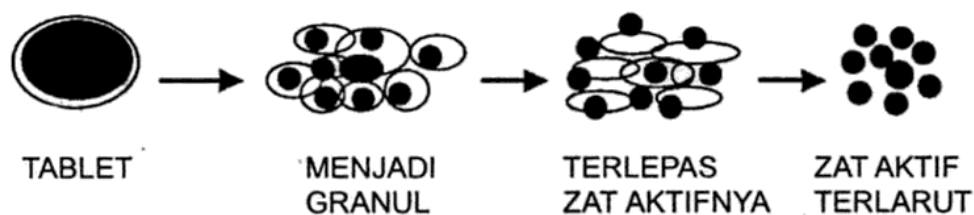
## **3. Pengertian bioekuivalensi**

Bioekuivalensi menggambarkan suatu produk ekuivalen farmasetik atau alternatif farmasetik yang menunjukkan bioavailabilitas sebanding bila diteliti di bawah kondisi percobaan yang sama (Shargel dan Yu 2012). Suatu produk

dikatakan bioekivalen apabila dua produk sediaan obat memiliki ekivalensi farmasetik dan pada pemberian dosis oral yang sama akan menghasilkan persentase bioavailabilitas yang sebanding sehingga efek terapeutik kedua obat sama (BPOM 2004).

#### D. Ketersediaan Farmasetik

Obat dikatakan memiliki bioavailabilitas yang baik bila ketersediaan farmasetiknya tinggi. Mutu suatu obat ditinjau dari beberapa aspek, antara lain aspek teknologi yang meliputi stabilitas fisik dan kimia di mana sediaan obat (tablet, kapsul, dan sediaan lainnya) memenuhi syarat dan kriteria sesuai farmakope (Sulistyaningrum *et al.* 2012). Ketersediaan farmasetik merupakan ukuran bagian obat yang dibebaskan dari bentuk pemberiannya dan tersedia untuk proses reabsorpsi, misalnya dari tablet, kapsul, serbuk, suspensi, suppositoria dan sebagainya. Ketersediaan farmasetik menyatakan kecepatan larut (dari jumlah) dari obat menjadi bentuk farmasetiknya (Tan dan Rahardja 2007).



Gambar 1. Fase melarut tablet

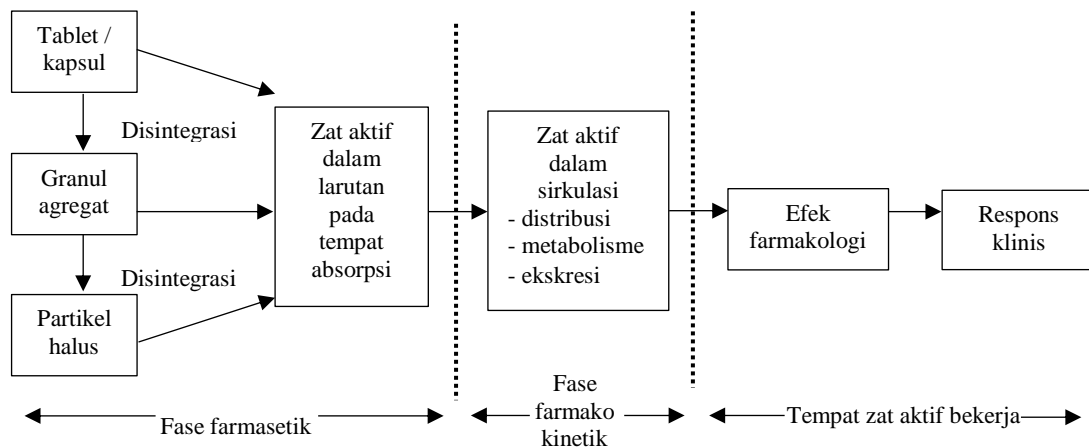
Ketersediaan farmasetik yaitu ketersediaan senyawa aktif untuk dapat diabsorpsi oleh sistem biologis. Obat agar diabsorpsi senyawa obat harus dalam bentuk molekul dan mempunyai lipofilitas yang sesuai. Bentuk molekul senyawa dipengaruhi oleh nilai  $pK_a$  dan  $pH$  lingkungan (lambung  $pH= 1-3$  dan usus  $pH= 5-8$ ) (Anief 1993). Tablet yang diberikan secara peroral akan pecah menjadi granul yang tersusun atas zat aktif dan bahan tambahan lainnya, zat aktif obat akan terlepas dan larut dalam lambung atau usus tergantung letak obat dan daya larut obat. Proses ini disebut dengan ketersediaan farmasetik. Farmakope memuat syarat-syarat normal (standar) untuk memeriksa tablet, tidak hanya mengenai kadar zat aktifnya

dan kesamaan kadarnya namun juga mengenai pecahnya tablet dan kecepatan larutnya dalam getah usus buatan (Tan dan Rahardja 2007).

## E. Uji Disolusi

### 1. Pengertian disolusi

Disolusi adalah proses melarutnya obat (Ansel 1989). Disolusi ditunjukkan dengan jumlah persentase zat aktif sediaan padat yang larut dalam waktu tertentu berdasarkan pada kondisi baku seperti temperatur, pengadukan, dan komposisi medium tertentu (Martin 1993). Sediaan farmasetik solid dan terdispersi solid dalam cairan yang setelah dikonsumsi akan terlepas dari bentuk sediaan dan terdisolusi dalam medium biologis, kemudian terjadi absorpsi zat aktif dalam sirkulasi sistemik lalu akan menunjukkan respon klinis (Siregar dan Wikarsa 2010).



**Gambar 2.** Bagian proses disolusi hingga terjadi respons klinis suatu zat aktif dari sediaan tablet atau kapsul (Siregar dan Wikarsa 2010).

Dua sasaran dalam mengembangkan uji disolusi *in vitro* yaitu untuk menunjukkan pelepasan obat dapat mendekati 100% dan laju pelepasan obat seragam pada setiap batch dan harus sama dengan laju pelepasan dari batch yang telah dibuktikan mempunyai bioavailabilitas dan efektif secara klinis (Lachman *et al.* 1994). Kelarutan dari zat aktif secara kuantitatif didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, dan definisi secara kualitatif adalah interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi homogen (Martin *et al.* 2008). Langkah kelarutan obat padat menurut

Noyes dan Whitney meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jernih di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai “*stagnant layer*” berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke rendah (Shargel dan Yu 2005).

Noyes dan Whitney pada tahun 1987 menyebutkan batasan-batasan kuantitatif laju disolusi dengan persamaan sebagai berikut:

$$\frac{dc}{dt} = KS(C_s - C) \dots \dots \dots (2)$$

$dc$  adalah laju disolusi,  $K$  adalah konstanta laju disolusi,  $S$  merupakan luas zat padat yang terlarut,  $C_s$  adalah konsentrasi obat dalam lapisan difusi (yang diperkirakan dengan kelarutan dalam pelarut karena lapisan difusi dianggap jenuh), dan  $C$  merupakan konsentrasi obat dalam medium disolusi pada waktu  $t$  (Ansel 1989).

## 2. Pengertian laju disolusi

Laju disolusi adalah total zat aktif yang larut persatuan waktu dalam kondisi yang dibakukan dari antar permukaan cairan atau solid, suhu dan komposisi dari pelarut persatuan waktu. Laju disolusi dapat menjadi tahap pembatasan kecepatan sebelum zat aktif obat masuk dalam darah (Siregar dan Wikarsa 2010). Faktor pembatasan laju disolusi antara lain faktor formulasi, eksipien, pengisi, desintegran, zat penggranulasi, pengikat, efek salut tablet, efek gaya kempa, efek faktor pemrosesan, kelarutan, ukuran partikel, poliformulasi, efek fisikokimia, pembentukan garam keadaan kristal dan lain-lain merupakan hal yang masih rumit karena pemindahan zat aktif solid dari sistem penghantarnya (bentuk sediaannya) melibatkan proses berurutan mulai dari disintegrasi, degradasi menjadi partikel kecil, hingga disolusi partikel. Proses tersebut menggunakan persentase yang berbeda dari waktu total yang disyaratkan untuk zat aktif yang terlarut dan setiap proses tersebut merupakan pembatasan kecepatan, tergantung dari total waktu yang digunakan (Siregar dan Wikarsa 2010).

Laju disolusi sediaan sangat berpengaruh terhadap respons klinis dari kelayakan sistem penghantaran obat. Disolusi menjadi sifat sangat penting pada zat aktif yang dikandung oleh sediaan obat tertentu, dimana berpengaruh terhadap kecepatan dan besarnya ketersediaan zat aktif dalam tubuh. Disolusi makin cepat,

maka absorpsi makin cepat. Zat aktif dari sediaan padat (tablet, kapsul, serbuk, suppositoria), sediaan sistem terdispersi (suspensi dan emulsi), atau sediaan-sediaan semisolid (salep, krim, pasta) mengalami disolusi dalam media/cairan biologis kemudian diikuti absorpsi zat aktif ke dalam sirkulasi sistemik (Voigt 1995)

### **3. Faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif**

Laju disolusi obat secara *in vitro* dipengaruhi oleh beberapa faktor :

**3.1. Sifat fisika kimia obat.** Sifat fisika kimia obat berpengaruh besar terhadap kinetika disolusi. Luas permukaan efektif dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel. Laju disolusi akan diperbesar karena kelarutan terjadi pada permukaan solut. Kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi laju disolusi. Obat berbentuk garam, pada umumnya lebih mudah larut dari pada obat berbentuk asam maupun basa bebas. Obat dapat membentuk suatu polimorfi yaitu terdapatnya beberapa kinetika pelarutan yang berbeda meskipun memiliki struktur kimia yang identik. Obat bentuk kristal secara umum lebih keras, kaku dan secara termodinamik lebih stabil daripada bentuk amorf, kondisi ini menyebabkan obat bentuk amorf lebih mudah terdisolusi daripada bentuk kristal (Shargel dan Yu 1999).

**3.2. Faktor formulasi.** Berbagai macam bahan tambahan yang digunakan pada sediaan obat dapat mempengaruhi kinetika pelarutan obat dengan mempengaruhi tegangan muka antara medium tempat obat melarut dengan bahan obat, ataupun bereaksi secara langsung dengan bahan obat. Penggunaan bahan tambahan yang bersifat hidrofobik seperti magnesium stearat, dapat menaikkan tegangan antar muka obat dengan medium disolusi. Beberapa bahan tambahan lain dapat membentuk kompleks dengan bahan obat, misalnya kalsium karbonat dan kalsium sulfat yang membentuk kompleks tidak larut dengan tetrasiklin. Hal ini menyebabkan jumlah obat terdisolusi menjadi lebih sedikit dan berpengaruh pula terhadap jumlah obat yang diabsorpsi (Shargel dan Yu 1999).

**3.3. Faktor alat dan kondisi lingkungan.** Perbedaan alat yang digunakan dalam uji disolusi akan menyebabkan perbedaan kecepatan pelarutan obat. Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi kecepatan pelarutan obat, semakin

cepat pengadukan maka gerakan medium akan semakin cepat sehingga dapat menaikkan kecepatan pelarutan.

**3.4. Faktor temperatur, viskositas, dan komposisi medium.** Temperatur akan mempengaruhi kecepatan melarut zat karena perbedaan lima persen dapat disebabkan oleh adanya perbedaan temperatur satu derajat (Martin *et al.* 2008). Viskositas dan komposisi dari medium, serta pengambilan sampel juga dapat mempengaruhi kecepatan pelarutan obat (Swarbrick dan Boyland 1994; Parrott 1971).

#### **4. Metode uji disolusi**

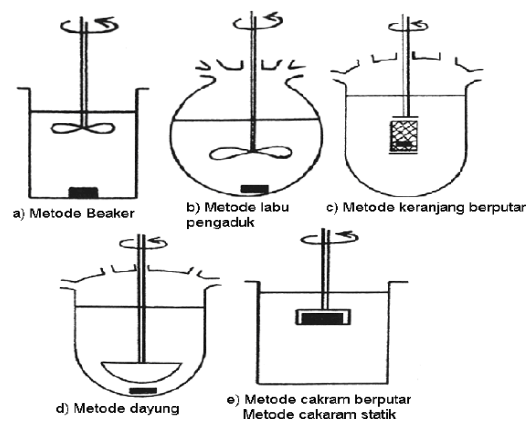
Farmakope Indonesia Edisi IV menyebutkan bahwa jenis metode disolusi ada 4 yaitu alat 1, alat 2, alat 3 dan alat 4. Keempat metode tersebut metode yang biasa digunakan hanya alat 1 (metode basket) dan alat 2 (metode gayung).

**4.1. Metode basket.** Rangkaian alat ini terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian di dalam sebuah penangas air yang sesuai berukuran sedemikian sehingga dapat mempertahankan suhu dalam wadah pada  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  selama pengujian berlangsung dan menjaga agar gerakan air dalam tangas air halus dan tetap. Bagian atas wadah ujungnya melebar, untuk mencegah penguapan dapat digunakan penutup yang pas. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah, berputar dengan halus dan tanpa goyangan yang berarti. Alat tersebut terdapat suatu alat pengatur kecepatan sehingga memungkinkan kita untuk mengatur kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.

**4.2. Metode dayung.** Rangkaian alat disolusi tipe 2 (tipe dayung) terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, berbentuk dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa guncangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan

batang rata. Dayung memenuhi spesifikasi pada gambar. Jarak  $25\text{mm} \pm 2\text{mm}$  antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan.

Alat uji disolusi baik metode basket/keranjang maupun metode dayung mempunyai fungsi untuk melepaskan zat aktif dan melarutkannya dari sediaan dalam satuan waktu dibawah antar permukaan cairan-solid, suhu dan komposisi media yang dilakukan (Siregar dan Wikarsa 2010).



**Gambar 3. Berbagai macam alat metode disolusi**

## 5. Kegunaan uji disolusi

Uji disolusi merupakan suatu metode fisika yang penting sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan pelarutan zat aktif dari sediaan. Uji disolusi penting sebagai (1) petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat, (2) kontrol kualitas selama proses produksi, (3) memastikan kualitas bioekivalen in vitro antar batch dan (4) regulasi pemasaran produk obat (Allen *et al.* 2005). Kegunaan uji disolusi lainnya adalah untuk mengakomodasi kebutuhan guna memenuhi persyaratan resmi untuk sediaan yang tertera dalam Farmakope, suatu prosedur pengendalian mutu tetap dalam praktik manufaktur obat yang baik (CPOB), sebagai bukti yang cukup untuk menyimpulkan bahwa kecepatan suatu zat aktif terlarut dari bentuk sediaan yang utuh atau pecahannya dalam saluran cerna atau seluruhnya



mengendalikan kecepatan zat aktif berada dalam sirkulasi sistemik, memastikan ketersediaan hayati yang memenuhi kriteria uji disolusi (Siregar dan Wikarsa 2010).

Uji disolusi secara umum dirancang sebagai alat untuk mengoptimalkan suatu formulasi baru atau sebagai kontrol kualitas untuk mengukur keseragaman dan reproduksibilitas produk antar *batch*. Tujuan penelitian uji disolusi merupakan suatu pengujian yang relatif sensitif untuk membandingkan keakuratan suatu formulasi sehingga data dapat dikorelasikan ke kondisi *in vivo* (Abdou 1989).

Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding, dapat juga digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (Shargel *et al.* 2005; BPOM RI 2005).

## 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.

Karakteristik disolusi (dari produk obat lepas cepat) (BPOM 2005):

**6.1. Disolusi sangat cepat.** Jumlah zat aktif yang tertera pada label melarut sebesar  $\geq 85\%$  dalam waktu  $\leq 15$  menit, digunakan alat basket pada kecepatan putaran 100 rpm atau alat *paddle* pada kecepatan putaran 50 rpm dalam media larutan bufer HCl pH 1,2; larutan bufer asetat pH 4,5; dan larutan bufer fosfat pH 6,8 dengan volume masing-masing  $\leq 900$  ml.

**6.2. Disolusi cepat.** Jumlah zat aktif yang tertera pada label melarut sebesar  $\geq 85\%$  dalam waktu 30 menit, uji disolusi terbanding menggunakan metode basket basket pada kecepatan putaran 100 rpm atau alat *paddle* pada kecepatan putaran 50 rpm dalam media larutan bufer HCl pH 1,2; larutan bufer asetat pH 4,5; dan larutan

bufer fosfat pH 6,8 dengan volume masing-masing  $\leq 900$  ml. Waktu pengambilan sampel untuk produk lepas cepat adalah 10, 15, 30, 45, dan 60 menit dengan produk minimal yang diuji adalah 12 unit dosis.

## 7. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi

Depkes RI (1995) menyatakan bahwa, dalam masing-masing monografi obat, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut untuk unit-unit sediaan yang diuji memenuhi tabel penerimaan kecuali dinyatakan lain. Pengujian dilanjutkan sampai tiga tahap, kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap  $S_1$ , atau  $S_2$ . 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 persentase 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 100 rpm atau alat 2 bisa disebut juga metode dayung pada 50 rpm (Siregar dan Wikarsa 2010).

**Tabel 2. Penerimaan hasil uji disolusi (Anonim 1995)**

Tahap	Jumlah sediaan yang diuji	Kriteria penerimaan
$S_1$	6	Tiap unit tidak kurang dari $Q + 15\%$
$S_2$	6	Rata-rata dari 12 unit sediaan ( $S_1 + S_2$ ) sama atau lebih besar dari $Q$ dan tidak satu unit sediaanpun yang kurang dari $Q - 15\%$ . Rata-rata dari 24 unit sediaan ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) sama atau lebih besar dari $Q$ , tidak lebih dari 2 unit sediaan kurang dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unitpun kurang dari $Q - 25\%$ .
$S_3$	12	

## 8. Metode pengungkapan hasil uji disolusi

Metode yang digunakan untuk mengungkapkan hasil uji disolusi antara lain:

**8.1. Jumlah zat aktif.** Jumlah zat aktif yang dihitung waktunya untuk melarut dalam medium disolusi. Contoh  $t_{45}$  yang bermakna bahwa waktu yang diperlukan oleh zat aktif sebanyak 45% terlarut dalam medium.

**8.2. Konsentrasi.** Konsentrasi atau jumlah dari zat aktif yang terlarut dalam medium disolusi pada waktu tertentu. Contoh  $C_{45}$  yang didefinisikan dalam waktu 45 menit zat aktif yang terlarut dalam medium disolusi sebanyak  $x\%$  atau  $x$  mg/ml.

**8.3. Dissolution efficiency (DE).** *Dissolution efficiency* merupakan perbandingan dari luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu tertentu dibagi luas daerah persegi panjang yang mencerminkan disolusi 100% zat terlarut dalam waktu yang sama (Sadray *et al.* 2010). Pengertian ini digambarkan dengan rumus sebagai berikut:

$$DE = \frac{\int_{t_1}^{t_2} y \cdot dt}{y_{100} \times (t_2 - t_1)} \times 100 \dots \dots \dots (3)$$

Definisi dari  $y$  adalah persentase dari produk terlarut (luas daerah di bawah kurva pada saat waktu  $t$ ), kemudian  $y_{100} \cdot (t_2 - t_1)$  adalah luas bidang pada kurva yang menentukan zat terlarut pada selisih waktu  $(t_2 - t_1)$ , dan DE adalah daerah di bawah kurva maksimum disolusi.

## 9. Parameter uji disolusi

Menurut BPOM (2005) parameter yang digunakan untuk uji disolusi adalah faktor perbedaan ( $F_1$ ) dan faktor kemiripan ( $F_2$ ). Faktor perbedaan ( $F_1$ ) dihitung dengan persamaan sebagai berikut:

$$F_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)]}{[\sum_{t=1}^n Rt]} \right\} \times 100 \dots \dots \dots (4)$$

$n$  dalam persamaan tersebut adalah jumlah penentuan interval waktu,  $R_t$  adalah nilai disolusi zat aktif produk pembanding pada interval waktu  $t$ , dan  $T_t$  adalah nilai disolusi zat aktif produk uji pada interval waktu  $t$  (Riskafuri 2011). Batasan nilai untuk  $F_1$  adalah 0-15 (Dresman dan Kramer 2005).

Persamaan faktor kemiripan ( $F_2$ ) (BPOM 2004) adalah dihitung sebagai berikut:

$$F_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt) \right] 2 \right\} - 1/2 \times 100 \dots \dots \dots (5)$$

$R_t$  dalam persamaan adalah persentase kumulatif dari obat terlarut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding, dan  $T_t$  adalah persentase kumulatif dari obat terlarut pada setiap waktu sampling dari setiap produk uji.

BPOM menyatakan bahwa nilai  $F_2 = 50$  atau lebih besar (50-100) menunjukkan bahwa kedua produk memiliki kesamaan atau ekuivalensi kedua kurva yang berarti profil disolusi kedua produk terjadi kemiripan. Kemudian, jika produk *copy* dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat atau > 85 % melarut dalam waktu kurang dari 15 menit dalam ketiga medium disolusi dengan metode uji yang dianjurkan maka perbandingan profil disolusi tidak diperlukan.

## F. Produk Obat

### 1. Produk obat uji

BPOM menentukan bahwa produk obat uji yang digunakan harus sesuai dengan cara pembuatan obat yang baik dan benar (CPOB). BPOM juga menyatakan bahwa catatan *batch* untuk dicantumkan. Produk obat uji yang digunakan adalah obat *copy* atau obat generik.

Obat yang diedarkan di wilayah Indonesia wajib memiliki ijin edar yang sesuai dengan Peraturan Kepala BPOM Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 tahun 2011. Obat yang memiliki ijin edar harus memiliki kriteria yaitu, khasiat yang meyakinkan dan keamanan yang memadai dengan dibuktikan melalui uji non-klinik dan uji klinik atau bukti lain yang sesuai dengan status perkembangan ilmu pengetahuan, mutu sesuai dengan syarat yang dinilai dari proses produksi sesuai dengan cara pembuatan obat yang baik (CPOB), spesifikasi terhadap semua bahan serta produk jadi dengan bukti yang sah, informasi produk dan penandaan berisi informasi lengkap, obyektif, dan tidak menyesatkan sehingga menjamin penggunaan obat secara aman, tepat, dan rasional.

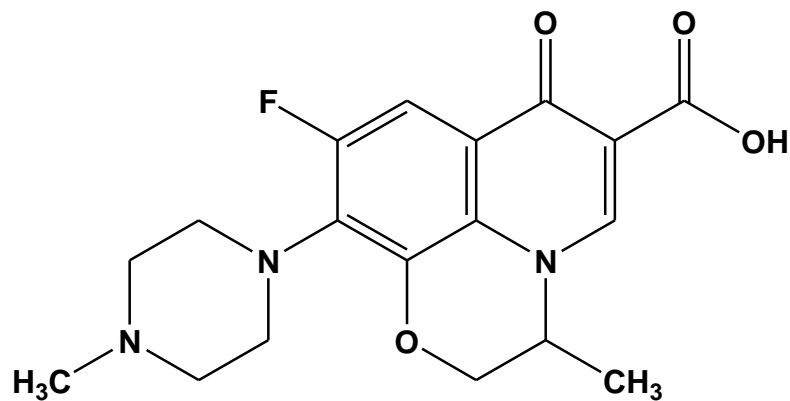
### 2. Produk obat pembanding

Produk obat pembanding yang digunakan adalah obat inovator yang memiliki izin edar di Indonesia yang berdasarkan penilaian *dossier* yang membuktikan mutu, keamanan, dan efikasi (BPOM 2005).

## G. Uraian Zat Aktif

Ofloksasin memiliki nama kimia 9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-okso-7H-pirido [1,2,3-de] [1,4] benzoksazin-6-asam karboksilat

dengan rumus molekul  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ . Ofloksasin adalah salah satu dari *quinolone* terfluorinasi. Obat ini diberikan secara oral dan bersifat antibakteri spektrum luas, aktif terhadap sebagian besar bakteri Gram-negatif, banyak bakteri Gram-positif, dan beberapa anaerob (Fu *et al.* 1992; Hayakawa *et al.* 1986).



Gambar 4. Struktur ofloksasin (USP 32-NF27)

Mekanisme kerja ofloksasin adalah dengan menghambat enzim DNA topoisomerase (*ATP-hydrolyzing*), suatu DNA topoisomerase tipe II yang dikenal sebagai DNA gyrase. Sasaran ofloksasin adalah sub unit A dari enzim tersebut. DNA gyrase yang terhambat pada organisme yang sensitif mengakibatkan hambatan proses pemilinan negatif DNA yang bergantung pada ATP dan promosi pemutusan rantai ganda DNA. Ofloksasin berbeda dengan *quinolone* lain karena memiliki mekanisme kerja tambahan yang tidak tergantung pada RNA dan sintesis protein. Aktivitas antibakteri dari ofloksasin tidak dipengaruhi oleh resistensi bakteri terhadap antibakteri selain *quinolone*, tetapi aktivitasnya sangat berkurang pada urin yang bersifat asam (Drlica 1997; Sweetman 2007).

## H. Landasan Teori

Saat ini beredar berbagai jenis obat baik produk dengan nama dagang dan produk generik. Konsumen lebih memilih mengonsumsi produk bermerek dagang dibandingkan dengan produk generik (ISFI 2003). Pemerintah melalui Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/MENKES/068/I/2010 menegaskan bahwa fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah untuk meningkatkan penggunaan dari obat generik.

Penggunaan obat generik dimasyarakat tidak begitu banyak karena masyarakat berasumsi bahwa obat generik kurang ampuh untuk mengobati suatu penyakit dibandingkan dengan produk obat bermerek. Obat generik sudah pasti tidak perlu diragukan lagi karena obat generik telah memenuhi standar khasiat, keamanan, dan mutu obat. Izin yang diperoleh obat generik untuk beredar adalah resmi dari Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia berikut juga dengan pengawasan mutunya sebelum beredar (BPOM 2005).

Salah satu faktor yang mempengaruhi mutu tablet dan disolusi adalah formulasi dari bahan pengisi tablet. Tablet inovator dengan tablet generik memiliki kandungan zat aktif yang sama yang berbeda hanya dari bahan pengisinya, peralatan yang digunakan, proses pembuatan dan lain-lain. Produsen-produsen farmasi tetap berpedoman pada CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) meskipun memiliki formulasi yang berbeda beda. Mutu fisik tablet ofloksasin yang beredar di pasaran dapat berbeda beda dalam segi ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya, dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya (Ansel 1989). Faktor formulasi dapat mempengaruhi mutu fisik tetapi tablet-tablet yang beredar di pasaran tetap memenuhi persyaratan dan ketentuan yang sudah ditetapkan.

Perbandingan mutu fisik dan disolusi produk generik dan merek dagang dilakukan agar dapat menunjukkan kecepatan pelepasan obat dari tablet dan laju pelepasan yang seragam, serta sifat fisik yang memenuhi standar farmakope yang di persyaratkan. Obat akan diabsorpsi di dalam tubuh dalam keadaan terlarut, oleh karena itu obat harus dilepaskan terlebih dahulu dari bahan pembawa, kemudian larut dalam cairan tubuh. Pelepasan obat tersebut dapat ditunjukkan dengan proses disolusi.

Badan POM mempersyaratkan uji disolusi terbanding berdasarkan BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) atau sistem klasifikasi biofarmasetik yang salah satunya adalah BCS kelas 1. Ofloksasin merupakan salah satu obat dari BCS kelas 1. Tujuan dari uji disolusi terbanding ini adalah untuk membuktikan kesetaraan kedua produk obat. Ofloksasin generik memenuhi persyaratan mutu fisik dan ketentuan standar yang telah ditetapkan (Khalid 2012) dan memiliki profil

disolusi yang hampir mirip dengan inovatornya (Wijaya 2017). Uji disolusi terbanding merupakan suatu pengujian yang relatif sensitif untuk membandingkan keakuratan suatu formulasi sehingga data dapat dikorelasikan profil disolusinya berdasarkan perbandingan nilai  $F_1$  (*Difference Factor*) dan  $F_2$  (*Similarity Factor*). Profil disolusi antara paten dengan generik dinyatakan mirip jika nilai  $F_2$  antara 50-100 atau nilai  $F_1$  toleransi perbedaan profil disolusi antara 0-15 (Abdou 1989).

### **I. Hipotesis**

Berdasarkan landasan teori, dapat ditarik suatu hipotesis sebagai berikut:

1. Sediaan tablet ofloksasin generik, bermerek atau paten, dan inovator yang diteliti memiliki mutu fisik dan profil disolusi yang memenuhi persyaratan dan ketentuan standar yang sudah ditetapkan.
2. Sediaan tablet ofloksasin generik, bermerek atau paten, dan inovator memiliki profil disolusi yang setara.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Populasi dan Sampel**

##### **1. Populasi**

Populasi dari penelitian ini adalah tablet ofloksasin yang beredar di Surakarta dengan dosis masing-masing sampel 200 mg.

##### **2. Sampel**

Sampel yang digunakan adalah 5 obat ofloksasin yang terdiri dari 1 obat inovator, 2 obat bermerek dagang, dan 2 obat generik yang diperoleh dari apotek-apotek di Surakarta.

#### **B. Variabel Penelitian**

##### **1. Identifikasi variabel utama**

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

Variabel utama kedua dalam penelitian ini adalah data uji mutu fisik tablet dan uji disolusi tablet.

##### **2. Klasifikasi variabel utama**

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

Variabel bebas (*independent variable*) adalah variabel yang sengaja dirancang untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel terikat. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah tablet ofloksasin inovator, bermerek dagang, dan generik.

Variabel terikat (*dependent variable*) adalah variabel yang memberikan respons jika dihubungkan dengan variabel bebas. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah mutu fisik tablet yang meliputi keseragaman bobot tablet,



keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet dan uji disolusi tablet.

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

### **3. Definisi operasional variabel utama**

Obat generik adalah obat jadi dengan nama resmi yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia untuk zat aktif yang dikandungnya. Obat bermerek dagang adalah obat jadi dengan nama dagang yang terdaftar atas nama pembuat atau yang dikuasakannya dan dijual dalam bungkus asli dari pabrik yang memproduksinya.

Mutu fisik tablet meliputi keseragaman bobot tablet, keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, waktu hancur tablet dan data uji disolusi tablet. Keseragaman bobot dan ukuran merupakan persyaratan yang digunakan untuk sediaan yang mengandung satu zat aktif dan sediaan mengandung dua atau lebih zat aktif. Kekerasan tablet adalah uji kekuatan tablet yang mencerminkan kekuatan tablet secara keseluruhan, yang diukur dengan memberi tekanan terhadap diameter tablet. Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk hancur di bawah kondisi yang ditetapkan dan lewatnya seluruh partikel melalui saringan (Lachman *et al.* 1994). Data uji disolusi adalah data yang menunjukkan profil disolusi tablet yang ditunjukkan dengan jumlah persentase zat aktif sediaan padat yang larut dalam waktu tertentu berdasarkan pada kondisi baku seperti temperatur, pengadukan, dan komposisi medium tertentu (Martin *et al.* 2006).

## **C. Bahan dan Alat**

### **1. Bahan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ofloksasin baku, 3 macam tablet ofloksasin merek dagang dari pabrik A, B, dan C (Obat Inovator A atau OIA, Obat Dagang B atau ODB, dan Obat Dagang C atau ODC), 2 macam tablet ofloksasin generik dari pabrik D dan E (Obat Generik D atau OGD dan Obat Generik E atau OGE), HCl 0,1 N, NaOH 1M, dan aquadest.

## 2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah timbangan analitik (*Ohaus*), *hardness tester* (*Aikho engineering Model AE-20*), *friability tester* (*ERWEKA @GmbH Heusenstamm Germany Type TA10*), spektrofotometer UV-Visible (*Thermo Fisher Scientific-model G10S UV-VIS*), seperangkat alat gelas standar laboratorium, *disintegration tester*, dan *dissolution tester* (*Electrolab TDT-08L BASIC Type 2/paddle*).

## D. Jalannya Penelitian

### 1. Pemilihan dan pengambilan sampel

Sampel yang diteliti adalah tablet ofloksasin yang beredar di pasaran yang terdiri atas tablet ofloksasin inovator, bermerek dagang, dan generik.

Sampel diambil dari apotek yang kemudian tiap jenis tablet ofloksasin diberi kode yaitu OIA (obat inovator A), ODB (obat dagang B), ODC (Obat dagang C), OGD (obat generik D), dan OGE (obat generik E).

### 2. Uji mutu fisik tablet

**2.1. Uji keseragaman ukuran.** Sejumlah 5 tablet diukur diameter dan ketebalannya menggunakan jangka sorong. Persyaratan untuk keseragaman ukuran adalah kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari  $1 \frac{1}{3}$  (satu sepertiga) kali tebal tablet (Lachman *et al.* 1994)

**2.2. Uji keseragaman bobot.** Sejumlah 20 tablet yang telah dibersihkan dari debu ditimbang satu per satu, lalu dihitung bobot rata-rata tiap tablet kemudian dicocokkan dengan tabel persentase penyimpangan bobot yang diizinkan (Lachman *et al.* 1994).

**2.3. Uji kekerasan tablet.** Tablet diletakkan di tengah dan tegak lurus pada *hardness tester*, mula-mula pada posisi nol, kemudian pengungkit ditekan hingga tablet pecah. Dibaca skala yang dicapai pada tablet saat pecah atau hancur (Lachman *et al.* 1994).

**2.4. Uji waktu hancur.** Peralatan uji waktu hancur terdiri dari rak keranjang yang mempunyai enam lubang yang terletak vertikal, selama percobaan tablet diletakkan pada tiap lubang keranjang. Kemudian keranjang tersebut bergerak naik

turun pada medium air dengan kecepatan 29-32 putaran per menit. Waktu hancur untuk tablet bersalut adalah kurang dari 60 menit (Lachman *et al.* 1994). Disintegrasi terjadi sempurna jika sudah tidak ada partikel tablet (kecuali penyalut) yang masih tertinggal di atas ayakan (Agoes 2008).

### **3. Penetapan kadar tablet ofloksasin**

**3.1. Pembuatan larutan baku.** Pembuatan larutan baku ofloksasin dibuat dengan menimbang saksama sejumlah 10 mg serbuk ofloksasin baku lalu dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan dapar HCl pH 1,2 sampai tanda batas.

**3.2. Penentuan *operating time*.** Pengujian dilakukan dengan cara mengambil 10 mL larutan induk, kemudian dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan HCl pH 1,2 sampai tanda batas labu takar. Sampel kemudian dibaca pada panjang gelombang maksimum dari menit ke-0 hingga diperoleh absorbansi yang stabil.

**3.3. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.** Larutan baku diambil sebanyak 10 mL kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL ditambahkan dengan HCl pH 1,2 sampai tanda batas, kemudian labu takar dihomogenkan dan dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm, secara teoretis ofloksasin mempunyai panjang gelombang maksimum 294 nm.

**3.4. Penentuan kurva baku.** Kurva baku ditentukan dengan menggunakan larutan yang telah dibuat seri konsentrasinya yaitu 30; 40; 50; 60; 80 µg/mL. Absorbansi masing-masing seri konsentrasi dibaca pada panjang gelombang maksimum, kemudian dibuat kurva hubungan absorbansi sebagai fungsi konsentrasi sehingga diperoleh persamaan regresi linier  $y = bx + a$ .

**3.5. Penentuan kadar.** Sejumlah 20 tablet dari masing-masing produk ditimbang lalu digerus hingga menjadi serbuk. Sejumlah 50 mg serbuk diambil lalu dilarutkan dalam NaOH 1M sebanyak 200 mL dan dikocok hingga homogen selama 3 menit kemudian didiamkan selama 15 menit. Larutan kemudian disaring lalu filtrat diambil sebanyak 1 mL dan dilarutkan dalam air hingga 50 mL. Serapan diukur pada panjang gelombang maksimum yang sudah ditentukan.

**3.6. Validasi metode.** Validasi metode digunakan untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan. Parameter validasi metode yang dilakukan terdiri dari LOD, LOQ, dan linearitas. Linearitas ditentukan dengan membuat beberapa seri pengenceran terhadap konsentrasi analat, kemudian dilihat besar respon analat yang terbaca oleh metode/instrumen tersebut. Suatu metode bersifat linear jika nilai  $R^2$ -nya lebih besar dari 0.990. Penentuan LOD dilakukan dengan rumus  $LOD = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b}$  sedangkan LOQ ditentukan dengan rumus  $LOQ = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b}$ .

#### **4. Uji disolusi**

**4.1. Pembuatan medium disolusi larutan HCl pH 1,2.** Pembuatan larutan adalah dengan mengambil sebanyak 8,5 ml HCl pekat lalu diencerkan dengan *aquadest* yang dimasukkan dalam labu takar 1000 ml sampai tanda batas, kemudian diaduk hingga homogen (USP 23).

**4.2. Uji disolusi.** Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan *dissolution tester* tipe II yaitu tipe dayung. Kecepatan putar pengaduk dayung diatur pada kecepatan 50 rpm. Suhu percobaan dipertahankan berada pada 37-38 °C (USP 2008).

Sampel hasil disolusi tablet ofloksasin diambil dari medium disolusi pada menit ke 5, 10, 30, 45, 60, dan 70, masing-masing sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil kemudian diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama yaitu 5,0 mL sehingga volume medium disolusi tetap (Kiran *et al.*, 2010). Sampel yang telah diperoleh dari menit ke 5, 10, 30, 45, 60, dan 70 diukur absorbansinya pada spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum ofloksasin dalam medium disolusi. Hasil absorbansi yang diperoleh dihitung menggunakan persamaan regresi linier untuk memperoleh kadarnya. Sampel uji disolusi dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum sehingga diperoleh absorbansi sampel. Absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam kurva baku sehingga diperoleh kadar ofloksasin.

## E. Analisis Hasil.

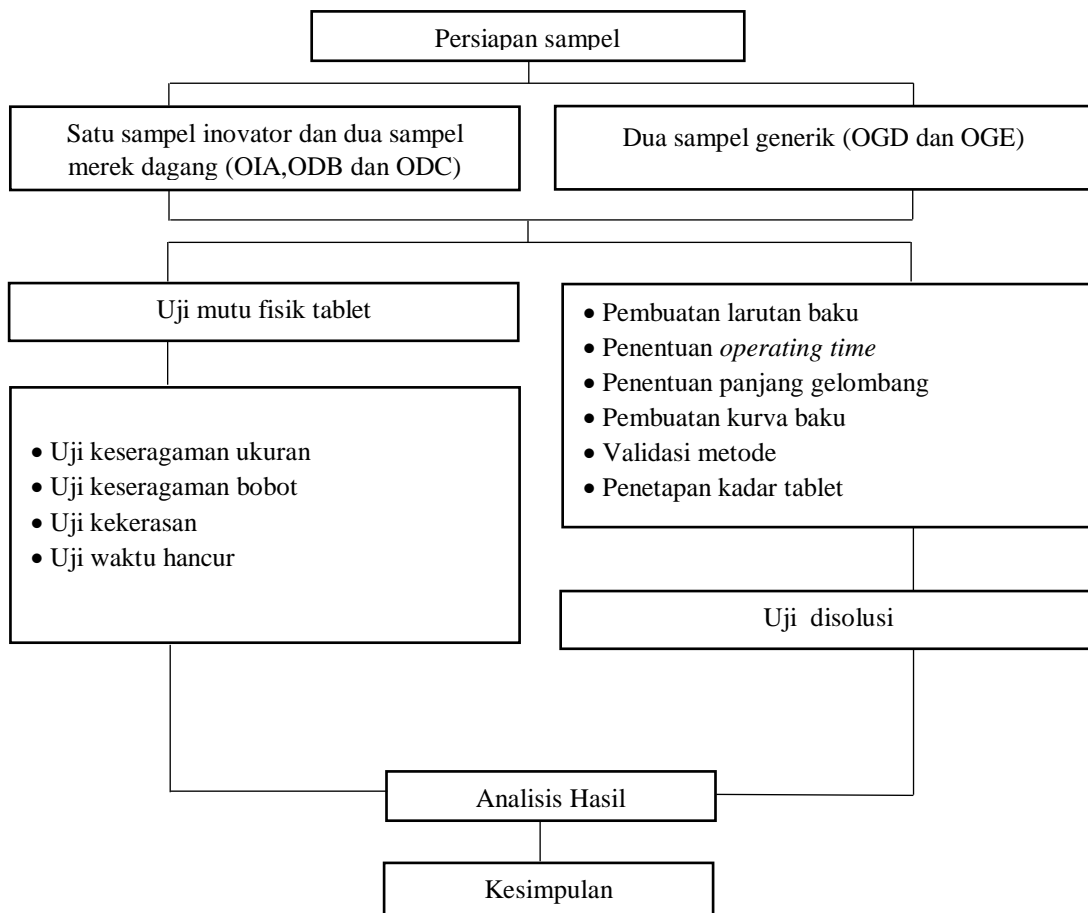
### 1. Pendekatan teoretis

Data uji mutu fisik tablet (kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet dan keseragaman tablet) dan data uji disolusi tablet ofloksasin inovator, generik dan bermerek.

### 2. Secara statistik

Data dari setiap parameter (mutu fisik dan profil disolusi) yang diperoleh dianalisis menggunakan program *stastictical product and service solution* dengan menggunakan metode ANOVA satu arah dengan taraf kepercayaan 95%, apabila ada beda yang bermakna dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

## F. Skema Penelitian



Gambar 5. Skema uji mutu fisik dan disolusi terbanding tablet ofloksasin

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Uji Mutu Fisik Tablet

Uji mutu fisik tablet dilakukan pada tablet ofloksasin antara lain pengujian yang dilakukan adalah keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kekerasan tablet, dan waktu hancur. Hasil pengujian dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Hasil uji mutu fisik tablet ofloksasin**

Uji	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
<b>Tebal tablet (cm)</b>	0,42±0,01	0,47±0,00	0,41±0,01	0,45±0,00	0,42±0,00
<b>CV (%)</b>	1,29	0,95	1,73	0,00	0,00
<b>Diameter tablet (cm)</b>	1,03±0,01	1,02±0,01	1,02±0,00	0,91±0,01	1,02±0,00
<b>Keseragaman bobot tablet (mg)</b>	367,65±4,12	349,25±6,22	335,4±3,87	283,55±3,56	362,9±4,39
<b>CV (%)</b>	1,12	1,78	1,15	1,26	1,21
<b>Kekerasan (kg)</b>	14,63±1,33	15,20±0,35	10,48±1,01	12,88±1,64	12,55±1,73
<b>Waktu hancur (menit)</b>	5,13±0,04	8,56±0,06	4,14±0,15	13,42±0,06	12,30±0,06

Keterangan :

Obat OIA : Obat inovator A  
 Obat ODB : Obat dagang B  
 Obat ODC : Obat dagang C  
 Obat OGD : Obat generik D  
 Obat OGE : Obat generik E

#### 1. Keseragaman ukuran tablet

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

Persyaratan yang diberikan oleh Farmakope Indonesia edisi III (Dirjen POM 1979) adalah kecuali dinyatakan lain bahwa diameter dari suatu tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal tablet. Hasil dari uji keseragaman ukuran tablet adalah semua merek tablet memenuhi persyaratan.

## 2. Keseragaman bobot

Farmakope Indonesia edisi III (Dirjen POM 1979) mempersyaratkan bahwa untuk tablet yang mempunyai bobot rata-rata 151 mg sampai dengan 300 mg tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 7,5% dari bobot rata-ratanya dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 15% dari bobot rata-rata dan untuk tablet memiliki bobot rata-rata lebih dari 300 mg tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-ratanya dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-rata.

Hasil yang didapat adalah kelima merek obat mempunyai bobot tablet yang tidak menyimpang dan memenuhi persyaratan keseragaman bobot berdasarkan Farmakope Indonesia edisi III. Produk uji OIA, ODB, ODC, dan OGE tidak ada satupun yang menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-rata dan tidak ada satupun yang menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-rata dan produk uji OGD tidak ada satupun yang menyimpang lebih dari 7,5% dari bobot rata-rata dan tidak ada satupun yang menyimpang lebih dari 15% dari bobot rata-rata. Tablet yang baik mempunyai nilai koefisien variasi (CV)  $\leq 5\%$ , semakin kecil nilai CV keseragaman bobotnya semakin baik. Hasil perhitungan dari kelima merek tablet yang diteliti memiliki nilai koefisien variasi (CV) kurang dari 5%, sehingga dapat disimpulkan bahwa kelima merek tablet memiliki bobot yang seragam. Nilai CV dapat dilihat pada tabel 3.

Uji statistik juga dilakukan untuk membandingkan kelima merek tablet. Uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa kelima merek berbeda secara signifikan. Hasil uji statistik keseragaman bobot selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 2.

## 3. Kekerasan tablet

Kekerasan merupakan parameter ketahanan tablet saat guncangan pada waktu pembuatan, pengepakan dan distribusi. Kekerasan akan mempengaruhi waktu hancur dan kerapuhan tablet. Hasil uji kekerasan menunjukkan bahwa kelima merek yang diuji memiliki kekerasan yang beragam karena setiap pabrik mempunyai formula dan metode pembuatan yang berbeda-beda. Produk OGD dan

OGE memiliki kekerasan tablet yang relatif hampir sama, tetapi untuk merek tablet ODC kekerasannya lebih rendah dari keempat merek.

Perbedaan kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan saat pentabletan, sifat bahan kempa, serta jenis dan jumlah bahan pengikat yang digunakan di setiap pabrik. Faktor-faktor tersebut menjadi standar dan ketentuan yang sudah ditetapkan di setiap pabrik yang memproduksi. Kekerasan yang semakin tinggi akan menyebabkan waktu hancur semakin lama dan disolusi akan semakin lambat. Hal ini disebabkan karena semakin sulitnya penetrasi air ke dalam tablet akibat dari tablet yang terlalu keras sehingga pori akan semakin kecil.

Hasil uji kekerasan tablet pada tabel 3 menunjukkan kekerasan yang berbeda-beda dari kelima merek tablet, ini dapat terjadi karena beberapa faktor antara lain jenis bahan pengikat, konsentrasi bahan pengikat, dan lamanya penyimpanan obat. Tablet semakin banyak konsentrasi bahan pengikat yang digunakan maka kekerasan tablet akan semakin meningkat. Tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas tetapi juga cukup lunak untuk larut dan hancur dengan sempurna begitu digunakan.

Uji statistik juga dilakukan untuk membandingkan kelima merek tablet. Uji *Mann-Whitney* menunjukkan merek OIA-ODB, OIA-OGD, dan OGD-OGE tidak memiliki perbedaan yang bermakna karena nilai signifikansi  $> 0,05$  sementara produk lain mempunyai perbedaan kekerasan yang signifikan. Hasil uji statistik kekerasan tablet selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 3.

#### **4. Waktu hancur tablet**

Waktu hancur bertujuan untuk melihat berapa waktu yang diperlukan tablet untuk melepas zat aktif. Waktu hancur dapat mempengaruhi disolusi tablet. Disolusi meningkat bila tablet hancur menjadi partikel penyusunnya karena tahap awal tablet terdisolusi adalah kecepatan hancur tablet.

Hasil uji waktu hancur dari kelima merek tablet memenuhi persyaratan waktu hancur tablet yang baik yaitu kurang dari 60 menit. Waktu hancur dipengaruhi oleh sifat fisika-kimia granul dan kekerasan tablet. Waktu hancur tablet dihitung berdasarkan tablet yang paling terakhir hancur (Sulaiman 2007), kecuali dinyatakan lain waktu diperlukan untuk menghancurkan kelima tablet tidak lebih



dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput (Dirjen POM 1979). Waktu hancur yang tercepat yaitu pada merek ODC.

Uji statistik juga dilakukan untuk membandingkan kelima merek tablet. Uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa semua perbandingan produk memiliki waktu hancur yang berbeda karena semua nilai signifikansi kurang dari 0,05. Hasil uji statistik waktu hancur tablet selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 4.

## **B. Penetapan Kadar Tablet Ofloksasin**

### **1. Penentuan panjang gelombang maksimum**

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

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan menggunakan medium HCl pH 1,2. Pembacaan serapan dilakukan pada rentang 200-400 nm karena panjang gelombang maksimum ofloksasin berada pada rentang panjang gelombang tersebut. Hasil yang diperoleh panjang gelombang maksimum ofloksasin adalah 294 nm, sesuai dengan panjang gelombang ofloksasin teoretis sebesar 294 nm dalam medium HCl pH 1,2.

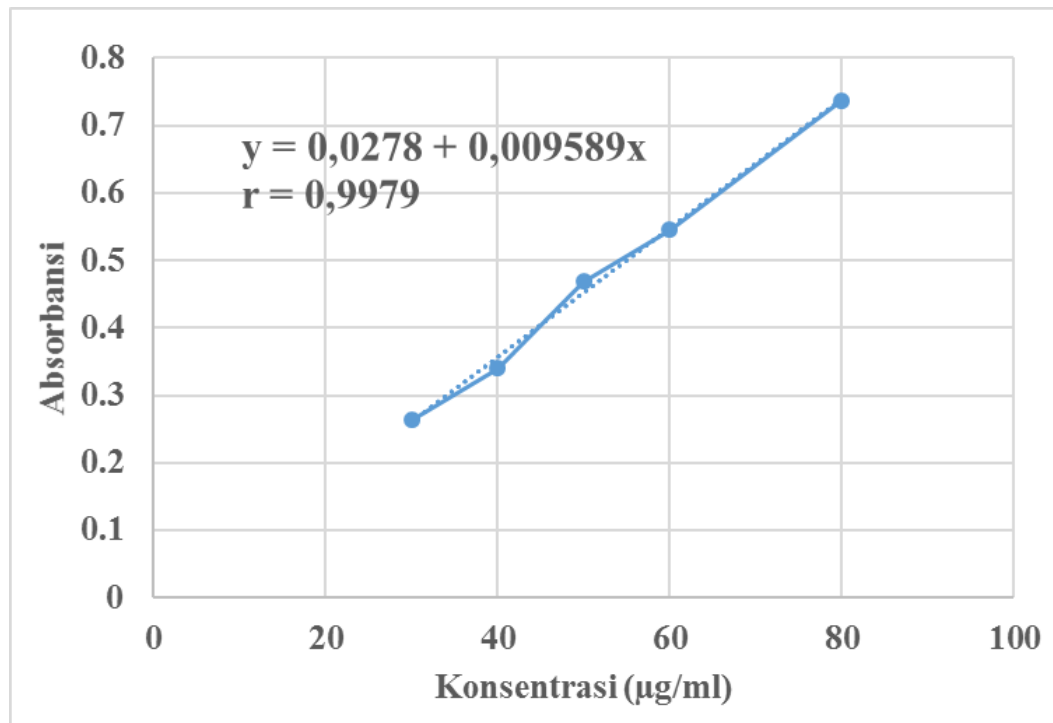
### **2. Penentuan *operating time***

*Operating time* merupakan waktu yang dibutuhkan suatu senyawa untuk bereaksi dengan senyawa lain hingga terbentuk senyawa produk yang stabil. Kestabilan senyawa produk diketahui dengan mengamati absorbansi mulai dari saat direaksikan hingga tercapai serapan yang stabil. Pengukuran serapan ini dilakukan pada panjang gelombang maksimal teoritis. Senyawa produk yang akan dilakukan *operating time* adalah ofloksasin yang berguna untuk mengetahui menit ke berapa ofloksasin stabil dan mempermudah penelitian ke tahap selanjutnya.

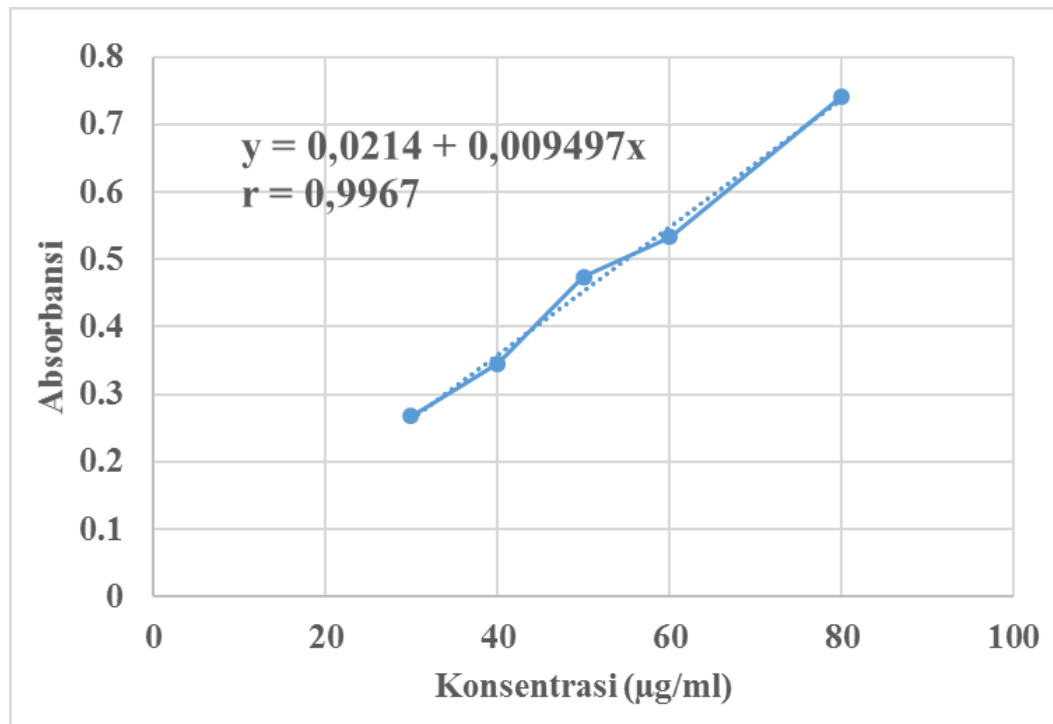
Operating time dilakukan dengan larutan ofloksasin standar dengan konsentrasi 10 µg/ml menggunakan larutan HCl 0,1 N (pH 1,2). Dibaca serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 294 nm selama 90 menit. Hasil yang didapat dari operating time ini bahwa ofloksasin stabil dari menit pertama sampai menit 90. Hasil penentuan *operating time* dapat dilihat pada lampiran 12.

### 3. Penentuan kurva baku ofloksasin dan validasi metode

Kurva baku tablet ofloksasin dibuat dengan ofloksasin murni yang dilarutkan ke dalam HCl pH 1,2 dan NaOH dengan 5 macam seri konsentrasi yaitu 30; 40; 50; 60; 80 µg/ml. Hasil dari beberapa seri pengenceran kemudian dibuat kurva baku regresi linier. Zat aktif harus dapat melarut sempurna dalam pelarut untuk mendapatkan kurva baku linier, bila zat aktif tidak melarut sempurna maka tidak akan memberikan serapan yang maksimum walaupun pada panjang gelombang maksimum pengukurannya. Grafik regresi linier kurva baku tablet ofloksasin dapat dilihat pada gambar 6 dan 7.



Gambar 6. Grafik linearitas kurva baku ofloksasin dengan pelarut HCl pH 1,2



**Gambar 7. Grafik linearitas kurva baku ofloksasin dengan pelarut NaOH**

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

Verifikasi metode adalah suatu tindakan validasi metode tetapi hanya pada beberapa beberapa karakteristik performa saja. Parameter validasi berguna untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan dalam penggunaannya. Tujuan utama validasi parameter adalah untuk menjamin metode analisis yang digunakan mampu memberikan hasil yang cermat dan handal serta dapat dipercaya. Parameter yang diuji dalam validasi pada penelitian ini meliputi linieritas, batas deteksi (*Limit of Detection*) dan batas kuantitasi (*Limit of Quantification*).

LOD merupakan titik di mana 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 kurva baku HCl pH 1,2 yang diperoleh sebesar 25,4210 µg/ml dengan serapan 0,2159 dan kurva baku NaOH yang diperoleh sebesar 24,9728 µg/ml dengan serapan 0,2116.

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 kurva baku HCl pH 1,2 yang diperoleh sebesar 76,2630 µg/ml pada serapan 0,7034 dan kurva baku NaOH yang diperoleh sebesar 74,9186 dengan serapan 0,6905.

Linearitas dari kedua kurva baku telah memenuhi persyaratan karena nilai r yang dihasilkan dari persamaan regresi kedua kurva baku mendekati angka 1 sedangkan hasil perhitungan LOD dan LOQ dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Hasil perhitungan LOD dan LOQ**

	Kurva baku HCl pH 1,2		Kurva baku NaOH	
	Kadar (µg/ml)	Absorbansi	Kadar (µg/ml)	Absorbansi
<b>LOD</b>	25,4210	0,2159	24,9728	0,2116
<b>LOQ</b>	76,2630	0,7034	74,9186	0,6905

#### 4. Penetapan kadar ofloksasin

Persyaratan kadar merupakan salah satu tolak ukur kualitas suatu obat, dimana obat akan optimal memberikan efek farmakologinya bila sesuai dengan kadar yang ditentukan. Hasil penetapan kadar tablet ofloksasin diperoleh setelah membuat kurva baku. Hasil persamaan regresi linier dari kurva baku yang didapat digunakan untuk menghitung kadar tablet ofloksasin kelima merek. Syarat yang diperlukan untuk melakukan uji disolusi suatu obat dan jumlah kadar suatu obat adalah kadar zat aktif tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% (USP 32

2007). Hasil penetapan kadar kelima merek tablet ofloksasin dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 5. Hasil penetapan kadar tablet ofloksasin pada pelarut NaOH**

Produk	Konsentrasi zat aktif (mg)	Kadar (% $\pm$ SD)
OIA	200,34	100,17 $\pm$ 0,30
ODB	202,45	101,22 $\pm$ 0,30
ODC	199,64	99,82 $\pm$ 0,53
OGD	200,34	100,17 $\pm$ 0,80
OGE	198,10	99,05 $\pm$ 2,55

Keterangan :

Obat OIA : Obat inovator A

Obat ODB : Obat dagang B

Obat ODC : Obat dagang C

Obat OGD : Obat generik D

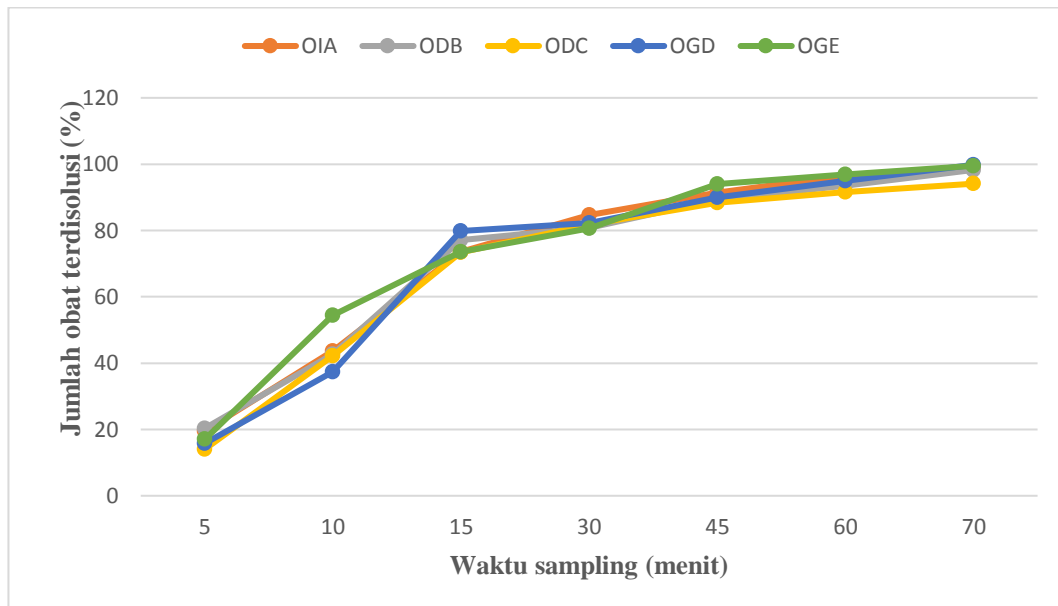
Obat OGE : Obat generik E

Kadar yang diperoleh menunjukkan bahwa kelima merek obat memenuhi persyaratan yang ditentukan oleh USP edisi 32 yaitu tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% sehingga dapat dilanjutkan dengan uji disolusi terbanding.

### C. Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan uji *in vitro* yang digunakan sebagai parameter untuk mengetahui jumlah zat aktif yang terlarut dalam media pelarut pada waktu, suhu dan alat tertentu yang didesain untuk menguji parameter disolusi terbanding. Uji ekivalensi *in vitro* atau yang disebut uji disolusi terbanding adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator/komparator.

Uji disolusi penting dalam bidang farmasi khususnya industri untuk mengetahui atau memberikan informasi terhadap keseragaman kadar, zat khasiat dalam suatu produksi obat (*batch*), perkiraan bioavailabilitas dari suatu khasiat obat dalam suatu formulasi, variabel kontrol proses dan untuk melihat pengaruh dari suatu perubahan formulasi (Raini 2010). Hasil uji disolusi kelima merek tablet ofloksasin dapat dilihat pada gambar 7.



**Gambar 8. Grafik % pelepasan tablet ofloksasin terhadap waktu**

Keterangan :

- Obat OIA : Obat inovator A
- Obat ODB : Obat dagang B
- Obat ODC : Obat dagang C
- Obat OGD : Obat generik D
- Obat OGE : Obat generik E

Berdasarkan grafik di atas dapat dilihat bahwa kelima produk memiliki % pelepasan obat yang hampir sama, namun pada menit ke 70 merek ODC terdisolusi relatif paling rendah dibandingkan dengan merek lain. Merek OGD dan OGE hampir mirip presentase disolusi dengan merek OIA sebagai inovator, namun untuk merek OGD pada menit ke 10 terdisolusi paling rendah. Hal tersebut kemungkinan terjadi karena waktu hancur tablet OGD terlalu lama sehingga pelepasan obatnya terhambat.

Disolusi dari kelima produk dipengaruhi oleh bahan salut yang digunakan di setiap pabrik karena produk yang diuji merupakan tablet salut selaput. Mutu fisik, faktor fisika kimia obat, faktor formulasi, dan metode fabrikasi juga dapat mempengaruhi proses disolusi obat tersebut karena setiap pabrik mempunyai formulasi dan metode fabrikasi yang berbeda-beda (Fudholi 2013). Zat khasiat dalam bentuk amorf lebih mudah larut dibandingkan bentuk kristal, namun bentuk kristal lebih stabil daripada bentuk amorf. Laju disolusi dipengaruhi oleh kelarutan

obat dalam bentuk garam, bentuk garam lebih mudah larut dibandingkan bentuk asam (Raini 2010).

### 1. Parameter $Q_{30}$

Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui proses melarutnya suatu obat yang dinyatakan dalam persen. Parameter yang digunakan untuk menentukan disolusi suatu obat salah satunya adalah parameter  $Q_{30}$ . Parameter  $Q_{30}$  yaitu dalam waktu 30 menit obat terdisolusi sebanyak 80%. Hasil  $Q_{30}$  kelima merek tablet ofloksasin dapat dilihat pada tabel 6.

**Tabel 6. Hasil  $Q_{30}$  kelima merek tablet ofloksasin**

Pemeriksaan	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
$Q_{30}$	84,65±0,54	80,73±0,28	81,72±0,45	82,29±0,26	80,58±0,26

Keterangan :

Obat OIA : Obat inovator A

Obat ODB : Obat dagang B

Obat ODC : Obat dagang C

Obat OGD : Obat generik D

Obat OGE : Obat generik E

Syarat  $Q_{30}$  yang tercantum pada United States Pharmacopeia edisi 32 adalah dalam waktu 30 menit obat harus terdisolusi sebanyak 80%. Produk uji kelima merek tablet ofloksasin tersebut telah memenuhi persyaratan karena nilai  $Q_{30}$  yang dihasilkan lebih dari 80% yang artinya kelima merek obat mampu memberikan ketersediaan farmasetik lebih dari 80%. Nilai  $Q_{30}$  yang dihasilkan juga beragam, nilai tertinggi terdapat pada merek OIA. Nilai  $Q_{30}$  yang beragam dikarenakan setiap pabrik memproduksi produknya dengan formulasi dan metode pembuatan yang berbeda.

Uji statistik juga dilakukan untuk membandingkan kelima merek tablet. Uji *Post Hoc LSD* menunjukkan bahwa produk OIA-ODB, OIA-ODC, OIA-OGD, OIA-OGE, ODB-ODC, ODB-OGD, ODC-OGE, dan OGD-OGE mempunyai perbedaan signifikan. Hasil uji statistik parameter  $Q_{30}$  selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 9.

## 2. Parameter DE<sub>30</sub>

Parameter yang digunakan dalam uji disolusi terbanding selain Q<sub>30</sub> adalah DE<sub>30</sub> (*Dissolution Efficiency*). DE<sub>30</sub> merupakan parameter yang digunakan untuk membandingkan jumlah bahan aktif yang terlarut dari berbagai produk obat.

*Dissolution efficiency* menggambarkan kemampuan pelepasan obat pada rentang waktu tertentu yang digambarkan dengan perbandingan luas area dibawah kurva jumlah obat terdisolusi sebagai waktu terhadap 100% jumlah obat terdisolusi secara teoritis (Edyaningrum 2013). Hasil yang didapat terhadap produk uji berbeda-beda, OGE memiliki kecepatan disolusi paling baik karena memiliki nilai paling tinggi. Perbedaan nilai DE<sub>30</sub> disebabkan faktor formulasi dari setiap pabrik yang memproduksi. Hasil dari DE<sub>30</sub> dapat dilihat pada tabel 7.

**Tabel 7. Hasil uji DE<sub>30</sub> tablet ofloksasin**

Pemeriksaan	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
DE <sub>30</sub>	56,22±0.31	56,38±0,30	54,27±0.12	56,07±0.29	56,58±0.20

Keterangan :

Obat OIA : Obat inovator A  
 Obat ODB : Obat dagang B  
 Obat ODC : Obat dagang C  
 Obat OGD : Obat generik D  
 Obat OGE : Obat generik E

Uji statistik juga dilakukan untuk membandingkan kelima merek tablet. Uji *Post Hoc LSD* menunjukkan bahwa produk OIA-ODB, OIA-OGD, dan OIA-OGE menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dari masing-masing merek. Hasil uji statistik parameter Q<sub>30</sub> selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 9.

## 3. Parameter *Difference Factor* (F<sub>1</sub>) dan *Similary Factor* (F<sub>2</sub>)

Parameter *Difference Factor* (F<sub>1</sub>) dan *Similary Factor* (F<sub>2</sub>) digunakan untuk membandingkan profil disolusi setiap merek obat. Nilai F<sub>1</sub> mempunyai batasan antara 0-15 (Dresman & Kramer 2005). Nilai F<sub>2</sub> 50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi kedua kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk, jika produk *copy* dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat > 85 % melarut dalam waktu ≤15 menit dalam media dengan metode uji yang dianjurkan, perbandingan profil disolusi tidak diperlukan (BPOM 2004).



**Tabel 8. Hasil uji F<sub>1</sub> dan F<sub>2</sub> tablet ofloksasin**

No	Produk Obat	Parameter	
		F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>
1	OIA-ODB	2,96	77,07
2	OIA-ODC	4,52	68,90
3	OIA-OGD	4,43	68,50
4	OIA-OGE	4,11	64,79
5	ODB-ODC	3,68	71,53
6	ODB-OGD	3,51	73,60
7	ODB-OGE	5,61	61,69
8	ODC-OGD	5,00	67,44
9	ODC-OGE	6,78	59,26
10	OGD-OGE	6,51	55,54

Keterangan :

Obat OIA : Obat inovator A

Obat ODB : Obat dagang B

Obat ODC : Obat dagang C

Obat OGD : Obat generik D

Obat OGE : Obat generik E

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai F<sub>1</sub> dari produk uji OIA-OGD dan OIA-OGE memenuhi persyaratan F<sub>1</sub>, semakin kecil nilai F<sub>1</sub> maka perbedaan profil disolusi semakin kecil, apabila nilai F<sub>1</sub> semakin besar maka perbedaan profil disolusi semakin besar.

Nilai F<sub>2</sub> dari masing-masing produk uji dengan pembanding inovator mempunyai nilai > 50 yang berarti bahwa tidak ada perbedaan profil disolusi dari semua merek obat. Produk uji OGD dan OGE memiliki kemiripan profil disolusi dengan inovator, namun nilai F<sub>2</sub> paling tinggi dimiliki oleh produk uji OGD sehingga produk uji OGD memiliki profil disolusi yang mirip dengan inovator.

Faktor yang dapat menyebabkan adanya perbedaan profil disolusi antara lain mutu fisik dari tablet tersebut, formulasi tablet meliputi eksipien atau zat tambahan tablet, tanggal kadaluarsa tablet, penyimpanan tablet dan faktor lain yang berkaitan dengan uji disolusi. Perbedaan nilai F<sub>1</sub> dan F<sub>2</sub> juga dipengaruhi oleh hasil disolusi pada tiap pengambilan. Hasil disolusi juga berpengaruh pada hasil mutu fisik. Mutu fisik yang berbeda dipengaruhi oleh perbedaan formulasi yang sudah ditetapkan oleh pabrik yang memproduksi.

**BAB V**  
**KESIMPULAN DAN SARAN**

**A. Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Produk uji kelima merek tablet ofloksasin memenuhi persyaratan standar uji mutu fisik tablet.
2. Produk uji dari kelima merek obat yang beredar di pasaran memiliki profil disolusi yang sama.

**B. Saran**

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

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M. 1989. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Company. Easton-Pennsylvania, 56, 151-153, 166-167. Easton-Pennsylvania, 1989,56, 151-153, 166-167.
- Agoes, G. 2008. *Pengembangan Sediaan Farmasi (edisi revisi dan perluasan)*. Bandung: Penerbit ITB. Hal. 376-380.
- Akbuga, J., Gursoy, A., and Kendi, E. 1998. *The Preparation and Stability of Fast Release Ofloksasine – PVP Solid Dispersion*, Drug-Dev. Ind. Pharm, 14 (10), 1439-1464
- Allen, L. V. Jr., Popovich, N. G., and Ansel, H.C. 2005. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System. Eight Edition*. Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia. 154-162, 238-239.
- Almisbah, Z. 2008. *Penatalaksanaan hipertensi non farmakologi dalam penurunan angka kejadian stroke*.
- Ansel, H. C. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Hal. 1-3, 118-125, 244-256.
- Anwar, S. 2010. *Obat Generik Lebih Murah daripada Merk Dagang*. Jakarta.
- [Anonim]. 2002. *WHO: List of Essential Drugs*. 12th ed. revised April.
- Banakar Vu. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker. New York. 192-194, 143-149, 172-176.
- Bauer, M., A. Couteau, F. Monjanel, M. Pages, J.Y. Videau, and O. Yamoego. 2002. *“Effects of The Physical Characteristics of Ofloksasine on Its Release from Generic Tablets”*, *STP Pharma Pratiques*. 76-84
- BPOM. 2005. *Pedoman Uji Bioekivalensi*. BPOM RI, Jakarta: BPOM RI.
- Dachriyanus. 2004. *Analisis Struktur Senyawa Organik Secara Spektrofotometri*, Cetakan pertama, Padang, CV. Trianda Anugrah Pratama, hal. 38-39.
- Departemen Kesehatan RI. 2006. *Surat Keputusan Menteri Kesehatan RI No 189/MENKES/SK/III/ 2006 Tentang Kebijakan Obat Nasional, Departemen Kesehatan RI*. Jakarta.
- Dimiyanti, V. 2012. *Prevalensi Hipertensi di Indonesia Masih Tinggi*. Dipetik 9 Februari 2013

- Dirjen POM. 1979. *Farmakope Indonesia, Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 6 -7, 262-263. 748, 756.
- Dirjen POM. 1995. *Farmakope Indonesia. Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 2 – 4, 189, 190, 400-401, 1083, 1084, 1085.
- Dressman, J. and Kramer, J. 2005. *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor & Francis, Boca Raton, p. 1.
- Drlica, K., and X. Zhao. 1997. *DNA Gyrase, Topoisomerase IV, and the 4-quinolones*. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 61:337-392
- Edyaningrum, A., 2013, *Perbandingan Mutu Fisik Dan Profil Disolusi Tablet. Glibenklamida Merek Dagang Dan Generik*, Skripsi.
- FDA. 2014a. *Draft Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – General Considerations*.
- Fu, K.P., Lafredo, S.C., Foleno, B. 1992. *In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of Levofloxacin (L-Ofloxacin), an Optically Active Ofloxacin*. R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute. Raritan, New Jersey.
- Hayakawa, I., Atarashi, S., Yokohama, S. 1986. *Synthesis and Antibacterial Activities of Optically Active Ofloxacin*.
- Idris, F., Widjajarta, M., 2008. *Obat Generik Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah*.
- Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. 2003. *"Informasi Spesialite Obat Indonesia"*, Volume 38.
- Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia. 2005. *"ISO Indonesia Generik Berlogo"*, Jakarta.
- Kawahara, S. *"Chemotherapeutic agents under study"*. Nippon Rinsho. 1998; 56 (12): 3096–9.
- Khalid, S., S. Gauhar, R. Rehman, & S. Fatima. 2012. *Post Market Surveillance of Different Brand of Ofloxacin 200 mg Tablets Available In Local Market of Karachi (Pakistan)*. Int J Pharm Pharm Sci. 4: 668-672.
- Kiran, N.R., Palanichamy., Rajesh, M. 2010. *Formulation and Evaluation of Orodispersible Piroxicam Tablets*. Journal of Pharmaceutical Science and Research , 2(10): 615-621.
- Lachman, L., Lieberman, HA., Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Industri Farmasi II* , Edisi III. diterjemahkan oleh Siti Suyatmi dan Iis Aisyah. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

- Lukmanto, H. 2003. *Informasi Akurat Produk Farmasi di Indonesia*. Edisi II. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. hal. 588
- Martin, A., Swarbrick, J., and Cammarata, A. 2006. *Farmasi Fisik : Dasar – Dasar Farmasi Fisik dalam Ilmu Farmasetika*. Vol I, Edisi III, Yoshita, penerjemah; Jakarta: Universitas Indonesia Press. Terjemahan dari: Physical Pharmacy. hlm 399-413, 840-847
- Nelson, JM.; Chiller, TM.; Powers, JH.; Angulo, FJ. “*Fluoroquinolone-resistant Campylobacter species and the withdrawal of fluoroquinolones from use in poultry: a public health success story*”. Clin Infect Dis. 2007; 44 (7): 977–80.
- Nugraheni, D., Hennam R. 2006. *Perbandingan Bioavailabilitas Alopurinol dalam Sediaan generik dan paten secara in vitro*, Semarang: Universitas Diponegoro, 2006.
- Ratnaningtyas, Y., Djatmiko, W. 2011. *Hubungan Kepribadian Tipe d dengan Kejadian Hipertensi di RSUD Prof. dr. Margono Soekardjo*. Mandala of Health,5 (2).
- Sarnianto, P. 2007. *Strategi Sanbe menekuk pasar ethical*, SWA MAJALAH, 28 Juni 2007
- Shargel L. 1999. *Applied Biopharmaceutics 4th edision*, prince-Hall International, London. Hal. 129-139, 140-142, 150-151.
- Shargel, L. dan Yu. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi Kedua. Surabaya: Airlangga University Press. Hal. 449-453.
- Shargel, L., Yu, A., and Wu, S. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi kedua, Airlangga University Press, Surabaya. Hal 167 – 187.
- Siregar, Charles J.P, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar– Dasar Praktis*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran, EGC. Hal. 54, 56, 83-89, 90, 98-110.
- Sulaiman, T.N.S. 2007. *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 56 – 59, 198 – 215.
- Sunoko, Henna Rya. 2004. *Calculations Associated with Drug Availability and Pharmacokineticsin Strategy to Improve Drug Rationality*. Medical Faculty Diponegoro University. Semarang. 5004. hal 26-40.
- Sweetman, S.C. 2007. *Martindale 35: The Complete Drug Reference*. London: The Pharmaceutical Press.

- Syamsuni, 2006, *Farmasetika Dasar Dan Hitungan Farmasi*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta. 29 – 31.
- Syukri. 2002. *Biofarmasetika*. Universitas Islam Indonesia Press, Yogyakarta, hal. 36-37,65,71-73
- Tedjasukmana Pradana, 2012. *Tata Laksana Hipertensi, Departemen Kardiologi, RS Premier Jatinegara dan RS Grha Kedoya*, Jakarta.
- Tjay, T. H., dan Kirana R. 2002. *Obat-Obat Penting*. Cetakan Kedua. Edisi Kelima. PT Elexmedia Komputindo. Jakarta. Hal. 492, 707
- United States Pharmacopeia. 2008. *United States Pharmacopeia 32-National Formulary 27*. United States Pharmacopeia Convention Inc., Rockville.
- Widjajarta, M. 2004. *Harga Netto Apotek obat generik cenderung menguntungkan produsen dan Apotek*.
- Widodo, Rahayu. 2004. *Panduan Keluarga Memilih dan Menggunakan Obat*. Yogyakarta: Kreasi Wacana.
- Wijaya, W.W., Ratnapuri P.H., Fitriana, M. 2017. *Uji Disolusi Terbanding Tablet Ofloxacin Berlogo dan Generik Bermerek terhadap Inovator dalam Media Dapar HCl pH 4,5*.

*L*

*A*

*M*

*P*

*I*

*R*

*A*

*N*

**Lampiran 1. Hasil pemeriksaan keseragaman ukuran tablet ofloksasin**

<b>Produk obat</b>	<b>Tebal tablet</b>	<b>Diameter tablet</b>	<b><math>\leq 1 \frac{1}{3} \times</math> tebal tablet</b>	<b><math>\geq 3 \times</math> tebal tablet</b>
<b>OIA</b>	0,42	1,02	0,56	1,26
	0,42	1,02	0,56	1,26
	0,43	1,03	0,57	1,29
	0,43	1,03	0,57	1,29
	0,42	1,03	0,56	1,26
<b>ODB</b>	0,47	1,01	0,63	1,41
	0,47	1,01	0,63	1,41
	0,47	1,03	0,63	1,41
	0,48	1,01	0,64	1,44
	0,47	1,02	0,63	1,41
<b>ODC</b>	0,40	1,02	0,53	1,20
	0,41	1,02	0,55	1,23
	0,41	1,02	0,55	1,23
	0,41	1,02	0,55	1,23
	0,42	1,02	0,56	1,26
<b>OGD</b>	0,45	0,45	0,60	1,35
	0,45	0,45	0,60	1,35
	0,45	0,45	0,60	1,35
	0,45	0,45	0,60	1,35
	0,45	0,45	0,60	1,35
<b>OGE</b>	0,42	0,42	0,56	1,26
	0,42	0,42	0,56	1,26
	0,42	0,42	0,56	1,26
	0,42	0,42	0,56	1,26
	0,42	0,42	0,56	1,26

Keterangan :

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



**Lampiran 2. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet ofloksasin**

Lampiran	Berat (mg)				
	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	375	354	336	282	367
2	369	352	340	281	355
3	360	352	338	287	364
4	368	335	337	290	360
5	363	353	329	282	369
6	362	357	335	282	362
7	366	348	333	284	351
8	364	356	337	278	363
9	370	345	341	286	364
10	366	355	342	284	365
11	367	338	335	281	360
12	364	350	334	290	371
13	370	351	332	284	364
14	369	349	335	280	365
15	376	346	338	278	360
16	373	352	338	279	363
17	369	350	336	284	364
18	368	348	326	286	363
19	369	356	334	286	363
20	365	338	332	287	365
<b>Rata-rata</b>	367,65	349,25	335,40	283,55	362,9
<b>SD</b>	4,12	6,22	3,87	3,56	4,40
<b>CV (%)</b>	1,12	1.78	1.15	1.26	1.21

Perhitungan rentang keseragaman bobot

Produk	A		B	
	Minimal	Maksimal	Minimal	Maksimal
<b>OIA</b>	386,03	349,27	404,42	330,89
<b>ODB</b>	366,71	331,79	384,18	314,33
<b>ODC</b>	352,17	318,63	368,94	301,86
<b>OGD</b>	304,81	262,28	326,08	241,01
<b>OGE</b>	381,05	344,76	399,19	326,61

Keterangan :

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

Kolom B : penyimpangan 10% bobot rata-rata tablet, kecuali OGD 15%

Rentang minimal penyimpangan kolom A :

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

Rentang minimal penyimpangan kolom B :

$$= \text{rata - rata bobot tablet produk} + \left( \frac{10}{100} \times \text{rata - rata bobot produk} \right)$$

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		keseragaman bobot
N		100
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	339,75
	Std. Deviation	30,747
Most Extreme Differences	Absolute	.180
	Positive	.147
	Negative	-.180
Kolmogorov-Smirnov Z		1,805
Asymp. Sig. (2-tailed)		.003

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

#### Hipotesis :

$H_0$  = data keseragaman bobot mengikuti distribusi normal

$H_1$  = data keseragaman bobot mengikuti distribusi tidak normal

#### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

#### Keputusan :

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* diperoleh signifikansi =  $0,000 < 0,05$  ( $H_0$  ditolak). Disimpulkan data tersebut terdistribusi tidak normal sehingga tidak dapat dilakukan uji *ANOVA*, namun dapat dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*

### Kruskal-Wallis Test

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

		keseragaman bobot
Chi-Square		90.302
Df		4
Asymp. Sig.		.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: obat

#### Hipotesis :

$H_0$  = kelima tablet ofloksasin memiliki keseragaman bobot mirip

$H_1$  = kelima tablet ofloksasin memiliki keseragaman bobot tidak mirip

#### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka kelima data keseragaman bobot tablet memiliki perbedaan yang signifikan / tidak mirip

**Mann-Whitney Test****OIA-ODB****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,416
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan ODB memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan ODB memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin ODB

**OIA-ODC****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,417
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan ODC memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan ODC memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin ODC

**OIA-OGD****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,419
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan OGD memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OGD

**OIA-OGE****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	84,000
Wilcoxon W	294,000
Z	-3,153
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan OGE memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan OGE memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :  
 Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima  
 Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,001 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OGE  
**ODB-ODC**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	20,500
Wilcoxon W	230,500
Z	-4,865
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan ODC memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan ODC memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :  
 Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima  
 Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin ODC  
**ODB-OGD**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,418
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan OGD memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OGD

**ODB-OGE**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	13,000
Wilcoxon W	223,000
Z	-5,067
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan OGE memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan OGE memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OGE

**ODC-OGD****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,419
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODC dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODC dan OGD memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin ODC tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OGD

**ODC-OGE****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,420
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODC dan OGE memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODC dan OGE memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin ODC tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OGE

**OGD-OGE**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,423
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OGD dan OGE memiliki mean keseragaman bobot sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OGD dan OGE memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  maka mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OGD tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet ofloksasin OGE



### Lampiran 3. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet

Replikasi	Kekerasan tablet (kg)				
	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	13,2	15,2	11,3	11,4	11,6
2	13	15,5	10,5	13,8	14,2
3	16	14,6	10,4	14,7	11,3
4	16	15,1	10,2	10,5	10,5
5	15,2	15,6	8,8	12,8	14,9
6	14,4	15,2	11,7	14,1	12,8
<b>Rata-rata</b>	14,63	15,20	10,48	12,88	12,55
<b>SD</b>	1,33	0,35	1,01	1,64	1,73

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kekerasan Tablet
N		30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	13,150
	Std. Deviation	2,0900
Most Extreme Differences	Absolute	,142
	Positive	,123
	Negative	-,142
Kolmogorov-Smirnov Z		,777
Asymp. Sig. (2-tailed)		,581

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Hipotesis :

$H_0$  = data kekerasan tablet mengikuti distribusi normal

$H_1$  = data kekerasan tablet mengikuti distribusi tidak normal

### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

### Keputusan :

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* diperoleh signifikansi =  $0,581 > 0,05$  ( $H_0$  diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji *ANOVA*.

### Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan Tablet

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,537	4	25	,020

### Hipotesis :

$H_0$  = data kekerasan tablet memiliki varians yang sama

$H_1$  = data kekerasan tablet memiliki varians yang berbeda

### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

### Keputusan :

Nilai probabilitas *Levene Statistic*  $0,020 < 0,05$  ( $H_0$  ditolak) maka kelima data kekerasan tablet mempunyai varians yang berbeda, sehingga tidak bisa dilanjutkan uji ANOVA.

### Kruskal-Wallis Test

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

	Kekerasan Tablet
Chi-Square	19,528
df	4
Asymp. Sig.	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Produk Obat

### Hipotesis :

$H_0$  = kelima tablet ofloksasin memiliki kekerasan tablet mirip

$H_1$  = kelima tablet ofloksasin memiliki kekerasan tablet tidak mirip

### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

### Keputusan :

Diperoleh nilai signifikansi  $0,001 < 0,05$  maka kelima data kekerasan tablet memiliki perbedaan yang signifikan / tidak mirip

### Mann-Whitney Test

#### OIA-ODB

#### Test Statistics<sup>a</sup>

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	15,000
Wilcoxon W	36,000
Z	-,485
Asymp. Sig. (2-tailed)	,628
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,699 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

### Hipotesis :

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan ODB memiliki mean kekerasan tablet sama  
 $H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan ODB memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :  
 Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima  
 Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,699 > 0,05$  maka mean kekerasan tablet ofloksasin OIA sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin ODB.

**OIA-ODC**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan ODC memiliki mean kekerasan tablet sama  
 $H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan ODC memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :  
 Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima  
 Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,002 < 0,05$  maka mean kekerasan tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin ODC.

**OIA-OGD**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	7,000
Wilcoxon W	28,000
Z	-1,764
Asymp. Sig. (2-tailed)	,078
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,093 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan OGD memiliki mean kekerasan tablet sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan OGD memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,093 > 0,05$  maka mean kekerasan tablet ofloksasin OIA sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin OGD.

**OIA-OGE****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	26,000
Z	-2,085
Asymp. Sig. (2-tailed)	,037
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,041 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan OGE memiliki mean kekerasan tablet sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan OGE memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,041 < 0,05$  maka mean kekerasan tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin OGE.

**ODB-ODC****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-2,887
Asymp. Sig. (2-tailed)	,004
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan ODC memiliki mean kekerasan tablet sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan ODC memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,002 < 0,05$  maka mean kekerasan tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin ODC.

**ODB-OGD**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	22,000
Z	-2,727
Asymp. Sig. (2-tailed)	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,004 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan OGD memiliki mean kekerasan tablet sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan OGD memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,004 < 0,05$  maka mean kekerasan tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin OGD.

**ODB-OGD**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	1,000
Wilcoxon W	22,000
Z	-2,727
Asymp. Sig. (2-tailed)	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,004 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan OGE memiliki mean kekerasan tablet sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan OGE memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,004 < 0,05$  maka mean kekerasan tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin OGE.

**ODC-OGD**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	3,500
Wilcoxon W	24,500
Z	-2,326
Asymp. Sig. (2-tailed)	,020
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,015 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODC dan OGD memiliki mean kekerasan tablet sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODC dan OGD memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,015 > 0,05$  maka mean kekerasan tablet ofloksasin ODC sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin OGD.

**ODC-OGE**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	5,000
Wilcoxon W	26,000
Z	-2,089
Asymp. Sig. (2-tailed)	,037

Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,041 <sup>b</sup>
--------------------------------	-------------------

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

H<sub>0</sub> = tablet ofloksasin ODC dan OGE memiliki mean kekerasan tablet sama

H<sub>1</sub> = tablet ofloksasin ODC dan OGE memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H<sub>0</sub> diterima

Probabilitas < 0,05 maka H<sub>0</sub> ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi 0,041 > 0,05 maka mean kekerasan tablet ofloksasin ODC sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin OGE.

**OGD-OGE**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Kekerasan Tablet
Mann-Whitney U	17,000
Wilcoxon W	38,000
Z	-,161
Asymp. Sig. (2-tailed)	,872
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,937 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

H<sub>0</sub> = tablet ofloksasin OGD dan OGE memiliki mean kekerasan tablet sama

H<sub>1</sub> = tablet ofloksasin OGD dan OGE memiliki mean kekerasan tablet tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H<sub>0</sub> diterima

Probabilitas < 0,05 maka H<sub>0</sub> ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi 0,937 > 0,05 maka mean kekerasan tablet ofloksasin OGD sama dengan mean kekerasan tablet ofloksasin OGE

**Lampiran 4. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet**

Replikasi	Waktu (menit)				
	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	5,08	8,50	4	13,44	12,27
2	5,14	8,58	4,26	13,42	12,32
3	5,18	8,52	4,02	13,34	12,38
4	5,12	8,64	4,28	13,42	12,23
Rata-rata	5,13	8,56	4,14	13,42	12,23
SD	0,04	0,06	0,15	0,06	0,06

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Waktu Hancur
N		20
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	8,7100
	Std. Deviation	3,80645
Most Extreme Differences	Absolute	,223
	Positive	,223
	Negative	-,222
Kolmogorov-Smirnov Z		,998
Asymp. Sig. (2-tailed)		,272

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Hipotesis :**

$H_0$  = data waktu hancur tablet mengikuti distribusi normal

$H_1$  = data waktu hancur tablet mengikuti distribusi tidak normal

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* diperoleh signifikansi =  $0,272 > 0,05$  ( $H_0$  diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji ANOVA.

**Test of Homogeneity of Variances**

Waktu Hancur

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
9,057	4	15	,001

**Hipotesis :**

$H_0$  = data waktu hancur tablet memiliki varians yang sama

$H_1$  = data waktu hancur tablet memiliki varians yang berbeda

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :



Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Nilai probabilitas *Levene Statistic*  $0,001 < 0,05$  ( $H_0$  ditolak) maka kelima data waktu hancur tablet mempunyai varians yang berbeda, sehingga tidak dapat dilanjutkan uji ANOVA

**Kruskal-Wallis Test**  
**Test Statistics<sup>a,b</sup>**

	Waktu Hancur
Chi-Square	18,286
df	4
Asymp. Sig.	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Produk Obat

**Hipotesis :**

$H_0$  = kelima tablet ofloksasin memiliki waktu hancur tablet mirip

$H_1$  = kelima tablet ofloksasin memiliki waktu hancur tablet tidak mirip

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,001 < 0,05$  maka kelima data waktu hancur tablet memiliki perbedaan yang signifikan / tidak mirip

**Mann-Witney Test**

**OIA-ODB**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan ODB memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan ODB memiliki waktu hancur tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin ODB.

**OIA-ODC**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan ODC memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan ODC memiliki waktu hancur tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin ODC.

**OIA-OGD**

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan OGD memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan OGD memiliki waktu hancur tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin OGD.

#### OIA-OGE

##### Test Statistics<sup>a</sup>

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

#### Hipotesis :

$H_0$  = tablet ofloksasin OIA dan OGE memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OIA dan OGE memiliki waktu hancur tidak sama

#### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

#### Keputusan :

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin OIA tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin OGE.

#### ODB-ODC

##### Test Statistics<sup>a</sup>

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

#### Hipotesis :

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan ODC memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan ODC memiliki waktu hancur tidak sama

#### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

#### Keputusan :

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin ODC.

**ODB-OGD****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan OGD memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan OGD memiliki waktu hancur tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin OGD.

**ODB-OGE****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODB dan OGE memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODB dan OGE memiliki waktu hancur tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin ODB tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin OGE.

**ODC-OGD****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODC dan OGD memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODC dan OGD memiliki waktu hancur tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin ODC tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin OGD.

**ODC-OGE****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin ODC dan OGE memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin ODC dan OGE memiliki waktu hancur tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin ODC tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin OGE.

**OGD-OGE****Test Statistics<sup>a</sup>**

	Waktu Hancur
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	10,000
Z	-2,309
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,029 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Produk Obat

b. Not corrected for ties.

**Hipotesis :**

$H_0$  = tablet ofloksasin OGD dan OGE memiliki waktu hancur sama

$H_1$  = tablet ofloksasin OGD dan OGE memiliki waktu hancur tidak sama

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Diperoleh nilai signifikansi  $0,029 < 0,05$  maka waktu hancur tablet ofloksasin OGD tidak sama dengan waktu hancur tablet ofloksasin OGE.

### Lampiran 5. Kurva baku ofloksasin

Hasil pembacaan serapan larutan baku (pada lamda maks: 294: nm)

Larutan kurva baku dibuat dari hasil pengenceran larutan induk 100 µg/ml. Pembuatan larutan induk dibuat dengan menimbang saksama sejumlah 10 mg serbuk ofloksasin murni lalu dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan media dapar HCl pH 1,2 sampai tanda batas.

Variasi konsentrasi larutan baku berdasarkan rumus pengenceran (labu takar 10 mL):  $V_1C_1=V_2C_2$

- |            |   |            |   |
|------------|---|------------|---|
| - 30 µg/ml | : $V_1C_1=V_2C_2$<br>$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10$<br>ml . 30 µg/ml<br>$V_1 = 3 \text{ ml}$ | - 60 µg/ml | : $V_1C_1=V_2C_2$<br>$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10$<br>ml . 60 µg/ml<br>$V_1 = 6 \text{ ml}$ |
| - 40 µg/ml | : $V_1C_1=V_2C_2$<br>$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10$<br>ml . 40 µg/ml<br>$V_1 = 4 \text{ ml}$ | - 80 µg/ml | : $V_1C_1=V_2C_2$<br>$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10$<br>ml . 80 µg/ml<br>$V_1 = 8 \text{ ml}$ |
| - 50 µg/ml | : $V_1C_1=V_2C_2$<br>$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10$<br>ml . 50 µg/ml                         |            |   |

#### Kurva baku HCl :

Konsentrasi (µg/ml)	Serapan			Rata-rata
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
30	0,264	0,262	0,263	0,263
40	0,338	0,342	0,340	0,340
50	0,471	0,466	0,469	0,469
60	0,549	0,548	0,545	0,545
80	0,743	0,734	0,737	0,737
A	= 0,0278	Y	= 0,0278+0,009589x	
B	= 0,009589	R	= 0,9979	

#### Kurva Baku NaOH

Konsentrasi (µg/ml)	Serapan			Rata-rata
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
30	0,267	0,269	0,268	0,268
40	0,345	0,343	0,347	0,345
50	0,475	0,476	0,471	0,474
60	0,552	0,554	0,553	0,553
80	0,741	0,741	0,744	0,742
A	= 0,0214	Y	= 0,0214+0,009497x	
B	= 0,009497	R	= 0,9967	

### Lampiran 6. Penentuan LOD dan LOQ pada HCl 1,2

Konsentrasi ( $\mu\text{g/ml}$ )	Serapan (y)	$\hat{Y}$	$y - \hat{y}$	$ y - \hat{y} ^2$
30	0,263	0,315	-0,052	$2,75 \times 10^{-3}$
40	0,340	0,411	-0,071	$5,09 \times 10^{-3}$
50	0,469	0,507	0,038	$1,46 \times 10^{-3}$
60	0,545	0,603	-0,058	$3,38 \times 10^{-3}$
80	0,737	0,794	-0,058	$3,35 \times 10^{-3}$
			$\Sigma$	$1,60 \times 10^{-2}$

$$\hat{Y} = 0,0278 + 0,009589x$$

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

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

$$N = \text{jumlah data}$$

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

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,016043399}{5 - 2}} = 0,07312$$

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

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,07312}{0,009589}$$

$$\text{LOD} = 25,1668 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Abs LOD} = (0,009589 \times 25,1668) + 0,0278$$

$$= 0,269$$

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

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,07312}{0,009589}$$

$$\text{LOQ} = 76,2540 \mu\text{g/ml}$$

$$\text{Abs LOD} = (0,009589 \times 76,2540) + 0,0278$$

$$= 0,759$$



### Lampiran 7. Hasil penetapan kadar tablet ofloksasin pada HCl pH 1,2

#### 1. OIA (Obat Inovator A)

Replikasi	Serapan	Cx ( $\mu\text{g/ml}$ )	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0,220	20,04	200	50	200,44	100,22
2	0,221	20,15	200	50	201,48	100,74
3	0,220	20,04	200	50	200,44	100,39
<b>Rata<sup>2</sup></b>					<b>200,79</b>	<b>100,39</b>
<b>SD</b>					<b>0,60</b>	<b>0,30</b>

#### 2. ODB (Obat Dagang B)

Replikasi	Serapan	Cx ( $\mu\text{g/ml}$ )	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0,223	20,36	200	50	203,57	101,78
2	0,224	20,46	200	50	204,61	102,30
3	0,219	19,94	200	50	199,40	99,70
<b>Rata<sup>2</sup></b>					<b>202,52</b>	<b>101,26</b>
<b>SD</b>					<b>2,76</b>	<b>1,38</b>

#### 3. ODC (Obat Dagang C)

Replikasi	Serapan	Cx ( $\mu\text{g/ml}$ )	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0,218	19,84	200	50	198,35	99,18
2	0,221	20,15	200	50	201,48	100,74
3	0,219	19,94	200	50	199,40	99,70
<b>Rata<sup>2</sup></b>					<b>199,74</b>	<b>99,87</b>
<b>SD</b>					<b>1,59</b>	<b>0,80</b>

#### 4. OGD (Obat Generik D)

Replikasi	Serapan	Cx ( $\mu\text{g/ml}$ )	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0,222	20,25	200	50	202,52	101,26
2	0,219	19,94	200	50	199,40	99,70
3	0,221	20,15	200	50	201,48	100,74
<b>Rata<sup>2</sup></b>					<b>201,13</b>	<b>100,57</b>
<b>SD</b>					<b>1,59</b>	<b>0,80</b>

## 5. OGE (Obat Generik E)

Replikasi	Serapan	Cx ( $\mu\text{g/ml}$ )	Faktor buat	Faktor pengenceran	Kadar terukur (mg)	% Kadar
1	0,221	20,15	200	50	201,48	100,74
2	0,225	20,57	200	50	205,65	102,83
3	0,217	19,73	200	50	197,31	98,65
<b>Rata<sup>2</sup></b>					<b>201,48</b>	<b>100,74</b>
<b>SD</b>					<b>4,17</b>	<b>2,09</b>

Keterangan :

$$\text{Cx (Kadar)} = (\text{serapan} - 0,0278)/0,009589$$

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

$$\% \text{ Kadar} = \left( \frac{\text{kadar dalam sediaan (mg)}}{\text{dosis (mg)}} \right) \times 100\%$$

Contoh perhitungan OGE replikasi 1:

$$\begin{aligned} - \text{Cx (Kadar)} &= (\text{serapan} - 0,0278)/0,009589 \\ &= (0,221 - 0,0278)/0,009589 \\ &= 20,15 \mu\text{g/ml} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} - \text{Kadar terukur} &= \frac{\text{Cx (kadar)}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{20,15}{1000} \times 200 \times 50 \\ &= 201,48 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$- \% \text{ Kadar} = \left( \frac{\text{kadar dalam sediaan (mg)}}{\text{dosis (mg)}} \right) \times 100\%$$

$$\begin{aligned} \% \text{ Kadar} &= \left( \frac{201,48}{200} \right) \times 100\% \end{aligned}$$

$$= 100,74 \%$$

**Lampiran 8. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi tablet ofloksasin****1. OIA (Obat Inovator A)**

Waktu (menit)	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	18,79	20,66	19,26	19,57	0,97
10	45,18	42,39	43,31	43,63	1,42
15	72,32	73,71	74,64	73,56	1,17
30	84,33	85,27	84,35	84,65	0,54
45	90,40	92,75	91,34	91,50	1,18
60	96,52	96,56	96,54	96,54	0,02
70	99,42	98,99	98,51	98,97	0,46

**2. ODB (Obat Dagang B)**

Waktu (menit)	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	20,48	20,02	20,48	20,33	0,27
10	41,57	43,42	42,96	42,65	0,96
15	76,79	77,26	77,26	77,10	0,28
30	80,41	80,90	80,90	80,73	0,28
45	89,17	88,73	90,12	89,34	0,71
60	94,30	92,93	93,41	93,55	0,70
70	98,56	98,10	98,12	98,26	0,26

**3. ODC (Obat Dagang C)**

Waktu (menit)	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	14,19	14,19	13,72	14,03	0,27
10	42,07	42,54	42,07	42,23	0,27
15	74,02	73,09	73,08	73,40	0,54
30	81,42	81,41	82,34	81,72	0,54
45	88,41	87,94	88,88	88,41	0,47
60	92,19	91,24	91,25	91,56	0,55
70	94,59	93,63	94,11	94,11	0,48

## 4. OGD (Obat Generik D)

Waktu (menit)	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	16,43	15,96	15,03	15,80	0,71
10	37,61	38,54	36,19	37,45	1,18
15	80,02	80,03	79,52	79,86	0,29
30	82,30	81,84	82,74	82,29	0,45
45	90,20	89,27	90,64	90,04	0,70
60	94,91	95,37	94,42	94,90	0,47
70	100,13	100,12	99,16	99,81	0,56

## 5. OGE (Obat Generik E)

Waktu (menit)	% Terdisolusi			RERATA	SD
	Replikasi				
	1	2	3		
5	16,86	15,93	18,26	17,02	1,17
10	55,25	54,31	53,87	54,48	0,71
15	73,10	73,54	74,03	73,56	0,47
30	80,42	80,87	80,43	80,58	0,26
45	93,41	94,80	93,89	94,03	0,70
60	96,75	97,69	96,30	96,91	0,71
70	99,65	99,20	99,66	99,50	0,26

**Perhitungan kadar % terdisolusi tablet ofloksasin :**

1. Persamaan kurva baku ofloksasin dengan menggunakan larutan media HCl pH

$$1,2 \text{ adalah } y = 0,0278 + 0,009589x$$

Contoh Perhitungan Obat Generik D (OGD) replikasi 1.

Waktu (menit)	Serapan	FP	Kadar sampel ( $\mu\text{g/ml}$ )	Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi	Total koreksi	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0,063	10	3,67	36,71	33,04	0,00	0,00	33,04	16,43
10	0,108	10	8,36	83,64	75,27	0,37	0,37	75,64	37,61
15	0,198	10	17,75	177,50	159,75	0,84	1,20	160,95	80,02
30	0,201	10	18,06	180,62	162,56	1,77	2,98	165,54	82,30
45	0,216	10	19,63	196,27	176,64	1,81	4,78	181,42	90,20
60	0,224	10	20,46	204,61	184,15	1,96	6,75	190,90	94,91
70	0,233	10	21,40	214,00	192,60	2,05	8,79	201,39	100,13

2. Kadar sampel :  $y = 0,0278 + 0,009589x$   
 $0,201 = 0,0278 + 0,009589x$   
 $x = 18,06 \mu\text{g/ml}$
3. Kadar = kadar sampel x faktor pengenceran  
 $= 18,06 \times 10$   
 $= 180,62 \mu\text{g/ml}$
4. Jumlah = kadar x medium disolusi (L)  
 $= 180,62 \times 0,9$   
 $= 162,56 \text{ mg}$
5. Koreksi =  $\frac{\text{volume sampling (ml)}}{\text{medium disolusi (ml)}} \times \text{jumlah sampel sebelumnya}$   
 $= \frac{10}{900} \times 159,75$   
 $= 1,77 \text{ mg}$
6. Total koreksi = total koreksi pada sampling sebelumnya (mg) + koreksi (mg)  
 $= 1,20 + 1,77$   
 $= 2,98 \text{ mg}$
7. Terdisolusi = jumlah obat terdisolusi (mg) + total koreksi (mg)  
 $= 162,56 + 2,98$   
 $= 165,54 \text{ mg}$
8. % disolusi =  $\frac{\text{jumlah obat yang terdisolusi total}}{\text{kadar tablet ofloksasin}} \times 100\%$   
 $= \frac{165,56}{201,13} \times 100\%$   
 $= 100,13 \%$

### Lampiran 9. Hasil uji Q<sub>30</sub> tablet ofloksasin

Replikasi	Q <sub>30</sub> (%)				
	OIA	ODB	ODC	OGD	OGE
1	84,33	80,41	81,42	82,30	80,42
2	85,27	80,90	81,41	81,84	80,87
3	84,35	80,90	82,34	82,74	80,43
Rata-rata	84,65	80,73	81,72	82,29	80,58
SD	0,54	0,28	0,54	0,45	0,26

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Q 30
N		15
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	82,0620
	Std. Deviation	1,68896
Most Extreme Differences	Absolute	,181
	Positive	,181
	Negative	-,164
Kolmogorov-Smirnov Z		,703
Asymp. Sig. (2-tailed)		,707

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

#### Hipotesis :

H<sub>0</sub> = data Q30 mengikuti distribusi normal

H<sub>1</sub> = data Q30 mengikuti distribusi tidak normal

#### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H<sub>0</sub> diterima

Probabilitas < 0,05 maka H<sub>0</sub> ditolak

#### Keputusan :

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* diperoleh signifikansi = 0,707 > 0,05 (H<sub>0</sub> diterima). Disimpulkan data tersebut terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji ANOVA.

#### Test of Homogeneity of Variances

Q 30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,172	4	10	,380

#### Hipotesis :

H<sub>0</sub> = data Q30 memiliki varians yang sama

H<sub>1</sub> = data Q30 memiliki varians yang berbeda

#### Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H<sub>0</sub> diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Nilai probabilitas *Levene Statistic*  $0,380 > 0,05$  ( $H_0$  diterima) maka kelima data Q30 tablet mempunyai varians sama, sehingga bisa dilanjutkan uji ANOVA

### ANOVA

Q 30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	38,025	4	9,506	49,742	,000
Within Groups	1,911	10	,191		
Total	39,936	14			

**Hipotesis :**

$H_0$  = data Q30 memiliki tidak ada perbedaan

$H_1$  = data Q30 memiliki perbedaan

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima

Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Data uji ANOVA nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  ( $H_0$  ditolak) maka kelima data Q30 memiliki perbedaan yang signifikan

### Post Hoc Tests

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable: Q 30

LSD

(I) Produk Obat	(J) Produk Obat	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OIA	ODB	4,24667*	,35694	,000	3,4513	5,0420
	ODC	3,26000*	,35694	,000	2,4647	4,0553
	OGD	2,69000*	,35694	,000	1,8947	3,4853
	OGE	4,41000*	,35694	,000	3,6147	5,2053
ODB	OIA	-4,24667*	,35694	,000	-5,0420	-3,4513
	ODC	-,98667*	,35694	,020	-1,7820	-,1913
	OGD	-1,55667*	,35694	,001	-2,3520	-,7613
	OGE	,16333	,35694	,657	-,6320	,9587
ODC	OIA	-3,26000*	,35694	,000	-4,0553	-2,4647
	ODB	,98667*	,35694	,020	,1913	1,7820
	OGD	-,57000	,35694	,141	-1,3653	,2253
	OGE	1,15000*	,35694	,009	,3547	1,9453
OGD	OIA	-2,69000*	,35694	,000	-3,4853	-1,8947
	ODB	1,55667*	,35694	,001	,7613	2,3520

OGE	ODC	,57000*	,35694	,141	-,2253	1,3653
	OGE	1,72000*	,35694	,001	,9247	2,5153
	OIA	-4,41000*	,35694	,000	-5,2053	-3,6147
	ODB	-,16333	,35694	,657	-,9587	,6320
	ODC	-1,15000*	,35694	,009	-1,9453	-,3547
	OGD	-1,72000*	,35694	,001	-2,5153	-,9247

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



### Lampiran 10. Hasil uji DE<sub>30</sub> tablet ofloksasin

Replikasi	DE <sub>30</sub> (%)				
	OMA	OMB	OMC	OGD	OGE
1	55,85	56,04	54,41	56,25	56,49
2	56,40	56,55	54,17	56,22	56,44
3	56,40	56,55	54,24	55,73	56,81
Rata-rata	56,22	48,65	54,27	56,07	56,58
SD	0,31	0,54	0,12	0,29	0,20

#### Perhitungan DE<sub>30</sub> :

Contoh perhitungan DE<sub>30</sub> Obat Generik D (OGD) replikasi 1

Waktu	Kadar terdisolusi (%)	Perhitungan	AUC
5	33,04	1/2 x (5 - 0) x (16,43 + 0)	41,07
10	75,64	1/2 x (10 - 5) x (37,61 + 16,43)	135,09
15	160,95	1/2 x (15 - 10) x (80,02 + 37,61)	294,08
30	165,54	1/2 x (30 - 15) x (82,30 + 80,02)	1217,45
45	181,42	1/2 x (45 - 30) x (90,20 + 82,30)	1293,81
60	190,90	1/2 x (60 - 45) x (94,91 + 90,20)	1340,42
70	201,39	1/2 x (70 - 60) x (100,13 + 94,91)	975,20

Harga DE<sub>60</sub> Obat Generik E (OGE) replikasi 1 dihitung dengan cara:

$$\begin{aligned}
 \text{DE}_{30}(\%) &= \frac{\text{AUC total}}{30 \times 100} \times 100\% \\
 &= \frac{1687,68}{3000} \times 100\% \\
 &= 56,256 \%
 \end{aligned}$$

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE 30
N		15
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	55,9000
	Std. Deviation	,88745
Most Extreme Differences	Absolute	,241
	Positive	,165
	Negative	-,241
Kolmogorov-Smirnov Z		,933
Asymp. Sig. (2-tailed)		,349

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Hipotesis** :

$H_0$  = data DE30 mengikuti distribusi normal  
 $H_1$  = data DE30 mengikuti distribusi tidak normal

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :  
 Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima  
 Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Sminov* diperoleh signifikansi =  $0.349 > 0,05$  ( $H_0$  diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji *ANOVA*.

**Test of Homogeneity of Variances**

DE 30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,722	4	10	,221

**Hipotesis :**

$H_0$  = data DE30 memiliki varians yang sama  
 $H_1$  = data DE30 memiliki varians yang berbeda

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :  
 Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima  
 Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Nilai probabilitas *Levene Statistic*  $0,221 > 0,05$  ( $H_0$  diterima) maka kelima data DE30 tablet mempunyai varians yang sama, sehingga dilanjutkan uji *ANOVA*.

**ANOVA**

DE 30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10,339	4	2,585	37,632	,000
Within Groups	,687	10	,069		
Total	11,026	14			

**Hipotesis :**

$H_0$  = data DE30 memiliki tidak ada perbedaan  
 $H_1$  = data DE30 memiliki perbedaan

**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :  
 Probabilitas  $> 0,05$  maka  $H_0$  diterima  
 Probabilitas  $< 0,05$  maka  $H_0$  ditolak

**Keputusan :**

Data uji *ANOVA* nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  ( $H_0$  ditolak) maka kelima data Q30 memiliki perbedaan yang signifikan

**Post Hoc Tests****Multiple Comparisons**

Dependent Variable: DE 30

LSD

(I) Produk Obat	(J) Produk Obat	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OIA	ODB	-,15000	,21399	,499	-,6268	,3268
	ODC	1,94333*	,21399	,000	1,4665	2,4201
	OGD	,14667	,21399	,509	-,3301	,6235
	OGE	-,35667	,21399	,127	-,8335	,1201
ODB	OIA	,15000	,21399	,499	-,3268	,6268
	ODC	2,09333*	,21399	,000	1,6165	2,5701
	OGD	,29667	,21399	,196	-,1801	,7735
	OGE	-,20667	,21399	,357	-,6835	,2701
ODC	OIA	-1,94333*	,21399	,000	-2,4201	-1,4665
	ODB	-2,09333*	,21399	,000	-2,5701	-1,6165
	OGD	-1,79667*	,21399	,000	-2,2735	-1,3199
	OGE	-2,30000*	,21399	,000	-2,7768	-1,8232
OGD	OIA	-,14667	,21399	,509	-,6235	,3301
	ODB	-,29667	,21399	,196	-,7735	,1801
	ODC	1,79667*	,21399	,000	1,3199	2,2735
	OGE	-,50333*	,21399	,040	-,9801	-,0265
OGE	OIA	,35667	,21399	,127	-,1201	,8335
	ODB	,20667	,21399	,357	-,2701	,6835
	ODC	2,30000*	,21399	,000	1,8232	2,7768
	OGD	,50333*	,21399	,040	,0265	,9801

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

**Lampiran 11. Hasil perhitungan F<sub>1</sub> dan F<sub>2</sub> tablet ofloksasin**

No	Produk Obat	Parameter	
		F <sub>1</sub> (%)	F <sub>2</sub> (%)
1	OIA-ODB	2,96	78,53
2	OIA-ODC	4,52	70,74
3	OIA-OGD	4,43	70,08
4	OIA-OGE	4,11	66,39
5	ODB-ODC	3,68	73,07
6	ODB-OGD	3,51	75,11
7	ODB-OGE	5,61	63,31
8	ODC-OGD	5,00	69,02
9	ODC-OGE	6,78	60,89
10	OGD-OGE	6,51	57,18

Keterangan :

- Syarat F<sub>1</sub> (*difference factor*) antara 1-15 %
- Syarat F<sub>2</sub> (*similarity factor*) antara 50-100%

Contoh perhitungan F<sub>1</sub> dan F<sub>2</sub> antara produk OIA dan ODB :

Waktu	OIA	ODB	OIA-ODB	(OIA-ODB)
5	19,57	20,33	-0,76	0,58
10	43,63	42,65	0,98	0,96
15	73,56	71,10	-3,55	12,57
30	84,65	80,73	3,92	15,35
45	91,50	89,34	2,16	4,66
60	96,54	93,55	2,99	8,93
70	98,97	98,26	0,72	0,51
<b>Jumlah</b>	508,414		15,07	43,57

$$\begin{aligned}
 F_2 &= 50 \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2}{n}}} \right] \\
 &= 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{43,57}{7}}} \\
 &= 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + 6,22}} \\
 &= 50 \log \frac{100}{\sqrt{7,22}}
 \end{aligned}$$

$$= 50 \log (37,22)$$

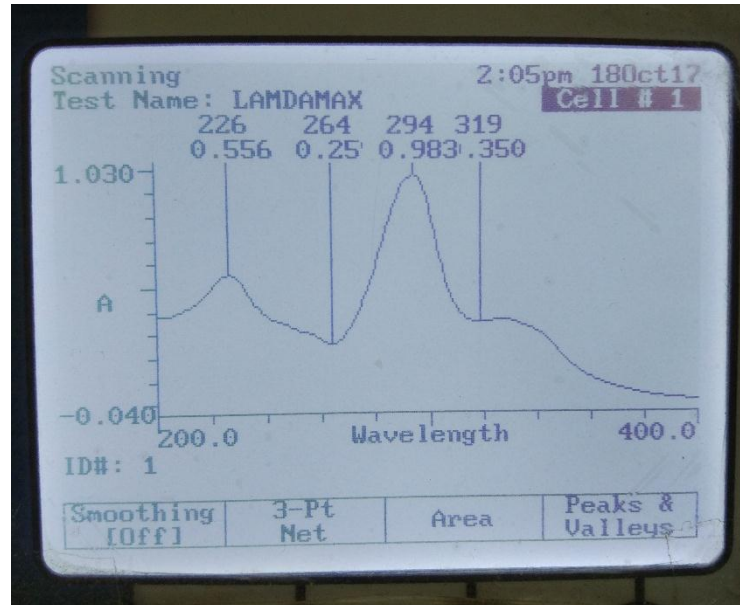
$$= 65,28$$

$$F_1 = \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2}{\sum_{t=1}^{t=n} Rt} \times 100\%$$

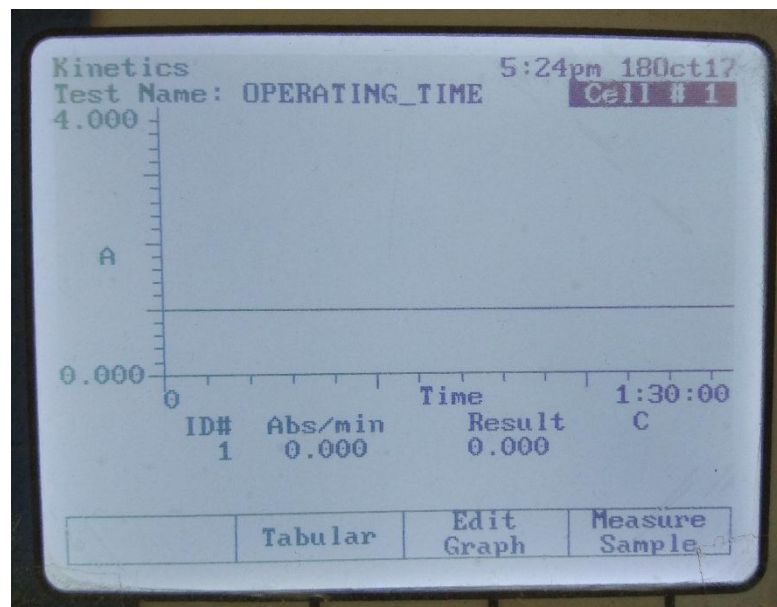
$$= \frac{15,07}{508,42} \times 100\%$$

$$= 2,96 \%$$

**Lampiran 12. Gambar panjang gelombang maksimum dan *operating time* ofloksasin dalam larutan medium HCl pH 1,2**



**Panjang gelombang maximum ofloksasin dalam medium HCl pH 1,2**



**Operating time ofloksasin dalam medium HCl pH 1,2**