

**UJI MUTU FISIK DAN UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET
SALUT SELAPUT METFORMIN HIDROKLORIDA
INOVATOR DAN GENERIK**



Oleh:

**Yoga Adi Sunaryo
19133820A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**UJI MUTU FISIK DAN UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET
SALUT SELAPUT METFORMIN HIDROKLORIDA
INOVATOR DAN GENERIK**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh:

**Yoga Adi Sunaryo
19133820A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI
berjudul:

**UJI MUTU FISIK DAN UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET
SALUT SELAPUT METFORMIN HIDROKLORIDA
INOVATOR DAN GENERIK**

Oleh:

Yoga Adi Sunaryo
19133820A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 17 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan,



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

Pembimbing Utama

Siti Aisyah, M.Sc., Apt

Pembimbing Pendamping

Anita Nilawati, M.Farm., Apt.

Penguji:

1. Dra. Suhartinah, M.Sc., Apt.
2. Endang Sri Rejeki, M.Si., Apt.
3. Nur Aini Dewi, M.Sc., Apt
4. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.

1.

2.

3.

4.

PERSEMBAHAN



*“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantaramu dan
Orang – orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat”*

(Qs. Al – Mujadalah; 11)

*“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya
Bersama kesulitan ada kemudahan”*

(Qs. Al – Insyirah; 5 – 6)

*Dengan Mengucapkan Syukur Alhamdulillah kepada Allah SWT dan Nabi Muhammad
SAW*

Karya ini ku persembahkan kepada:

❖ *Keluarga besarku tercinta*

*Ayahanda Sunaryo tersayang, yang telah memberi dukungan,
motivasi, serta do'a. Ibunda Anik Setyowati tercinta, yang selalu
memberikan motivasi, do'a dan semangat.*

*Buat adiku tercinta Gilang Arya Putra dan Diva Setyawati Arya
yang telah memberikan semangat dan keceriaan dalam hidupku.*

*Keluarga besar yang tak ada henti – hentinya memberikan
dukungan kepada saya sampai menyelesaikan kuliah.*

*Terima kasih atas segala kerja keras kalian yang selalu berusaha
membiayai pendidikan saya selama ini hingga menjadi sarjana.*

❖ *Hanun Nabilla, yang telah memberikan kasih sayang, cinta, perhatian,
semangat dan motivasi.*

❖ *Sahabat – sahabat seperjuanganku Teori 2 Angkatan 2013, FSTOA dan
semua teman-teman Fakultas Farmasi maupun Fakultas lain di
Universitas Setia Budi.*

❖ *Almamater, Bangsa dan Negaraku Tercinta.*

PERNYATAAN

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

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

Surakarta, 17 Juni 2017



Yoga Adi Sunaryo

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas semua rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi. Skripsi dengan judul **“UJI MUTU FISIK DAN UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET SALUT SELAPUT METFORMIN HIDROKLORIDA INOVATOR DAN GENERIK”**

Penulis menyadari bahwa selesainya penulisan skripsi ini, tidak lepas dari bantuan dan dorongan dari berbagai pihak yang bersangkutan baik secara moril maupun material, maka pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah, inayah, serta petunjuknya di setiap langkah hidupku.
2. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
3. Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi.
4. Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku Pembimbing Utama yang telah banyak memberikan bimbingan serta arahan dalam pembuatan skripsi ini.
5. Anita Nilawati, S.Farm., M.Farm., Apt., selaku Pembimbing Pendamping yang telah banyak memberikan bimbingan serta arahan dalam pembuatan skripsi ini.
6. Tim Penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan demi kesempurnaan skripsi ini.
7. Teman-teman seperjuangan skripsi (Jelita, Oktavia, Khindyarti, Bagas, Rio, Kiky Amel, dll yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu) yang selalu memberi semangat dan banyak membantu baik tenaga, pikiran, maupun material dalam menyelesaikan skripsi saya.

8. Teman-teman organisasi (Tyas, Masyitah, Maya, Ella, Nurul, Dyah) serta teman-teman BEM FF, JMKI, Karawitan SDSN, dan FOSMI yang selalu memberi dukungan dan semangat dalam menyelesaikan skripsi saya.
9. Semua teman-teman di Universitas Setia Budi maupun di luar kampus yang selalu mendukung saya baik dalam moral maupun material dalam mengerjakan skripsi saya.
10. UPT Perpustakaan dan UPT Laboratorium yang membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Seluruh Civitas Akademika Universitas Setia Budi.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini ada banyak kekurangan, sehingga saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan demi sempurnanya skripsi ini. Semoga keberadaan skripsi ini berguna bagi mahasiswa Sarjana Farmasi dan semua orang yang membacanya.

Surakarta, 17 Juni 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Obat Paten dan Obat Generik.....	4
1. Pengertian obat paten dan obat generik.....	4
2. Alasan obat generik murah.....	4
B. Bioavailabilitas dan Bioekivalensi.....	6
1. Pengertian bioavailabilitas	6
2. Pengertian bioekivalensi.....	6
3. Kegunaan data bioavailabilitas dan bioekivalensi.....	7
C. Ketersediaan Farmasetik	7
D. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	8
1. Keseragaman ukuran tablet	8
2. Keseragaman bobot tablet	8
3. Kekerasan tablet	9
4. Waktu hancur tablet.....	10

E.	Disolusi	11
1.	Pengertian disolusi	11
2.	Pengertian laju disolusi	13
3.	Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif	14
3.1.	Suhu	14
3.2.	Media	14
3.3.	Kecepatan perputaran.....	14
3.4.	Ketepatan letak vertikal poros	14
3.5.	Goyangan poros	14
3.6.	Vibrasi.....	15
3.7.	Gangguan pola aliran	15
3.8.	Posisi pengambilan cuplikan.....	15
3.9.	Formulasi bentuk sediaan	15
3.10.	Kalibrasi alat disolusi.....	15
4.	Jenis uji disolusi	15
4.1.	Metode basket (alat 1).....	15
4.2.	Metode dayung (alat 2).....	16
5.	Kegunaan uji disolusi	17
6.	Persyaratan uji disolusi terbanding.....	18
7.	Kriteria penerimaan hasil uji disolusi.....	18
8.	Metode pengungkapan hasil uji disolusi	19
8.1.	Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif tertentu melarut dalam media disolusi	19
8.2.	Jumlah atau konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam media pada waktu tertentu.	19
8.3.	<i>Dissolution efficiency</i> (DE).....	19
9.	Pendekatan perbandingan profil disolusi	20
9.1.	Pendekatan model independent.....	20
9.2.	Pendekatan model dependent.....	21
F.	Produk Obat	22
1.	Produk obat uji (<i>test product</i>).....	22
2.	Produk obat pembanding (<i>reference product</i>).....	22
G.	Uraian Zat Aktif	22
H.	Landasan Teori.....	24
I.	Hipotesis.....	25
BAB III METODE PENELITIAN		26
A.	Populasi dan Sampel	26
1.	Populasi	26
2.	Sampel	26
B.	Variabel Penelitian	26
1.	Identifikasi variabel utama	26
2.	Klasifikasi variabel utama	26
2.1.	Variabel bebas (<i>independent variable</i>).....	26
2.2.	Variabel tergantung (<i>dependent variable</i>).	26
2.3.	Variabel terkendali.....	26

3.	Definisi tiap variabel	27
C.	Bahan dan Alat	27
1.	Bahan	27
2.	Alat	27
D.	Jalannya Penelitian	27
1.	Pemilihan dan pengambilan sampel	27
2.	Uji mutu fisik tablet	28
2.1	Uji keseragaman ukuran	28
2.2	Uji keseragaman bobot	28
2.3	Uji kekerasan	28
2.4	Uji waktu hancur	28
3.	Penetapan kandungan tablet	29
3.1.	Pembuatan larutan induk	29
3.2.	Penentuan waktu operasional (<i>operating time</i>)	29
3.3.	Penentuan panjang gelombang serapan maksimum	30
3.4.	Penentuan kurva baku	30
3.5.	Penetapan kadar	30
4.	Validasi metode analisis	31
4.1.	Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ)	31
4.2.	Linieritas dan rentang	321
5.	Uji disolusi	31
5.1.	Pembuatan media disolusi dapar fosfat pH 6,8	31
5.2.	Uji disolusi tablet	32
E.	Analisis Hasil	32
1.	Pendekatan teoritis	32
2.	Secara statistik	33
F.	Skema Penelitian	34
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		 35
A.	Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	35
1.	Keseragaman ukuran tablet	35
2.	Kekerasan tablet	35
3.	Waktu hancur	37
4.	Keseragaman bobot	38
B.	Penetapan Kandungan Tablet Metformin Hidroklorida	39
1.	Penentuan panjang gelombang maksimum	40
2.	Penentuan operating time	40
3.	Penentuan kurva baku metformin hidroklorida	40
4.	Penetapan kadar tablet metformin hidroklorida	41
C.	Validasi Metode Analisis	42
1.	LOD dan LOQ	42
2.	Linieritas dan rentang	42
D.	Uji Disolusi	43
1.	Parameter Q_{30}	44
2.	Parameter Disolutin Efficiency (DE_{60})	45

3. Parameter Similary Factor (F_2) dan Different Factor (F_1).....	46
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	48
A. Kesimpulan	48
B. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	53

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Fase-fase melarut dari tablet (Tjay & Rahardja 2007).....	8
Gambar 2. Bagan proses disolusi hingga respons klinis suatu zat aktif dari sediaan tablet atau kapsul.....	12
Gambar 3. Disolusi obat dari matriks padat.....	13
Gambar 4. Alat disolusi tipe basket	16
Gambar 5. Alat disolusi tipe dayung.....	17
Gambar 6. Kurva Hubungan % Zat Terlarut Dengan Waktu (kurva disolusi)	19
Gambar 7. Struktur kimia metformin hidroklorida	23
Gambar 8. Skema jalannya penelitian.....	34
Gambar 9. Grafik kurva baku metformin hidroklorida.....	41
Gambar 10. Grafik % pelepasan metformin hidroklorida terhadap waktu	43

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Depkes RI 1979)	9
Tabel 2. Penerimaan hasil uji disolusi (Depkes RI 1995)	18
Tabel 3. Hasil uji mutu fisik tablet metformin hidroklorida.....	35
Tabel 4. Hasil penetapan kadar metformin hidroklorida.....	41
Tabel 5. Nilai Q_{30} tablet metformin hidroklorida	44
Tabel 6. Nilai DE_{60} tablet metformin hidroklorida.....	45
Tabel 7. Hasil F_1 dan F_2 tablet salut selaput Metformin Hidroklorida	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil pemeriksaan keseragaman ukuran tablet.....	54
Lampiran 2. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet.....	55
Lampiran 3. Hasil pemeriksaan waktu hancur.....	57
Lampiran 4. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot dan perhitungan menurut persyaratan FI III	59
Lampiran 5. Hasil penentuan kurva baku	66
Lampiran 6. Hasil pemeriksaan penetapan kadar	67
Lampiran 7. Penentuan LOD dan LOQ	74
Lampiran 8. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi.....	76
Lampiran 9. Hasil Perhitungan Q_{30} (%).....	81
Lampiran 10. Hasil Perhitungan DE_{60} (%)	82
Lampiran 11. Hasil perhitungan F_1 dan F_2	86
Lampiran 12. Penentuan panjang gelombang	87
Lampiran 13. Penentuan operating time	87
Lampiran 14. Foto alat	88
Lampiran 15. COA metformin hidroklorida.....	90

DAFTAR SINGKATAN

OI	: Obat Inovator
ODA	: Obat Dagang A
ODB	: Obat Dagang B
OGC	: Obat Generik C
OGD	: Obat Generik D
DE	: <i>Dissolution Efficiency</i>
LOD	: <i>Limit of Detection</i>
LOQ	: <i>Limit of Quantification</i>
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
USP	: <i>United States Pharmacopeia</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FI	: Farmakope Indonesia
CPOB	: Cara Pembuatan Obat yang Baik
BCS	: <i>Biopharmaceutical Classification System</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
CV	: <i>Coefficient of Variation</i>
BPFI	: Baku Pembanding Farmakope Indonesia

INTISARI

SUNARYO, Y.A., 2017, UJI MUTU FISIK DAN UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET SALUT SELAPUT METFORMIN HIDROKLORIDA INOVATOR DAN GENERIK, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Metformin hidroklorida merupakan obat antidiabetes yang efektif untuk penderita diabetes melitus tipe 2. Metformin hidroklorida merupakan obat Biopharmaceutical Classification System (BCS) kelas III dengan kelarutan tinggi namun permeabilitasnya rendah. Obat ini tersedia di pasaran dalam sediaan bermerek dan generik, sehingga kemungkinan terjadi perbedaan metode formulasi dan fabrikasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mutu fisik dan profil disolusi tablet metformin hidroklorida inovator dan generik.

Produk uji menggunakan lima produk tablet metformin hidroklorida 500 mg, yaitu obat inovator (OI), 2 obat generik bermerek (ODA dan ODB), dan 2 obat generik berlogo (OGC dan OGD). Uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dengan kecepatan 50 rpm dalam 1000 mL medium disolusi. Medium disolusi yang digunakan yaitu larutan dapar fosfat *pH* 6,8. Penetapan kadar disolusi menggunakan alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 233.

Hasil penelitian untuk uji mutu fisik yaitu keseragaman ukuran, kekerasan, waktu hancur, dan keseragaman bobot bahwa semua produk tablet metformin hidroklorida memiliki perbedaan namun tetap memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Hasil nilai Q_{30} menunjukkan bahwa semua obat memenuhi syarat yaitu kadar larut sebanyak 80% dalam 30 menit. Produk ODA menunjukkan bahwa nilai F_1 kurang dari 15 dan nilai F_2 lebih dari 50 sehingga memiliki profil disolusi yang mirip dengan obat inovator.

Kata kunci : Metformin hidroklorida, mutu fisik, disolusi, faktor kemiripan (F_2)

ABSTRACT

SUNARYO, Y.A., 2017, PHYSICAL QUALITY TEST AND COMPARATIVE DISSOLUTION FILM COATED TABLET METFORMIN HYDROCLORIDA INNOVATOR AND GENERIC, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Metformin hydrochloride is an effective antidiabetic drug for people with type 2 diabetes mellitus. Metformin hydrochloride is a class III Biopharmaceutical Classification System (BCS) drug with high solubility but low permeability. These drugs are available on the market in branded and generic preparations, so there may be differences in formulation and fabrication methods. This study aims to determine the physical quality and dissolution profile of innovative and generic metformin hydrochloride tablets.

The test product used five 500 mg metformin hydrochloride tablet products, namely innovator drug (OI), 2 branded generic drugs (ODA and ODB), and two generic drugs with logo (OGC and OGD). Dissolution test using a type 2 (paddle) dissolution device with a speed of 50 rpm in 1000 mL dissolution medium. The dissolution medium used was phosphate buffer solution *pH* 6,8. Determination of dissolution rate using UV-Vis spectrophotometer at 233 wavelength.

Result of research for physical quality test that is uniformity of measure, hardness, crushed time, and uniformity of weight that all product tablet of metformin hidroklorida have difference but still fulfill the requirement. The result of Q_{30} value indicates that all medicines fulfill the requirement that is solubility rate as much as 80% in 30 minutes. ODA products show that F_1 value is less than 15 and F_2 value more than 50 so it has dissolution profile which is similar to drug innovator.

Keywords: metformin hydrochloride, physical quality, dissolution, similarity factor (F_2)

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

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 digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Banakar 1992). Uji disolusi bertujuan untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. 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).

Uji ekivalensi adalah uji *in vivo* dan/atau *in vitro* untuk menentukan ekivalensi antara obat uji (obat *copy*) dengan obat komparator. Uji ekivalensi *in vivo* yang selanjutnya disebut uji bioekivalensi adalah uji bioavailabilitas atau farmakodinamik komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antara obat uji (obat *copy*) dengan obat inovator/komparator. Uji ekivalensi *in vitro* yang selanjutnya disebut uji disolusi terbanding adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator/komparator (BPOM 2004).

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

Obat adalah obat jadi termasuk produk biologi, yang merupakan bahan atau paduan bahan digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan,

penyembuhan, pemulihan dan peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia (BPOM 2011).

Obat yang digunakan untuk uji disolusi terbanding meliputi dua aspek, yaitu obat *copy* dan obat komparator. Obat *copy* adalah obat yang mengandung zat aktif, bentuk sediaan, rute pemberian, indikasi dan posologi sama dengan obat yang sudah disetujui. Obat komparator adalah obat yang digunakan sebagai pembanding dalam uji ekivalensi *in vivo* dan/atau *in vitro* untuk pembuktian ekivalensi suatu obat *copy* (BPOM 2011).

Saat ini banyak masyarakat yang memandang rendah kualitas dan keefektifan zat berkhasiat dari obat generik (Astutiningsih & Sari 2008). Masyarakat juga berasumsi bahwa obat dengan harga tinggi maka mutu obatnya juga akan lebih baik (Winda 2010). Asumsi masyarakat tersebut disebabkan karena kurangnya pengetahuan tentang obat generik dan obat paten. Pandangan masyarakat menganggap bahwa obat paten adalah obat yang bagus tidaklah salah, tetapi menganggap obat generik sebagai obat kelas bawah dan bermutu rendah tentu tidak benar (Alim 2013).

Harga obat yang terjangkau harus diikuti dengan mutu obat yang bagus. Informasi mutu obat sangat dibutuhkan untuk memberikan kepercayaan terhadap masyarakat terhadap obat tersebut. Fakta secara ilmiah diperlukan untuk memperkuat informasi mutu obat generik (Shargel 1999; Widjajarta 2004).

Obat yang wajib dilakukan uji ekivalensi salah satunya adalah metformin hidroklorida (BPOM 2011). Metformin hidroklorida adalah obat yang digunakan secara luas sebagai antidiabetes golongan biguanid untuk pengelolaan diabetes melitus tidak tergantung insulin. Metformin hidroklorida adalah satu-satunya biguanid yang tersedia saat ini (IAI 2012). Metformin hidroklorida mempunyai sifat kelarutan yang tinggi dalam air, tetapi hanya sekitar 50% - 60% pemberian metformin hidroklorida secara oral diabsorpsi dari saluran pencernaan atau dengan kata lain metformin hidroklorida mempunyai permeabilitas yang rendah (Jun *et al.* 2007). Metformin hidroklorida tergolong dalam BCS kelas III yaitu obat dengan kelarutan yang tinggi tetapi mempunyai permeabilitas rendah.

Metformin hidroklorida dalam bentuk sediaan tablet tersedia dalam dua jenis, yaitu obat paten dan obat generik. Perusahaan farmasi di Indonesia banyak yang memproduksi tablet metformin hidroklorida sehingga di pasaran dapat ditemui berbagai merek dagang metformin hidroklorida dengan kemasan dan harga yang bervariasi. Perbedaan bahan tambahan (bahan pengisi, penghancur, pengikat) dan proses produksi dapat menyebabkan perbedaan kualitas tablet metformin hidroklorida yang dihasilkan, salah satunya adalah profil disolusi.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang yang telah dijelaskan terdapat permasalahan sebagai berikut:

1. Bagaimana mutu fisik dan profil disolusi tablet metformin hidroklorida inovator dan generik?
2. Apakah ada perbedaan profil disolusi antara tablet metformin hidroklorida inovator dan generik?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian yang dilakukan yaitu:

1. Untuk mengetahui mutu fisik dan profil disolusi tablet metformin hidroklorida inovator dan generik.
2. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan profil disolusi antara tablet metformin hidroklorida inovator dan generik.

D. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada berbagai lapisan masyarakat bahwa obat generik memiliki kualitas yang tidak berbeda jauh dengan obat inovator serta meningkatkan kepercayaan dan kesadaran masyarakat terhadap obat generik yang selama ini dianggap kurang jaminan kualitasnya karena harganya lebih murah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obat Paten dan Obat Generik

1. Pengertian obat paten dan obat generik

Obat secara internasional dibagi menjadi 2 yaitu obat paten dan obat generik. Obat generik sendiri juga dibagi menjadi dua yaitu obat generik bermerek dan obat generik berlogo.

Obat paten adalah obat yang baru ditemukan berdasarkan riset dan memiliki masa paten yang tergantung dari jenis obatnya. Menurut UU No. 14 Tahun 2001 masa berlaku paten di Indonesia adalah 20 tahun (pasal 8 ayat 1) dan bisa juga 10 tahun (pasal 9). Obat paten boleh ditiru, diproduksi, dan dipasarkan oleh perusahaan lain setelah masa patennya habis. Obat tiruan itu dinamakan obat generik atau obat *copy*. Obat paten yang habis masa patennya juga berubah status menjadi obat generik (Idris 2010).

Obat Generik Berlogo (OGB) adalah suatu jenis obat yang memiliki zat aktif yang sama dengan obat patennya, namun tidak memiliki nama dagang, Obat Generik Berlogo ini dipasarkan dengan menggunakan nama zat aktifnya sebagai nama produk. Obat Generik Bermerek (*Branded Generic*) adalah obat yang dibuat sesuai dengan zat aktif obat paten setelah masa patennya berakhir dan obat ini dipasarkan dengan merek dagang dari produsennya (pabriknya) (Sarnianto 2007). Obat generik esensial adalah obat generik terpilih yang paling dibutuhkan untuk pelayanan kesehatan bagi masyarakat (Widodo 2004).

2. Alasan obat generik murah

Obat generik berlogo yang lebih dikenal dengan obat generik adalah obat yang menggunakan nama zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksi pada kemasan obat, sedangkan obat generik bermerek yang lebih dikenal dengan obat bermerek adalah obat yang diberi merek dagang oleh perusahaan farmasi yang memproduksinya (Idris 2010).

Harga obat generik bermerek jauh lebih mahal dibandingkan obat generik berlogo, bisa mencapai 40-80 kali lipat (Idris 2010). Gabungan Perusahaan

Farmasi Indonesia (GP Farmasi) telah mengeluarkan Surat Edaran No. 100/SK/GPFI/2006 tanggal 1 September 2006 yang berisi himbauan kepada perusahaan farmasi untuk menurunkan harga obat bermerek sehingga harganya berkisar 3 kali lipat harga obat generik. Harga obat generik bermerek (obat bermerek) yang diturunkan meliputi 34 item obat esensial bermerek yang mencakup lebih kurang 1400 sediaan yang diproduksi berbagai perusahaan anggota GP Farmasi kecuali perusahaan Penanaman Modal Asing (PMA).

Alasan obat generik murah diantaranya: yang pertama adalah besarnya harga diatur dan disubsidi oleh pemerintah, dengan harapan agar mudah terjangkau oleh masyarakat luas terutama masyarakat dengan ekonomi menengah kebawah, sehingga produsen obat generik tidak dapat menentukan harga obat sendiri. Kedua, adalah obat diproduksi dalam jumlah besar dan tidak lagi membutuhkan biaya tinggi yang digunakan untuk riset pembuatan obat yang mendalam karena produsen obat paten sebelumnya telah melakukannya. Ketiga, adalah kemasan dibuat dengan sederhana sehingga anggaran pembuatan obat ini semakin dapat ditekan. Keempat, adalah dalam pemasarannya tidak memerlukan sponsor atau publikasi seperti obat paten atau bermerek yang memerlukan publikasi untuk beberapa produk unggulannya. Kelima, adalah persaingan yang terjadi antar produsen obat bermerek menyebabkan harga obat generik bisa tetap murah (Yumni 2012).

Produksi obat generik tidak diimbangi dengan penggunaannya. Data dari Pusat Komunikasi Publik, Kemenkes, menunjukkan bahwa *market share* obat generik sangat rendah pada tahun 2005 hanya ada 10,7% dan kemudian pada tahun 2009 cenderung turun menjadi 7,2% meskipun pasar obat nasional naik. Rendahnya penggunaan obat generik ini menunjukkan ada yang salah dalam sosialisasinya. Negara Amerika pasar obat generiknya telah mencapai 40-45% (Yumni 2012).

Pasien seharusnya mulai menjadikan obat generik berlogo sebagai pilihan utama sebagai upaya mendukung salah satu program kesehatan pemerintah yaitu Obat Generik Berlogo (OGB) (Yumni 2012).

B. Bioavailabilitas dan Bioekivalensi

1. Pengertian bioavailabilitas

Bioavailabilitas merupakan presentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai/tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif setelah pemberian produk obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin (BPOM 2004). Bioavailabilitas ini dilakukan baik terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui maupun terhadap obat dengan efek terapeutik yang belum disetujui FDA untuk dipasarkan. FDA dalam menyetujui produk obat untuk dipasarkan harus yakin bahwa produk obat tersebut aman dan efektif sesuai label indikasi penggunaan. Produk obat juga harus memenuhi seluruh standar yang digunakan dalam identitas, kekuatan kualitas dan kemurnian. Standar tersebut akan terpenuhi dengan diyakinkannya dengan persetujuan FDA untuk menghendaki studi bioavailabilitas/farmakokinetik dan bila perlu persyaratan bioekivalensi untuk semua produk (Shargel & Yu 2005).

Produk obat tertentu bioavailabilitasnya dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro*. Obat-obat ini bioavailabilitasnya terutama tergantung pada obat yang berada dalam keadaan terlarut. Laju pelarutan obat dari produk obat tersebut diukur secara *in vitro*. Uji pelarutan yang resmi diuraikan dalam USP. Data laju pelarutan *in vitro* harus berhubungan dengan data bioavailabilitas *in vivo* untuk obat tersebut (Shargel & Yu 2005).

2. Pengertian bioekivalensi

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

3. Kegunaan data bioavailabilitas dan bioekivalensi

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

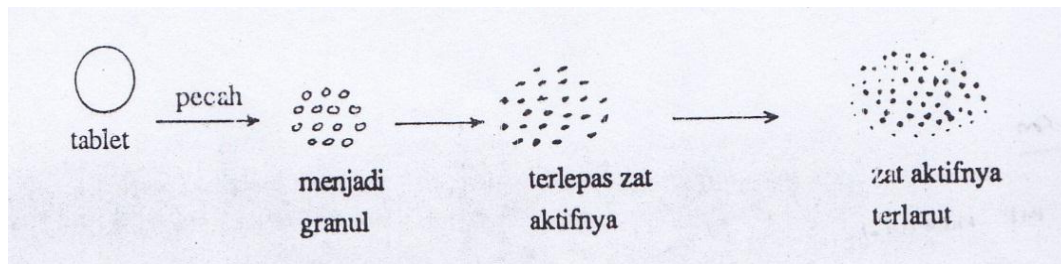
Obat dengan kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu mengakibatkan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat. Studi bioavailabilitas berguna dalam menetapkan produk obat dalam pengaruhnya terhadap farmakokinetik obat, sedangkan bioekivalensi berguna dalam membandingkan bioavailabilitas dari suatu obat dari berbagai produk (Shargel & Yu 2005).

C. Ketersediaan Farmasetik

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 farmasetisnya (Tjay & Rahardja 2007).

Ketersediaan farmasetik ditentukan secara *in vitro*, dengan mengukur kecepatan disolusi zat aktif dalam waktu tertentu. Obat ditelan maka tablet akan pecah di lambung menjadi granul-granul kecil, terdiri dari zat aktif tercampur dengan zat tambahan seperti pengisi, pelicin, penghancur. Granul yang pecah akan melepas zat aktif.

Zat aktif terlarut dalam cairan lambung atau usus tergantung dimana obat berada pada saat itu apabila daya larutnya cukup besar. Hal ini ditentukan oleh waktu pengosongan lambung yang berkisar antara 2-3 jam setelah makan. Obat larut akan dimulai proses absorpsi oleh usus. Peristiwa ini disebut ketersediaan farmasi (Anief 1993).



Gambar 1. Fase-fase melarut dari tablet (Tjay & Rahardja 2007)

Beberapa Farmakope mulai memuat syarat-syarat normal (*standart*) untuk memeriksa tablet, tidak hanya mengenai kadar zat aktifnya dan kesamaan kadarnya namun juga mengenai pecahnya tablet dan kecepatan larutnya dalam getah usus buatan (Tjay & Rahardja 2007).

D. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

1. Keseragaman ukuran tablet

Tablet yang baik memiliki ketebalan dan diameter yang sesuai dengan persyaratan dalam Farmakope. Keseragaman ukuran tablet dapat ditetapkan menggunakan 5 atau 10 tablet (Banker & Anderson 1994). Persyaratan untuk keseragaman ukuran yaitu kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tablet tebal (Depkes RI 1979).

Ketebalan tablet adalah satu-satunya variabel dimensi yang berhubungan dengan proses. Ketebalan tablet akan tetap dari *batch* ke *batch* lain, ataupun hanya satu *batch* bila granulasi tablet atau pencampuran bubuk cukup konsisten ukuran partikelnya serta ukuran distribusinya, bila peralatan *punch* mempunyai panjang yang konsisten dan bila penekanan tablet bersih dan bekerja dalam keadaan baik (Banker & Anderson 1994).

2. Keseragaman bobot tablet

Keseragaman bobot tablet ditentukan dari banyaknya penyimpangan bobot tiap tablet, dapat disebabkan oleh ukuran dan distribusi ukuran granul serta sifat alir granul dan proses pencampuran (Banker & Anderson 1994). Keseragaman bobot tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan dengan menimbang secara seksama 20 tablet, dihitung rata-rata tiap

tablet. Ditimbang 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 (Depkes RI 1979). Menurut Depkes RI (1995) koefisien variasi dihitung dengan rumus:

$$CV = \frac{SD}{x} \times 100\% \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan:

CV = Nilai koefisien variasi

SD = Standart deviasi

X = bobot rata-rata tablet

Tiga faktor yang menimbulkan masalah keseragaman bobot tablet diantaranya distribusi obat tidak seragam saat pencampuran bahan atau granulasi, terjadinya pemisahan dari campuran bahan dan granulasi selama proses pembuatan, serta terjadinya penyimpangan berat tablet (Banker & Anderson 1994).

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Depkes RI 1979)

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

3. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet dapat diartikan sebagai kekuatan menghancurkan tablet. Suatu tablet harus memiliki kekatan tertentu terhadap guncangan mekanik agar bentuk dan mutu fisik tablet tetap terjaga saat pembuatan. Tablet juga harus dapat bertahan terhadap perlakuan berlebih oleh konsumen (Lachman *et al.* 1994).

Penelitian ini menggunakan alat penguji kekerasan. Sebuah tablet diletakkan di antara dua landasan dengan posisi tegak lurus pada alat *hardness tester*, landasan kemudian ditekan dan kekuatan yang menghancurkan tablet dibaca pada skala tersebut dengan satuan kg (Ansel 1989).

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melewati tekanan mekanik seperti dalam melawan guncangan, pengikisan dan ketahanan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, porositas, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pengempaan (Ansel 2005).

Kekerasan tablet yang dipersyaratkan adalah 4-8 kg (Parrot 1970). Kekerasan tablet kurang dari 4 kg masih dapat diterima jika kerapuhannya tidak melebihi batas yang ditentukan. Tablet yang tidak keras akan mengalami kerapuhan pada saat pengemasan dan transportasi. Kekerasan tablet yang lebih dari 10 kg masih dapat diterima, jika masih memenuhi persyaratan waktu hancur/disintegrasi dan disolusi yang dipersyaratkan (Rhoihana 2008). Tablet yang kekerasannya bertambah sering disebabkan oleh meningkatnya daya rekat dari bahan pengikat dan komponen formula lainnya (Ansel 1989).

4. Waktu hancur tablet

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

Uji waktu hancur tidak mengatakan bahwa bahan aktifnya harus terlarut sempurna. Alat yang digunakan adalah *disintegration tester*. 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 (Depkes RI 1995). Kecuali dinyatakan lain, waktu yang 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 (Depkes RI 1995).

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

Alat ini terdiri dari rak keranjang dengan 6 pipa gelas yang ujung atasnya terbuka, diikat secara vertikal, bagian bawah pipa dari kawat *stainless* berupa ayakan dengan *mesh* no. 10. Tablet dimasukkan dalam pipa terbuka, mesin dihidupkan, keranjang besi pipa akan naik turun dalam cairan pencelup dengan frekuensi 29-32 kali dengan bagian kawat dipertahankan selalu berada di bawah permukaan cairan (Ansel 1989).

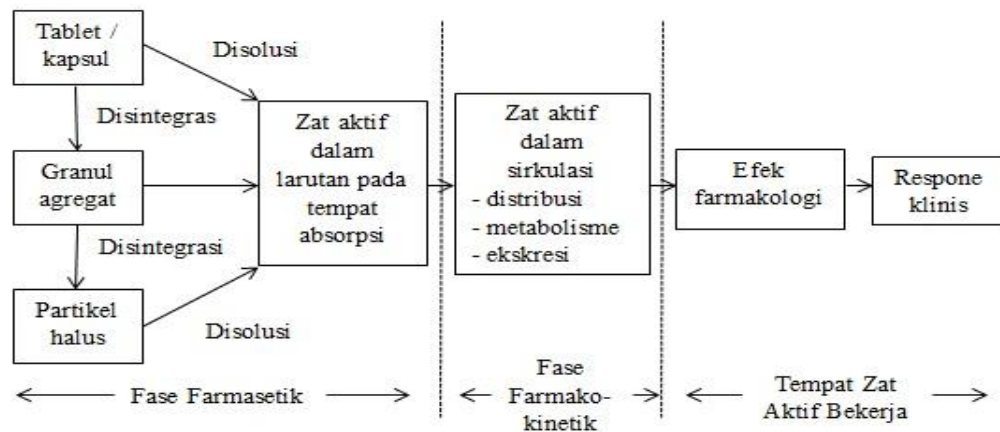
E. Disolusi

1. Pengertian disolusi

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

Disolusi merupakan tahapan yang membatasi atau mengontrol laju diabsorpsi obat obat yang berkelarutan rendah, karena tahapan ini yang memakan waktu paling lama dari obat sebelum masuk ke dalam sirkulasi sistemik (Martin *et al.* 2006). Bentuk sediaan farmasetik padat dan bentuk sediaan terdispersi padat

dalam cairan setelah dikonsumsi seseorang akan terlepas dari sediaannya dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif dalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respon klinis (Siregar & Wikarsa 2010)



Gambar 2. Bagan proses disolusi hingga respons klinis suatu zat aktif dari sediaan tablet atau kapsul (Siregar & Wikarsa 2010).

Gambar diatas memberikan informasi bahwa laju disolusi dapat menjadi tahap pembatasan kecepatan sebelum zat aktif berada dalam darah, namun jika bentuk sediaan (tablet) yang diberikan secara *peroral*, maka tablet akan masuk dan berada disaluran cerna dalam bentuk sediaan padat, ada dua kemungkinan yang terjadi. Pertama bentuk sediaan padat harus terdisintegrasi dan zat aktif larut dalam media cair dan kemudian harus melewati membran saluran cerna. Zat aktif yang mudah larut akan membuat proses difusi pasif atau transport aktif dari zat aktif menjadi lebih cepat untuk absorpsi pada membran saluran cerna. Kedua, sebaliknya kecepatan absorpsi zat aktif yang sukar larut akan dibatasi oleh laju disolusi zat aktif yang tidak larut, bisa juga dibatasi oleh kecepatan disintegrasi bentuk sediaan (Siregar & Wikarsa 2010).

Disolusi dari bentuk sediaan melibatkan dua langkah yaitu pembebasan obat dari formulasi matriks (disintegrasi) yang diikuti dengan pelarutan obat (solubilitas partikel obat) di media cair (Singh *et al.* 2011). Langkah pelarutan obat obat bentuk padat menurut Noyes dan Whitney meliputi proses pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jernih disekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai “*stagnant layer*”

berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke rendah (Shargel & Yu 2005).

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

Keterangan:

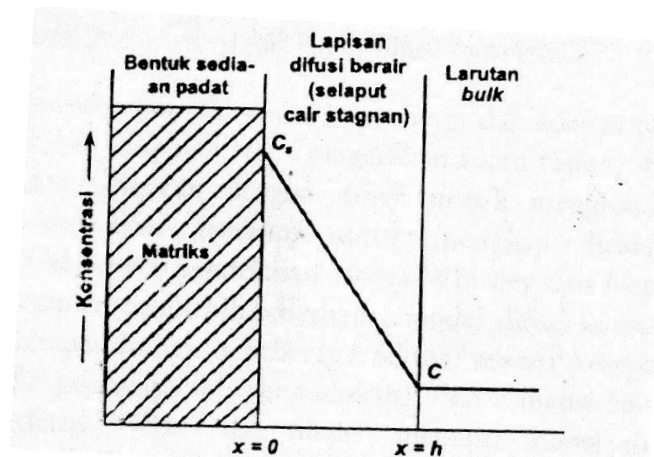
$\frac{dc}{dt}$ = laju disolusi

K = konstanta laju disolusi

S = luas permukaan zat padat yang melarut

C_s = konsentrasi obat dalam lapisan difusi (yang bisa diperkirakan kelarutan obat dalam pelarut karena lapisan difusi dianggap jenuh)

C = konsentrasi obat dalam media disolusi pada waktu t



Gambar 3. Disolusi obat dari matriks padat (Martin *et al.* 2006)

2. Pengertian laju disolusi

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

Tahapan laju disolusi dapat mempengaruhi *onset*, intensitas, dan lama respon. Cara pengujian disolusi tablet dinyatakan dalam masing-masing monografi obat. Pengujian merupakan cara yang objektif dalam menetapkan sifat disolusi suatu obat yang berada dalam sediaan padat. Tablet harus memenuhi persyaratan seperti yang terdapat dalam monografi untuk kecepatan disolusi.

Laju disolusi suatu obat tergantung kesanggupan untuk menembus membran semipermeabel. Obat yang larut perlahan-lahan tidak hanya bisa diabsorpsi pada suatu laju rendah, obat-obat tersebut mungkin tidak seluruhnya

diabsorpsi atau dalam beberapa hal banyak yang tidak diabsorpsi setelah pemberian oral karena batasan waktu alamiah bahwa obat bisa tinggal dalam lambung atau saluran usus halus (Martin *et al.* 1993).

3. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif

Berikut faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi (Martin *et al.* 2008):

3.1. Suhu. Suhu akan mempengaruhi kecepatan melarut zat. Perbedaan sejauh 5% dapat disebabkan oleh adanya perbedaan suhu satu derajat.

3.2. Media. Media disolusi yang paling umum adalah air, dapar dan HCl 0,1 N. Zat yang tidak larut dalam air perlu ditambah kelarutannya dengan surfaktan atau suatu zat organik untuk membantu kondisi *sink* sehingga kelarutan obat di dalam media bukan merupakan faktor penentu dalam proses disolusi. Kondisi *sink* dapat dicapai dengan menjaga perbandingan zat aktif dengan volume media yaitu tetap pada kadar 3-10 kali lebih besar daripada jumlah yang diperlukan bagi suatu larutan jenuh. Masalah yang mungkin mengganggu adalah adanya gas dalam media sebelum digunakan. Gelembung udara yang terjadi dalam media karena suhu naik dapat mengangkat tablet, sehingga dapat menaikkan kecepatan melarut.

3.3. Kecepatan perputaran. Pengadukan yang semakin cepat akan mempercepat kelarutan. Kecepatan pengadukan umumnya adalah 50 atau 100 rpm. Data pengadukan di atas 100 rpm tidak dapat dipakai untuk membedakan hasil kecepatan melarut. Kecepatan pengadukan apabila lebih dari 100 rpm lebih baik dilakukan dengan penambahan media, tidak mempercepat rpm. Penyimpangan 4% masih diperbolehkan, tapi sebaiknya dihindari.

3.4. Ketepatan letak vertikal poros. Posisi dayung/keranjang yang kurang sentral dapat menimbulkan hasil yang tinggi, karena hal ini akan mengakibatkan pengadukan yang lebih hebat di dalam bejana.

3.5. Goyangan poros. Goyangan pada poros dapat menimbulkan pengadukan yang lebih besar di dalam media. Poros dan bejana yang sama sebaiknya digunakan dalam posisi sama untuk setiap percobaan karena masalah yang timbul karena adanya poros yang goyang akan lebih dapat mudah dideteksi.

3.6. Vibrasi. Hasil yang diperoleh akan lebih tinggi jika vibrasi timbul. Hampir semua masalah vibrasi yang ditemukan berasal dari poros motor, pemanas penangas air atau adanya penyebab dari luar.

3.7. Gangguan pola aliran. Pola aliran di dalam bejana disolusi dapat mengakibatkan hasil disolusi yang tinggi. Gangguan tersebut dapat disebabkan karena alat pengambil cuplikan serta adanya filter pada ujung pipet selama percobaan berlangsung.

3.8. Posisi pengambilan cuplikan. Posisi yang dianjurkan untuk pengambilan cuplikan adalah di antara bagian puncak dayung (atau keranjang) dengan permukaan media (*code of GMP*). Pengadukan yang baik telah diperkirakan bahwa cuplikan harus diambil 10-25 mm dari dinding bejana disolusi.

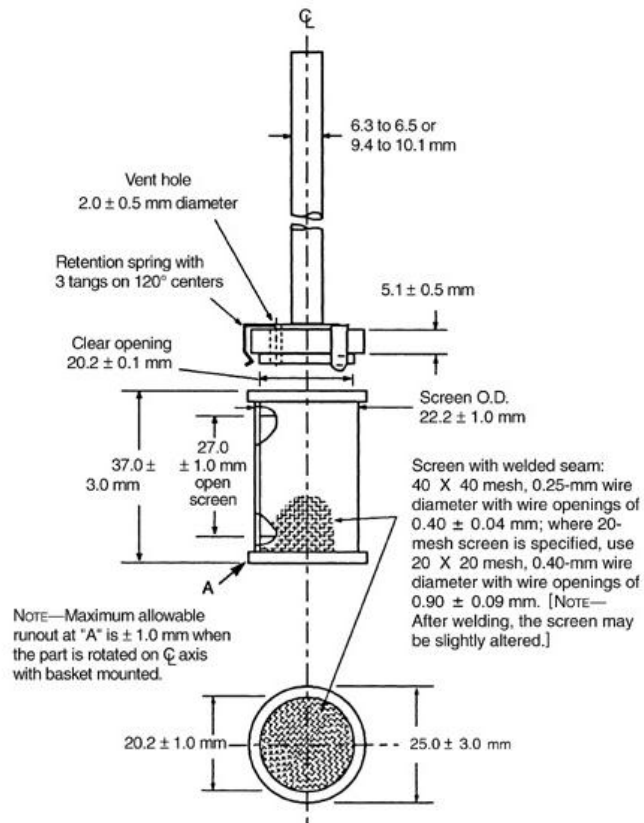
3.9. Formulasi bentuk sediaan. Faktor yang berperan adalah ukuran partikel dan zat berkhasiat, Mg stearat yang berlebih sebagai *lubricant*, penyalutan terutama dengan *shellak* dan tidak memadainya zat penghancur.

3.10. Kalibrasi alat disolusi. Kalibrasi alat disolusi untuk melihat adanya kelainan pada alat. Tes dilakukan pada kecepatan dayung atau keranjang 50 dan 100 rpm. Kalibrasi harus dilakukan secara teratur minimal enam bulan sekali.

4. Jenis uji disolusi

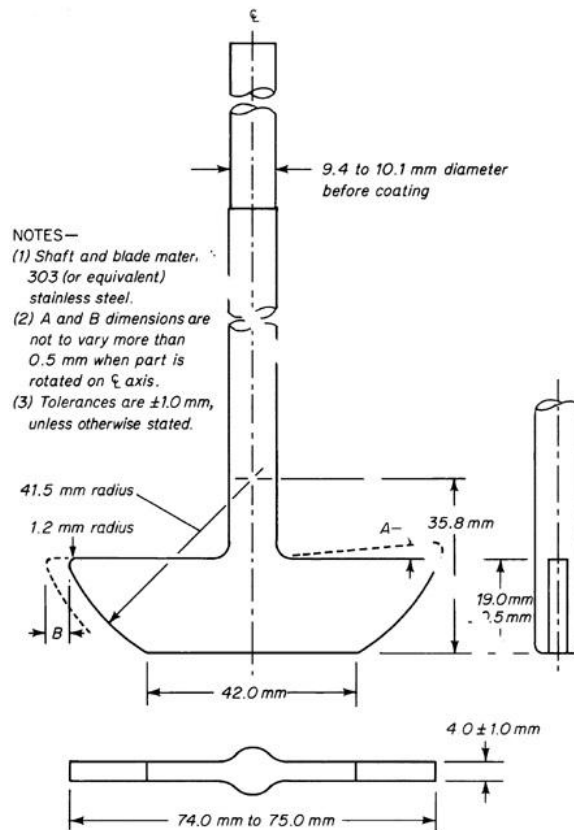
Farmakope Indonesia Edisi IV menjelaskan tentang jenis disolusi ada 4 alat yaitu alat 1, alat 2, alat 3 dan alat 4 namun metode yang biasa digunakan hanya alat 1 (metode basket) dan alat 2 (metode dayung).

4.1. Metode basket (alat 1). Alat ini terdiri dari wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor, dan basket berbentuk silinder. Wadah tercelup sebagian dalam suatu penangas air yang sesuai dan berukuran tertentu sehingga dapat mempertahankan suhu pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama pengujian berlangsung. Suatu alat pemutar kecepatan digunakan untuk memungkinkan pemilihan kecepatan putaran yang dikehendaki dan mempertahankan kecepatan seperti yang tertera pada masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%.



Gambar 4. Alat disolusi tipe basket (Siregar & Wikarsa 2010).

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



Gambar 5. Alat disolusi tipe dayung (Siregar & Wikarsa 2010).

5. Kegunaan uji disolusi

Kegunaan uji disolusi adalah sebagai sarana fisik yang digunakan dalam pengembangan produk obat dan pengendalian mutu, tetapi penggunaannya tidak terbatas pada bidang tertentu saja. Kegunaan uji disolusi lainnya antara lain untuk mengakomodasi kebutuhan nyata guna memenuhi persyaratan resmi untuk sediaan yang tertera dalam Farmakope Indonesia (FI), suatu prosedur pengendalian mutu tetap dalam praktik pembuatan 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 sering sebagai atau seluruhnya mengendalikan kecepatan zat aktif berada dalam sirkulasi sistemik, memastikan ketersediaan hayati produk antar *batch* yang memenuhi kriteria uji disolusi, dalam tahap awal pengembangan zat aktif dan formulasi digunakan data disolusi (Siregar & Wikarsa 2010).

Kecepatan obat dan tablet melarut menjadi sangat menentukan untuk memperoleh kadar obat yang tinggi. Laju disolusi dapat berhubungan langsung dengan efikasi (kemanjuran) dan perbedaan bioavailabilitas dari berbagai formula. Hal tersebut menjadi dasar untuk evaluasi mengenai apakah suatu tablet melepas kandungan zat aktifnya atau tidak bila berada dalam saluran cerna, menjadi minat utama dari para ahli farmasi (Martin *et al.* 1993).

6. Persyaratan uji disolusi terbanding

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

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan metode basket pada 100 rpm atau metode paddle pada 50 rpm dalam media pH 1,2 (larutan HCl), pH 4,5 (dapar sitrat), pH 6,8 (dapar fosfat).

7. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi

Depkes RI (1995) menyatakan, kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut untuk unit-unit sediaan yang diuji memenuhi tabel penerimaan.

Tabel 2. Penerimaan hasil uji disolusi (Depkes RI 1995)

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

Pengujian dilanjutkan sampai tiga tahap, kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap B₁ atau B₂. Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut, seperti yang tertera dalam masing-masing monografi, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket. Nilai 5% dan 15% dalam tabel adalah presentase dari jumlah yang tertera pada etiket sehingga mempunyai arti yang sama dengan

Q, kecuali ditetapkan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan umum untuk penetapan satu titik tunggal adalah terdisolusi 75% dalam 45 menit dengan menggunakan alat 1 (metode basket) pada 100 rpm atau terdisolusi 80% dalam 30 menit dengan menggunakan alat 2 (metode gayung) pada 50 rpm (Siregar & Wikarsa 2010).

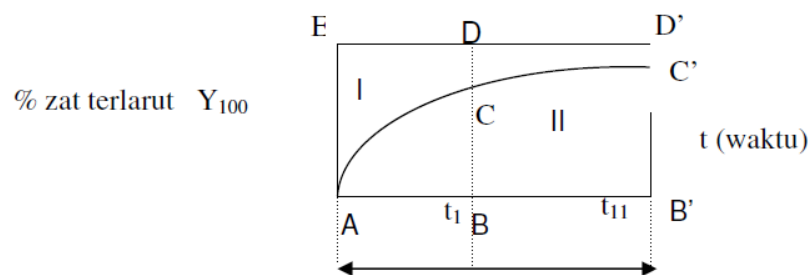
8. Metode pengungkapan hasil uji disolusi

Cara untuk mengungkapkan hasil uji disolusi antara lain yaitu:

8.1. Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif tertentu melarut dalam media disolusi. Misalnya t_{30} artinya waktu yang diperlukan agar 30% zat aktif terlarut dalam media.

8.2. Jumlah atau konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam media pada waktu tertentu. Misalnya C_{30} artinya dalam waktu 30 menit zat aktif melarut dalam media sebanyak x% atau x mg/mL.

8.3. Dissolution efficiency (DE). Didefinisikan sebagai perbandingan luas daerah dibawah kurva disolusi pada waktu tertentu dengan luas daerah empat persegi panjang yang menggambarkan 100 % zat aktif terlarut pada waktu yang sama. Untuk lebih jelasnya dapat diterangkan dengan kurva dibawah ini (Khan, 1975):



Gambar 6. Kurva Hubungan % Zat Terlarut Dengan Waktu (kurva disolusi) (Khan 1975).

$$DE \text{ pada waktu } t_1 = \frac{\text{Luas bidang } ABC}{\text{Luas bidang } ABDE} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

$$DE \text{ pada waktu } t_{11} = \frac{\text{Luas bidang } AB'C'}{\text{Luas bidang } AB'D'E} \times 100\% \dots\dots\dots(4)$$

Secara matematis dapat dirumuskan:

$$DE (\%) = \int_0^t \frac{Y.dt}{Y_{100,t}} \times 100\% \dots \dots \dots (5)$$

Dimana:

DE (%) : *Dissolution Efficiency (%)*

$\int_0^t Y.dt$: luas bidang ABC atau luas daerah dibawah kurva disolusi dalam waktu tertentu.

$Y_{100,t}$: luas bidang ABDE atau AB'D'E menggambarkan 100% zat aktif terlarut pada waktu yang sama.

Dengan metode DE dapat digambarkan seluruh proses disolusi sampai pada waktu tertentu, jadi menggambarkan semua titik pada kurva disolusi. Di samping itu pengungkapan data metode DE identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo* (Khan 1975).

9. Pendekatan perbandingan profil disolusi

9.1. Pendekatan model independent.

Pendekatan model independent antara lain yaitu :

9.1.1. Similarity factor (F_2). FDA telah memakai metode sederhana untuk membandingkan profil disolusi yang disebut sebagai faktor kemiripan F_2 agar tidak terjadi evaluasi perbandingan profil disolusi subjektif (Singh *et al.* 2011). *Similarity factor* diperkenalkan oleh Moor dan Flanner pada tahun 1996 dan dirumuskan sebagai berikut :

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

Keterangan :

R_t = Presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding ($R = \text{reference}$)

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

9.1.2. Difference factor (F_1). Nilai F_1 adalah nol ketika profil uji dan profil referensi identik dan meningkat secara proporsional dengan perbedaan antara kedua profil. Nilai F_2 adalah antara 50-100. Nilai 100 ketika profil uji dan profil referensi identik dan mendekati nol ketika perbedaan meningkat (Sadray *et al.* 2010). Keuntungan utama dari persamaan F_1 dan F_2 adalah menyediakan cara sederhana untuk membandingkan data, namun kedua persamaan tidak menjelaskan untuk struktur variabilitas atau korelasi data, dan keduanya peka

terhadap jumlah poin yang digunakan. Metode ini tampaknya dapat dibedakan dari metode lainnya dari sudut pandang statistik seperti ANOVA dan metode model tergantung (Patel *et al.* 2008).

$$F_1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]}{[\sum_{t=1}^n R_t]} \right\} \times 100 \dots \dots \dots (7)$$

Keterangan :

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

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

9.2. Pendekatan model dependent. Pendekatan model dependent yang digunakan antara lain (Patel *et al.* 2008) :

9.2.1. Model kinetika orde nol. Model kinetika orde nol adalah % kumulatif pelepasan obat terhadap waktu. Persamaan orde nol dimaksudkan sebagai pelepasan obat yang konstan. Persamaannya sebagai berikut :

$$Q_t = Q_0 + K_0 \cdot T \dots \dots \dots (8)$$

Dimana Q₁ adalah jumlah obat terlarut dalam waktu t, Q₀ adalah jumlah awal obat dalam larutan (Q = 0) dan K₀ adalah pelepasan orde nol secara konstan.

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

$$\ln Q_1 = \ln Q_0 - k_1 \cdot T \dots \dots \dots (9)$$

Dimana Q₁ adalah jumlah obat yang dilepaskan pada waktu t, Q₀ adalah jumlah awal obat dalam larutan dan K₁ adalah pelepasan awal obat secara konstan. Dengan cara ini grafik dari logaritma desimal dari jumlah pelepasan obat terhadap waktu akan linear.

9.2.3. Model Higuchi. Model Higuchi adalah % kumulatif pelepasan obat dibandingkan akar pangkat dua dari waktu. Pelepasan obat yang larut dalam air dan mempunyai kelarutan rendah dalam air, dalam bentuk sediaan semi padat dan atau padat yang menggunakan matriks, persamaannya sebagai berikut :

$$Q_t = K_h \cdot t^{1/2} \dots \dots \dots (10)$$

Dimana K_h adalah laju disolusi Higuchi secara konstan.

F. Produk Obat

1. Produk obat uji (*test product*)

Ketentuan dari BPOM yaitu produk obat uji yang digunakan harus sesuai dengan cara pembuatan obat yang baik (CPOB) dan catatan *batch* harus dicantumkan. Produk obat uji yang digunakan adalah obat *copy* (obat generik).

Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.10.11.08481 tahun 2012 telah mencantumkan tentang kriteria obat yang diedarkan di seluruh wilayah Indonesia wajib memiliki izin edar. Obat yang memiliki izin edar tersebut harus memiliki kriteria: khasiat yang meyakinkan dan keamanan yang memadai dibuktikan melalui uji non klinik dan uji klinik atau bukti-bukti lain sesuai dengan dengan status perkembangan ilmu pengetahuan yang bersangkutan, mutu yang memenuhi syarat yang dinilai dari proses produksi sesuai cara pembuatan obat yang baik (CPOB), spesifikasi dan metode analisis terhadap semua bahan yang digunakan serta produk jadi dengan bukti yang sah, penandaan dan informasi produk berisi informasi lengkap, obyektif, dan tidak menyesatkan yang dapat menjamin penggunaan obat secara tepat, rasional, dan aman, sesuai dengan kebutuhan nyata masyarakat, khusus untuk psikotropika baru harus memiliki keunggulan dibandingkan dengan obat yang telah disetujui beredar di Indonesia, dan untuk kontrasepsi atau obat lain yang digunakan dalam program nasional dapat dipersyaratkan uji klinik di Indonesia.

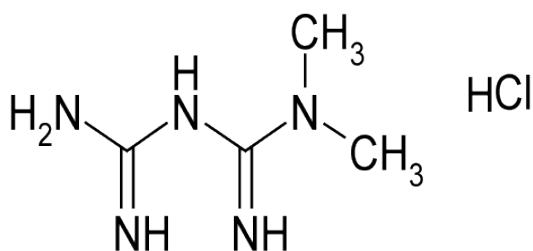
2. Produk obat pembanding (*reference product*)

Produk obat pembanding yang digunakan adalah obat inovator yang memiliki izin pemasaran di Indonesia berdasarkan penilaian *dossier* lengkap yang membuktikan efikasi, keamanan, dan mutu (BPOM 2004). WHO telah mengeluarkan daftar produk obat pembanding dengan mengacu pada model daftar WHO untuk obat esensial. Obat inovator untuk zat aktif metformin hidroklorida adalah merek Glucophage milik perusahaan *Merck*.

G. Uraian Zat Aktif

Metformin hidroklorida adalah obat yang digunakan secara luas sebagai antidiabetes golongan biguanid untuk pengelolaan diabetes melitus tidak

tergantung insulin. Metformin hidroklorida adalah satu-satunya biguanid yang tersedia saat ini (IAI, 2012). Metformin hidroklorida reabsorbsinya dari usus tidak lengkap, bioavailabilitasnya 50-60%, PP-nya rendah, praktis tidak dimetabolisir dan diekskresikan utuh lewat urin, plasma $T_{1/2}$ -nya 3-6 jam (Tjay & Rahardja 2007). Metformin hidroklorida tergolong dalam BCS kelas III yaitu obat dengan kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah.



Gambar 7. Struktur kimia metformin hidroklorida

Metformin hidroklorida berbentuk serbuk kristal putih dengan rumus molekul $C_4H_{11}N_5.HCl$ dan berat molekul 165,63 g/mol. Metformin hidroklorida secara bebas larut dalam air dan praktis tidak larut dalam aseton, eter dan kloroform. pK_a metformin adalah 12,4. pH larutan 1% dari metformin hidroklorida adalah 6.68.

Metformin hidroklorida adalah derivat dimetil dari kelompok biguanid yang berkhasiat memperbaiki sensitivitas insulin, terutama menghambat pembentukan glukosa dalam hati serta menurunkan kolesterol LDL dan trigliserida. Metformin hidroklorida berpotensi menekan nafsu makan, oleh karena itu metformin hidroklorida terutama digunakan pada pasien yang (sangat) gemuk (Tjay & Rahardja 2007).

Efek sampingnya agak sering terjadi berupa gangguan lambung dan usus, antara lain anorexia, terutama pada dosis di atas 1,5 g/hari. Laktat acidosis dapat timbul pada gangguan ginjal, terutama pada lansia, maka penderita di atas 60 tahun hendaknya jangan diberikan metformin sebagai terapi permulaan. Rasa logam di mulut adakalanya dialami, risiko hipoglikemia sangat kecil. Masih kurangnya data mengenai keamanannya, metformin hidroklorida tidak dianjurkan

selama kehamilan dan laktasi, sebagai gantinya adalah insulin parenteral (Tjay & Rahardja 2007).

H. Landasan Teori

Pemerintah telah mengeluarkan kebijakan dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/MENKES/068/I/2010 tentang kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah untuk meningkatkan penggunaan obat generik.

Saat ini beredar berbagai macam jenis obat, baik produk generik maupun produk dengan nama dagang. Konsumen lebih banyak yang mengonsumsi produk bermerek/produk dengan nama dagang dibanding produk generik (Rahayu *et al.* 2006). Masyarakat cenderung menganggap bahwa dengan membeli obat yang mahal akan mendapat obat dengan mutu dan kualitas yang terbaik.

Obat generik sudah tidak perlu diragukan lagi kualitasnya, karena obat generik sudah memenuhi kriteria khasiat, keamanan dan mutu obat. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia juga ikut berperan dalam pemberian izin edar dan pengawasan produk obat sebelum dipasarkan (BPOM 2004). Obat generik sebelum dipasarkan akan melalui berbagai uji, seperti uji bioavailabilitas dan uji bioekivalensi. Uji bioavailabilitas dan uji bioekivalensi ini memang dilakukan untuk membuktikan bahwa mutu suatu obat generik sama dengan obat inovator. Isi kandungan obat generik dan obat bermerek sama saja, hanya kemasannya yang berbeda, sementara khasiat dan efek sampingnya tidak berbeda (Anwar 2010).

Dua tablet yang mengandung zat aktif dan kadar obat yang sama dari pabrik yang berbeda atau formula yang berbeda tidak selalu menghasilkan kadar obat dalam darah dan efek terapi yang sama. Tablet yang diproduksi pabrik yang sama tetapi mempunyai *batch* berbeda bisa memberikan efek yang berbeda pula. Hal ini dikarenakan ketersediaan farmasi masing-masing berbeda karena setiap pabrik memiliki formula yang berbeda-beda (Syamsuni 2006). Faktor-faktor yang mempengaruhi ketersediaan farmasi masing-masing tablet berbeda yaitu formulasi, bahan aktif, pengemas, proses produksi, dan metode. Bioavailabilitas

yang berbeda antara produk- produk obat dari zat berkhasiat sama bisa jadi karena perbedaan formula yang digunakan, metode dari produk pabrik pembuat yang digunakan, ketatnya prosedur kontrol kualitas dalam proses pembuatan dan bahkan metode penanganan, peralatan, pengemasan dan penyimpanan (Ansel 2005).

Perbandingan mutu fisik dan disolusi produk generik dan merek dagang perlu dilakukan agar dapat menunjukkan kecepatan pelepasan obat dari tablet dan laju pelepasan yang seragam, serta sifat fisik yang memenuhi standar farmakope yang dipersyaratkan. 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 (Zubaidah 2009).

Proses disolusi akan dipengaruhi oleh banyak hal seperti media disolusi, suhu, dan kecepatan pengadukan. Faktor formulasi juga mempengaruhi proses disolusi seperti penambahan bahan tambahan/eksipien, peralatan yang digunakan dan proses pembuatan, tetapi meskipun setiap produsen memiliki formulasi yang berbeda-beda, tentunya tetap berpedoman pada CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) (Zubaidah 2009). Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia mempersyaratkan uji disolusi terbanding (profil disolusi) berdasarkan perbandingan profil disolusi antara obat inovator dan obat *copy* untuk memastikan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (BPOM 2004).

I. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori, dapat ditarik suatu hipotesis sebagai berikut:

1. Tablet metformin hidroklorida inovator dan generik yang diteliti mempunyai mutu fisik dan profil disolusi yang memenuhi persyaratan.
2. Tablet metformin hidroklorida inovator dan generik memiliki profil disolusi yang mirip.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi dari penelitian ini adalah tablet metformin hidroklorida yang beredar di Indonesia.

2. Sampel

Sampel dari penelitian ini adalah tablet salut selaput Glucophage metformin hidroklorida 500 mg produksi *Merck* sebagai obat inovator, 2 macam tablet metformin hidroklorida generik bermerek, dan 2 macam tablet metformin hidroklorida generik berlogo.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkontrol dan variabel tergantung. Variabel utama dalam penelitian ini adalah uji disolusi terbanding tablet metformin hidroklorida.

2. Klasifikasi variabel utama

Berikut ini adalah klasifikasi dari variabel utama:

2.1. Variabel bebas (*independent variable*). Variabel bebas yaitu variabel yang nilainya mempengaruhi variabel lainnya. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah tablet metformin hidroklorida inovator dan generik.

2.2. Variabel tergantung (*dependent variable*). Variabel tergantung adalah variabel yang memberikan respon jika dihubungkan dengan variabel bebas (Sarwono 2006). Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah keseragaman ukuran tablet, keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, waktu hancur tablet, dan disolusi tablet.

2.3. Variabel terkontrol. Variabel terkontrol adalah variabel yang dianggap memberi pengaruh selain variabel bebas, sehingga perlu ditetapkan klasifikasinya agar dapat diulang dalam penelitian lain dengan tepat. Variabel

terkendali dalam penelitian ini adalah prosedur kerja, metode kerja, serta alat dan bahan yang digunakan.

3. Definisi tiap variabel

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah tablet metformin hidroklorida inovator dan generik. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah keseragaman ukuran tablet, keseragaman kandungan tablet, keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, dan disolusi tablet. Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah prosedur kerja, metode kerja, serta alat dan bahan yang digunakan.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah metformin hidroklorida murni, produk tablet salut selaput Glucophage metformin hidroklorida 500 mg pabrik *Merck* sebagai inovator (IO), 2 macam tablet metformin hidroklorida generik bermerek dari pabrik P dan Q, Obat Dagang A atau ODA dan Obat Dagang B atau ODB), 2 macam tablet metformin hidroklorida generik berlogo dari pabrik R dan S (Obat Generik C atau OGC dan Obat Generik D atau OGD), kalium dihidrogenfosfat (KH_2PO_4), natrium hidroksida (NaOH), *aquadest*.

2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca analitik (Ohaus PA 214), *hardness tester* (Aikho engineering model AE-20), *friability tester* (Distek DF-3), *spektrofotometer UV-Visible* (Thermo Fisher Scientific-model G10S UV-Vis), seperangkat alat gelas standar laboratorium, *disintegration tester* (Erweka DT), *dissolution tester* (Elektrolab TDT-08L BASIC tipe 2/paddle).

D. Jalannya Penelitian

1. Pemilihan dan pengambilan sampel

Sampel yang diteliti adalah tablet metformin hidroklorida yang beredar di apotek di daerah Surakarta. Terdiri atas tablet salut selaput Glucophage 500 mg

produksi *Merck* sebagai obat inovator, 2 macam tablet metformin hidroklorida generik bermerek dan 2 macam tablet metformin hidroklorida generik berlogo.

Sampel diambil dari apotek yang kemudian tiap jenis tablet metformin hidroklorida diberi kode yaitu OI (obat inovator), ODA (obat generik bermerek PMDN P), ODB (obat generik bermerek PMDN Q), OGC (obat generik berlogo PMDN R) dan OGD (obat generik berlogo PMDN S).

Produk obat inovator dipilih berdasarkan merek obat metformin hidroklorida yang pertama kali dibuat dan diproduksi oleh perusahaan farmasi di dunia, sedangkan obat generik bermerek dan obat generik berlogo dipilih dari produk perusahaan farmasi dalam negeri. Pemilihan sampel obat dipilih dari perusahaan farmasi yang telah mendapat izin edar dari BPOM.

2. Uji mutu fisik tablet

Uji mutu fisik tablet meliputi: uji keseragaman ukuran, uji keseragaman bobot, uji keseragaman kandungan, uji kekerasan, uji kerapuhan, uji waktu hancur.

2.1 Uji keseragaman ukuran. Uji ini dilakukan dengan mengambil sebanyak 5 tablet untuk diukur dengan tepat diameter dan ketebalan tebal setiap tablet menggunakan jangka sorong, kemudian dihitung koefisien variasinya.

2.2 Uji keseragaman bobot. Uji ini dilakukan dengan menimbang masing-masing tablet sebanyak 20 dan dihitung bobot rata-ratanya. Keseragaman bobot dibandingkan dengan persyaratan yang ada di Farmakope Indonesia edisi IV halaman 999. Harga CV (*Coefficient of Variation*) menurut FI IV yaitu <5%.

2.3 Uji kekerasan. Alat yang digunakan dalam uji ini adalah *hardness tester*. Uji ini menggunakan 6 tablet, masing-masing tablet diletakkan pada posisi tegak dilandaskan. Kemudian diatur jarak antara landasan dan baut pegas yang ada di atasnya sehingga tablet pada posisi terhimpit bila pengungkit ditekan. Skala diatur kekerasannya pada posisi nol, pengungkit ditekan hingga tablet pecah. Angka yang ditunjukkan pada skala kekerasan menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg.

2.4 Uji waktu hancur. Alat yang digunakan dalam uji ini adalah *desintegration tester*. Jumlah tablet untuk uji waktu hancur yang digunakan menurut FI adalah 6 tablet dalam suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Uji ini dilakukan dengan memasukkan 1 tablet pada masing-masing 6 tabung dari keranjang. Uji waktu hancur tablet salut selaput menggunakan media air dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Kemudian alat dinyalakan sampai semua fraksi pecahan obat dapat melewati ayakan yang terletak pada bagian dasar kasa, mencatat waktu yang diperoleh.

Bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, maka pengujian diulangi dengan 12 tablet lainnya: tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna (Depkes RI 2014).

3. Penetapan kandungan tablet

Pembuatan kurva baku metformin hidroklorida bertujuan untuk analisis kuantitatif dengan memperoleh persamaan regresi linier. Kurva baku menyatakan hubungan antara konsentrasi dengan nilai serapan (absorbansi). Konsentrasi metformin hidroklorida yang digunakan semakin tinggi maka nilai serapan akan meningkat secara proporsional.

Kurva baku dilakukan dengan metode analisis spektrofotometri *UV-Visible*. Spektrofotometri *UV-Visible* dipilih karena merupakan metode analisis yang baru, waktu analisisnya cepat dengan hasil dan presisi yang baik. Syarat suatu senyawa yang bisa dianalisis dengan metode spektrofotometri *UV-Visible* yaitu senyawa yang memiliki gugus kromofor dan auksokrom. Metformin hidroklorida memiliki gugus kromofor yang bertanggung jawab terhadap penyerapan radiasi sinar dan gugus auksokrom yang berperan dalam pergeseran panjang gelombang dan intensitas serapan maksimum suatu senyawa.

3.1. Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk metformin hidroklorida dibuat dengan menimbang seksama sejumlah 100 mg serbuk metformin hidroklorida murni, di masukan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat *pH* 6,8 sampai tanda batas.

3.2. Penentuan waktu operasional (*operating time*). Pengujian dilakukan dengan cara mengambil 1 mL larutan induk, kemudian dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat *pH* 6,8 sampai tanda batas labu takar, lalu dihomogenkan. Dibaca panjang gelombang maksimum dari menit ke-0 sampai menit tertentu hingga diperoleh absorbansi yang stabil.

3.3. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dengan cara mengambil 1 mL larutan induk, kemudian dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas labu takar, lalu dihomogenkan. Dibaca serapannya dengan spektrofotometri *UV-Visible* pada panjang gelombang 200-250 nm.

3.4. Penentuan kurva baku. Larutan dengan seri konsentrasi 2, 4, 6, 8, 10 ppm. Larutan dengan berbagai konsentrasi tersebut diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Hasil yang diperoleh dibuat hubungan antara konsentrasi metformin hidroklorida terdisolusi dengan absorbansinya dalam suatu kurva dan persamaan regresi linier. Persamaan kurva baku ini digunakan untuk menetapkan kadar metformin hidroklorida terdisolusi. Metode yang memiliki linieritas yang baik yaitu apabila memenuhi syarat koefisien korelasi $(r) \geq 0,999$ (Snyder *et al.* 1997).

3.5. Penetapan kadar. Larutan baku: menimbang dengan saksama sejumlah Metformin BPFI, dilarutkan dalam air hingga kadar lebih kurang 10 μg per mL.

Larutan uji: menimbang dan menyerbukkan tidak lebih dari 20 tablet. Menimbang secara saksama serbuk tablet setara dengan lebih kurang 100 mg metformin hidroklorida, lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer 100 mL. Menambahkan 70 mL air, digojog selama 15 menit, diencerkan sampai tanda batas, disaring, dibuang 20 mL filtrat awal. Mengencerkan 10 mL filtrat dengan air hingga 100 mL. Dipipet 10 mL larutan ke dalam labu takar 100 mL, diencerkan dengan air sampai tanda batas.

Prosedur: Mengukur serapan larutan baku dan larutan uji dalam sel 1 cm, pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 232 nm, menggunakan air sebagai blangko. Dihitung jumlah dalam mg, metformin hidroklorida, $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5\cdot\text{HCl}$ dalam serbuk tablet yang digunakan dengan rumus:

Menimbang setara 100 mg metformin hidroklorida

$$= \frac{\text{bobot pembuatan}}{\text{kadar etiket}} \times \text{bobot tablet rata - rata} \dots \dots \dots (11)$$

$$\text{Kadar terukur (mg)} = \frac{A_u}{A_s} \times C \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \dots (12)$$

$$\text{Jumlah terukur (mg)} = \frac{\text{bobot rata-rata tablet}}{\text{bobot sampel}} \times \text{kadar terukur} \dots (13)$$

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{\text{jumlah terukur}}{\text{kadar etiket}} \times 100\% \dots (14)$$

C adalah kadar Metformin Hidroklorida BPHI dalam μg per mL larutan baku; A_u dan A_s berturut-turut adalah serapan dari larutan uji dan larutan baku.

4. Validasi metode analisis

4.1. Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ).

Batas deteksi (*Limit of Detection/LOD*) dan batas kuantifikasi (*Limit of Quantification/LOQ*) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi. LOD dan LOQ dapat ditentukan dengan Persamaan (16) dan (17) (Gandjar & Rohman 2012).

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots (15)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots (16)$$

Dimana:

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

b = *slope* persamaan regresi linear kurva kalibrasi

4.2. Linearitas dan rentang. Linieritas ditentukan dari persamaan regresi $Y = a + bX$, antara konsentrasi (X) dengan absorban (Y), dengan nilai koefisien korelasi persamaan regresi (r) mendekati satu. Rentang ditentukan dari konsentrasi terendah dan tertinggi pada konsentrasi linier dari persamaan regresi yang memenuhi persyaratan koefisien korelasi.

5. Uji disolusi

5.1. Pembuatan media disolusi dapar fosfat pH 6,8. Kalium dihidrogen fosfat ditimbang dengan seksama sebanyak 68 gram, kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang telah dikalibrasi sebanyak 2,5 L dan dilarutkan dalam air bebas karbondioksida hingga tanda batas. Diperoleh larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M. Natrium hidroksida ditimbang seksama lebih kurang 9,69 gram, kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang telah dikalibrasi pada 1,2 L.

Ditambahkan air bebas karbondioksida hingga tanda batas dan dikocok hingga homogen. Diperoleh larutan natrium hidroksida 0,2 M. Larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M sebanyak 2,5 L dimasukkan dalam wadah dan dicampurkan dengan larutan natrium hidroksida 0,2 M sebanyak 1,2 L dan ditambahkan dengan air bebas karbondioksida hingga mencapai 10 L. Diukur *pH*-nya dan ditambahkan larutan NaOH hingga diperoleh *pH* 6,8.

5.2. Uji disolusi tablet. Uji disolusi tablet salut selaput metformin hidroklorida 500 mg menurut Farmakope Indonesia edisi V (2014), dilakukan dengan memasukkan tablet ke dalam labu yang berisi larutan media disolusi. Media disolusi menggunakan larutan dapar fosfat *pH* 6,8 dengan volume media disolusi sebanyak 1000 mL. Kemudian mengatur kesesuaian alat yang digunakan yaitu tipe 2 (*paddle*). Jarak pengaduk dayung dari dasar labu yaitu 2,5 cm. Kecepatan perputaran 50 rpm dengan suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Sampel secara berurutan diambil 10 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30 dan 60 menit. Setiap pengambilan sampel media disolusi dikembalikan menjadi 1000 mL lagi dengan cara penambahan 10 mL larutan dapar fosfat disetiap media disolusi yang diambil cuplikannya. Persyaratan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia edisi V (2014) dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera dalam etiket. Setiap cuplikan yang di ambil diukur absorbansinya dengan *spektrofotometer UV-Visible* pada panjang gelombang maksimum. Absorbansi yang diperoleh dimasukkan dalam kurva baku sehingga diperoleh kadar metformin hidroklorida.

E. Analisis Hasil

1. Pendekatan teoritis

Pendekatan teoritis dengan data setiap parameter uji mutu fisik tablet (kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet dan keseragaman tablet) dan data uji disolusi obat inovator dan generik.

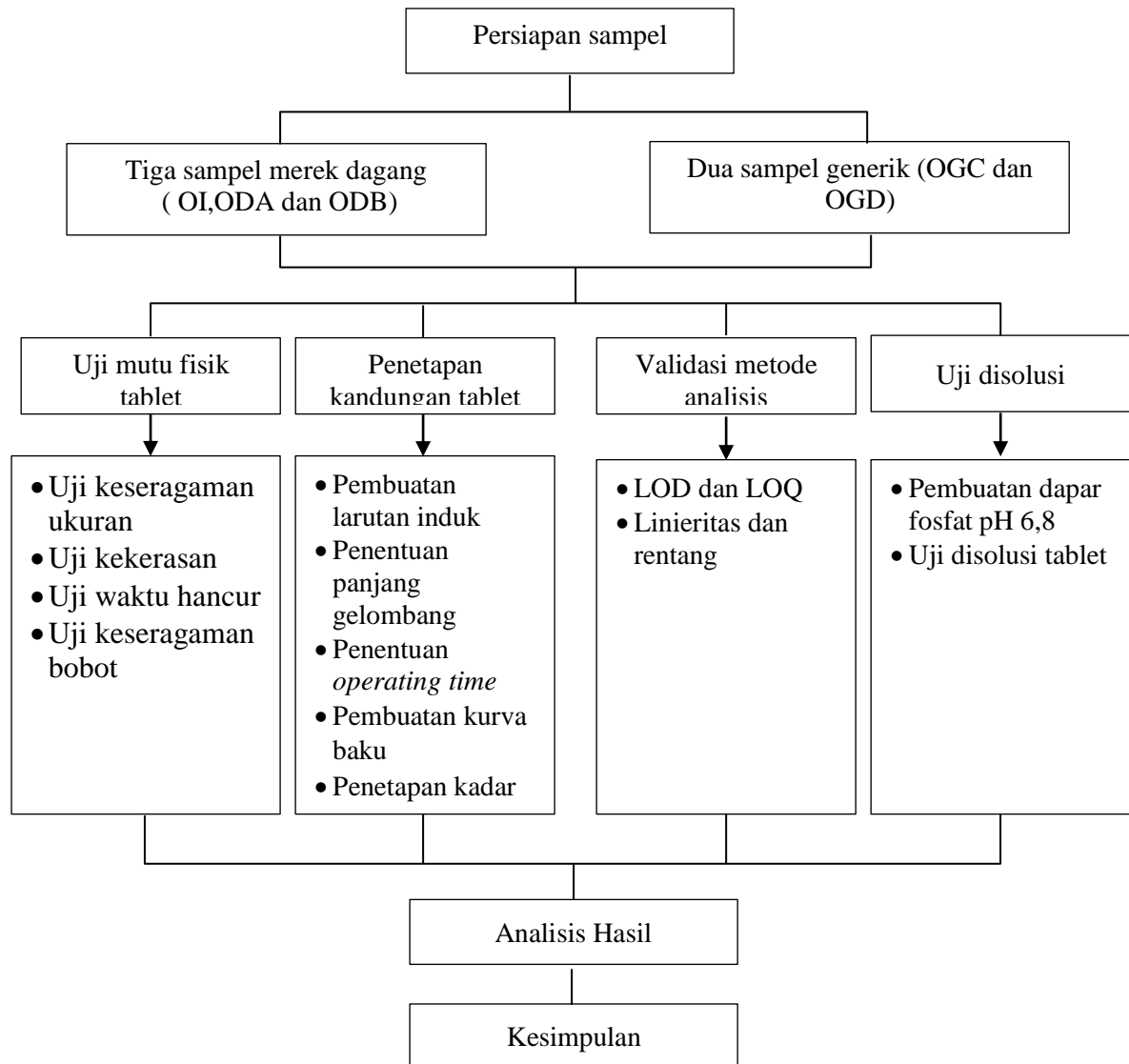
Profil disolusi setiap obat menggunakan parameter *similarity factor* (F_2) dan *difference factor* (F_1). Nilai F_2 (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi kedua kurva yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk

(Mutiawati *et al.* 2014). Nilai F_1 antara 0-15 menunjukkan perbedaan profil disolusi kedua produk (Dresman & Kramer 2005).

2. Secara statistik

Data analisi menggunakan metode analisis varian satu jalan (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% menggunakan program SPSS, apabila ada beda yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji t.

F. Skema Penelitian



Gambar 8. Skema jalannya penelitian

Keterangan:

OI: Obat inovator

ODA: Obat dagang A (Obat generik bermerek A)

ODB: Obat dagang B (Obat generik bermerek B)

OGC: Obat generik C (Obat generik berlogo C)

OGD: Obat generik D (Obat generik berlogo D)

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Uji mutu fisik tablet salut selaput metformin hidroklorida yang diuji dalam penelitian ini meliputi uji keseragaman ukuran, kekerasan tablet, waktu hancur, dan keseragaman bobot. Hasil pengujian ini dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 3. Hasil uji mutu fisik tablet metformin hidroklorida

Pemeriksaan	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
Tebal Tablet (cm)	0,530 ± 0,00	0,525 ± 0,00	0,525 ± 0,00	0,440 ± 0,00	0,430 ± 0,00
CV (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diameter Tablet (cm)	1,105 ± 0,00	1,210 ± 0,00	1,250 ± 0,00	1,210 ± 0,00	1,205 ± 0,00
CV (%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Keseragaman Bobot tablet (mg)	528,405 ± 2,747	577,58 ± 9,389	539,4 ± 4,349	544,145 ± 5,699	527,87 ± 3,825
CV (%)	0,005	0,016	0,008	0,010	0,007
Kekerasan (kg)	15,70 ± 0,32	12,23 ± 0,59	15,65 ± 0,23	17,87 ± 0,47	17,85 ± 0,59
Waktu Hancur (menit)	8,54 ± 0,04	17,175 ± 0,03	12,41 ± 0,03	6,12 ± 0,03	11,26 ± 0,03

Keterangan :

OI	: Obat Inovator
ODA	: Obat Dagang A
ODB	: Obat Dagang B
OGC	: Obat Generik C
OGD	: Obat Generik D

1. Keseragaman ukuran tablet

Uji keseragaman tablet dilakukan dengan mengukur tebal dan diameter masing-masing tablet dengan jangka sorong. Keseragaman ukuran tablet dari masing-masing produk obat metformin hidroklorida menunjukkan ukuran yang berbeda. Hal ini tergantung dari spesifikasi alat yang digunakan, formulasi, dan proses penyalutan dari masing-masing pabrik yang membuat produk tersebut.

Hasil penelitian yang dilakukan terhadap semua produk menunjukkan ketebalan dan diameter yang hampir sama sehingga kandungan zat aktif yang

berada pada tablet tersebut tidak jauh berbeda. Diameter dan tebal yang hampir sama namun berat pada setiap tablet berbeda mungkin dikarenakan jumlah dan jenis bahan tambahan yang berbeda, setiap bahan tambahan memiliki berat jenis yang berbeda sehingga mempengaruhi perbedaan bobot tablet.

Diameter tablet berpengaruh terhadap disolusi, semakin besar diameter tablet maka luas permukaan tablet juga besar sehingga akan berpengaruh pada kecepatan disolusi. Disolusi akan semakin cepat karena luas permukaan tablet yang kontak dengan medium semakin besar. Ketebalan tablet berpengaruh pada disolusi, semakin tebal tablet maka kompresi yang digunakan semakin rendah sehingga menghasilkan tablet yang mudah hancur dan disolusi akan semakin cepat. CV yang didapat dari hasil uji keseragaman ukuran tablet metformin hidroklorida yaitu kurang dari 5% . Hasil ini dapat disimpulkan bahwa kelima produk yang diteliti mempunyai ukuran yang seragam. Hasil penelitian keseragaman ukuran tablet metformin hidroklorida dapat dilihat pada lampiran 1.

2. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet merupakan parameter untuk menyatakan daya tahan tablet, kecepatan melarut obat dan daya hancur tablet. Tablet yang keras umumnya akan menghasilkan tablet yang kompak dan tahan terhadap guncangan saat pembuatan, pengepakan, dan pendistribusian, namun jika terlalu keras akan berpengaruh terhadap disolusinya. Tablet dengan tingkat kekerasan yang tinggi juga akan membutuhkan waktu hancur yang lama. Kekerasan merupakan parameter yang tidak diatur dalam Farmakope, setiap industri dapat membuat tablet dengan kekerasan yang diinginkan dengan tujuan tetap pada efikasinya.

Hasil uji kekerasan tablet metformin hidroklorida menunjukkan bahwa masing-masing tablet mempunyai kekerasan yang berbeda. Perbedaan ini dapat dipengaruhi beberapa hal seperti ketebalan tablet, sifat bahan kempa, bahan pengikat dan bahan penyalutan. Bahan penyalut sendiri berperan besar dalam kekerasan tablet, karena dengan proses penyalutan tablet akan mendapatkan lapisan dari luar agar tablet inti tidak rusak mungkin hal ini yang membuat tablet salut selaput memiliki kekerasan yang besar dan kerapuhan yang sangat kecil bahkan nilai kerapuhannya 0. Kekerasan yang berbeda juga dapat dipengaruhi dari

standar kekerasan dari masing-masing pabrik yang berbeda. Hasil uji kekerasan tablet dapat dilihat pada tabel 3.

Hasil uji statistik menggunakan SPSS menunjukkan bahwa pada uji *Kolmogorov-Smirnov* terhadap uji kekerasan kelima tablet (inovator dan generik) diperoleh signifikansi dari setiap produk $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji lanjutan menggunakan ANOVA satu jalan diperoleh F hitung 149,034 dengan signifikansi $0,000 < 0,05$, yang dilanjutkan dengan *Post Hoc Test*. Hasil *Post Hoc test* menunjukkan perbedaan kekerasan dari kelima produk, kecuali produk OI yang memiliki kekerasan mirip dengan ODB dan OGC yang memiliki kekerasan mirip dengan OGD. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet dapat dilihat pada lampiran 2.

3. Waktu hancur

Waktu hancur adalah parameter untuk mengetahui waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk hancur dalam saluran pencernaan. Waktu hancur dipengaruhi oleh kekerasan dan kerapuhan dari tablet, semakin keras tablet maka presentase kerapuhan tablet akan kecil dan waktu hancurnya lama, begitu pula sebaliknya.

Hasil pengujian waktu hancur menunjukkan bahwa waktu hancur dari kelima produk yang diteliti memenuhi persyaratan yang tercantum dalam Farmakope edisi IV (1995) yaitu tidak lebih dari 60 menit. Hasil uji waktu hancur yang sudah dilakukan dapat dilihat pada tabel 3. Waktu hancur paling lama dimiliki oleh produk ODA yang membutuhkan ± 17 menit untuk hancur sedangkan paling cepat dimiliki oleh produk OGC yang hanya membutuhkan waktu ± 6 menit untuk hancur. Lama cepatnya waktu hancur dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor formulasi bahan pada setiap pembuatan tablet, formulasi dengan bahan pengikat yang banyak akan memperlama waktu hancur, formulasi dengan bahan pengisi yang sukar larut air juga akan memperlama waktu hancur, bahan penyalut yang digunakan juga mungkin berpengaruh terhadap waktu hancur.

Zat penghancur memegang peran penting dalam cepat lambatnya waktu hancur, terbukti pada produk OGC dengan kekerasan ± 17 kg memiliki waktu

hancur hanya 6 menit, sedangkan produk ODA dengan kekerasan ± 12 kg tetapi memiliki waktu hancur 17 menit.

Hasil uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* untuk waktu hancur obat inovator dan generik diperoleh signifikansi semua produk $> 0,05$ (lampiran 3) yang menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji lanjutan menggunakan ANOVA satu jalan diperoleh F hitung 103490,080 dengan signifikansi $0,000 < 0,05$, kemudian dilanjutkan dengan *Post Hoc test* dengan hasil waktu hancur untuk semua produk memiliki perbedaan yang signifikan.

4. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot merupakan salah satu parameter baik tidaknya produksi tablet. Keseragaman bobot tablet secara tidak langsung merupakan penentu homogen atau tidaknya zat aktif yang terkandung dalam tablet. Keseragaman bobot yang baik akan menghasilkan tablet dengan campuran yang homogen.

Hasil yang didapat dari penelitian kelima produk obat dalam uji keseragaman bobot didapat semua produk memenuhi syarat dalam keseragaman bobot, dalam Farmakope Indonesia edisi III (Depkes RI 1979) untuk uji keseragaman bobot mempunyai persyaratan bahwa untuk tablet yang rata – ratanya 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 – ratanya.

Hasil penelitian dari uji keseragaman bobot dapat dilihat pada lampiran 3. Kelima produk yang diteliti memenuhi persyaratan keseragaman bobot menurut Farmakope Indonesia edisi III (1979). Kelima produk uji tidak terdapat satupun bobot tablet yang menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata – ratanya dikolom A dan tidak terdapat satupun bobot tablet yang menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata – ratanya dikolom B. Data yang diperoleh menghasilkan tidak ada satupun produk yang menyimpang, hal ini berarti bahwa keseragaman bobot dari setiap produk adalah seragam.

Tablet yang baik memiliki koefisien variasi atau *coefisien of variaton* (CV) $\leq 5\%$. Perhitungan dari kelima produk yang diteliti obat tersebut diperoleh nilai

CV kurang dari 5%, sehingga dapat disimpulkan bahwa kelima produk obat memiliki bobot yang seragam. Nilai CV dapat dilihat dalam tabel 3.

Perbedaan keseragaman bobot dari tiap produk yang diteliti disebabkan juga karena perbedaan metode dan formulasi bahan tambahan, seperti bahan pengisi, bahan pelicin, bahan penghancur dan bahan penyalut karena produk uji merupakan tablet salut selaput. Pencampuran zat aktif saat produksi juga mempengaruhi keseragaman bobot, pengadukan yang homogen akan menghasilkan produk yang seragaman. Proses penyalutan juga mempengaruhi keseragaman bobot, bahan salut yang diberikan akan memberikan bobot tambahan. Bahan salut yang diberikan memang sedikit namun jika tidak homogen akan berpengaruh terhadap keseragaman bobot.

Hasil uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* untuk keseragaman bobot tablet dagang dan generik diperoleh signifikansi semua produk $< 0,05$ (lampiran 4) yang menunjukkan bahwa data terdistribusi tidak normal sehingga dilakukan uji lanjutan menggunakan *Kruskal-Wallis* dengan signifikansi $0,000 < 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa kelima produk yang diuji memiliki perbedaan waktu hancur yang bermakna dan dilanjutkan ke uji *Mann-Whitney test*. Hasil uji *Mann-Whitney test* yang dilakukan semua produk berbeda signifikan kecuali produk OGD yang memiliki kemiripan keseragaman bobot dengan obat inovator (OI).

B. Penetapan Kandungan Tablet Metformin Hidroklorida

Penetapan kandungan tablet metformin hidroklorida dilakukan dengan menggunakan spektrofometer UV. Metformin hidroklorida mempunyai gugus kromofor ($C_4H_{11}N_5$) yang dapat menyerap sinar UV sehingga dapat dianalisis menggunakan spektrofotometer UV.

Absorbansi suatu larutan dapat diterima bila hasil absorban masih berada dalam *range* 0,2–0,8. Besar kecilnya suatu nilai absorbansi dipengaruhi kepekaan dari larutan yang akan dianalisis, semakin pekat larutannya maka akan semakin tinggi nilai absorbansinya.

1. Penentuan panjang gelombang maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk mendapatkan serapan (absorbansi) terbaik dari larutan yang akan dianalisis dengan memperkecil interferensi serapan dari senyawa pengganggu. Panjang gelombang maksimum yang didapat akan digunakan untuk penentuan kurva baku dan kadar terdisolusi suatu obat.

Panjang gelombang maksimum metformin hidroklorida adalah panjang gelombang yang memberikan serapan maksimal. Panjang gelombang maksimum yang didapat adalah 233 nm dengan absorbansi 0,792. Hasil penentuan panjang gelombang dapat dilihat pada lampiran 12.

2. Penentuan *operating time*

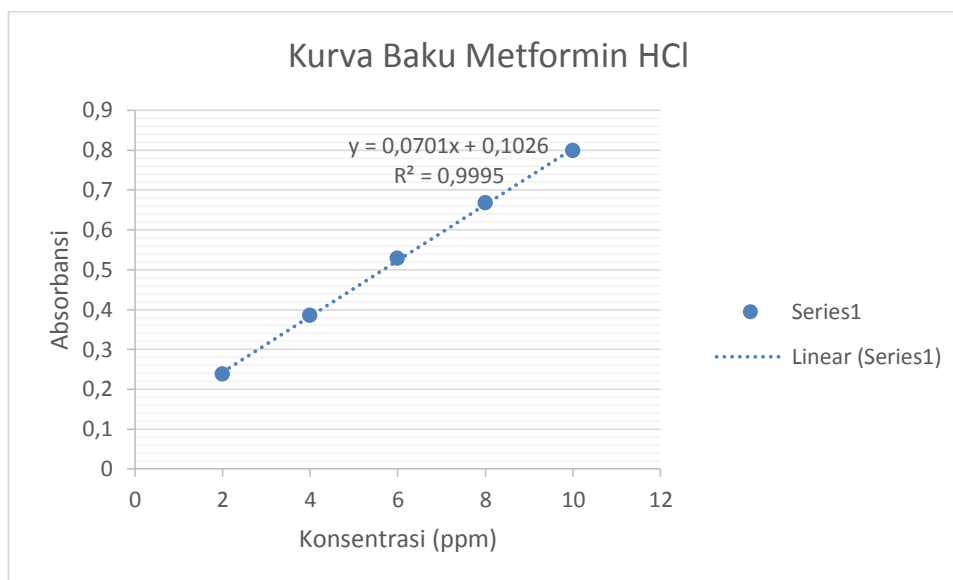
Operating time digunakan untuk menentukan kestabilan suatu senyawa. Pada percobaan ini yang dimaksud senyawa adalah metformin hidroklorida. *Operating time* yang diketahui akan mempermudah tahap selanjutnya karena dapat diketahui menit ke berapa senyawa metformin hidroklorida stabil.

Penentuan *operating time* didapatkan metformin hidroklorida yang stabil dari menit 1 sampai menit 30. Hasil tersebut menunjukkan bahwa metformin hidroklorida merupakan zat yang stabil dalam waktu lama dan tidak mudah teroksidasi. Hasil penentuan *operating time* dapat dilihat pada lampiran 13.

3. Penentuan kurva baku metformin hidroklorida

Kurva baku merupakan hubungan kurva antara konsentrasi metformin hidroklorida dalam ppm dengan absorbansi yang diperoleh, untuk mendapatkan nilai korelasi yang linier maka dibuat persamaan regresi linier.

Persamaan regresi linier kurva baku metformin hidroklorida dalam dapar fosfat *pH* 6,8 adalah $Y = 0,0701X - 0,1026$ dan nilai $r = 0,9995$ (lampiran 5). Koefisien korelasi menunjukkan angka mendekati 1, maka persamaan yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan kadar sampel dan jumlah zat terdisolusi. Koefisien korelasi juga dapat digunakan untuk menentukan linieritas.



Gambar 9. Grafik kurva baku metformin hidroklorida

4. Penetapan kadar tablet metformin hidroklorida

Penetapan kadar tablet dilakukan untuk mengetahui kadar zat aktif suatu tablet apakah sesuai dengan dosis per tablet yang tertera pada etiket atau tidak dan digunakan untuk perhitungan jumlah zat yang terdisolusi.

Tabel 4. Hasil penetapan kadar metformin hidroklorida

Produk	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
Kadar Sediaan (mg)	476,828	427,528	425,381	476,949	433,098
Kadar (% ± SD)	95,37 ± 0,13	85,52 ± 0,19	85,08 ± 0,14	95,39 ± 0,25	86,62 ± 0,19

Keterangan :

- OI : Obat inovator
- ODA : Obat dagang A
- ODB : Obat dagang B
- OGC : Obat generik C
- OGD : Obat generik D

Syarat dari kadar yang terkandung dalam tablet metformin hidroklorida adalah 95,0% - 105,0% setiap 1 dosis tablet (Depkes RI 2014). Hasil dari penetapan kadar tablet metformin hidroklorida yang didapat bahwa hanya OI dan OGC yang memenuhi persyaratan kadar setiap tablet menurut Farmakope Indonesia Edisi V (2014). ODA, ODB, dan OGD tidak memenuhi persyaratan dikarenakan beberapa faktor yaitu faktor formulasi, faktor pengenceran, dan sifat fisika kimia obat. Hasil penetapan kadar dapat dilihat pada lampiran 6.

C. Validasi Metode Analisis

Parameter validasi berguna untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan dalam penggunaannya. Tujuan utama validasi adalah untuk menjamin metode analisis yang digunakan mampu memberikan hasil yang benar, cermat, dan dapat dipercaya. Parameter yang diuji dalam validasi pada penelitian ini meliputi LOD (*Limit of Detection*), LOQ (*Limit of Quantification*), linieritas, dan rentang.

1. LOD dan LOQ

LOD merupakan titik dimana suatu nilai yang terukur lebih besar dari ketidakpastian yang terkait dengannya. LOD adalah konsentrasi terendah dari analit dalam suatu sampel yang dapat dideteksi namun tidak selalu diukur. Berdasarkan hasil perhitungan bahwa nilai LOD yang diperoleh sebesar 0,26 ppm dan absorbansi LOD sebesar 0,12.

LOQ merupakan jumlah analit terkecil dalam sampel yang dapat ditentukan secara kuantitatif pada tingkat ketelitian dan ketepatan yang baik. LOQ 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 nilai LOQ sebesar 0,80 ppm dan absorbansi LOQ sebesar 0,16..

Dari hasil penentuan LOD dan LOQ dapat disimpulkan bahwa kadar yang digunakan dalam pengujian spektrofotometri tidak kurang dari 0,80 ppm dan absorbansi tidak kurang dari 0,16. Hasil perhitungan LOD dan LOQ dapat dilihat pada lampiran 7.

2. Linieritas dan rentang

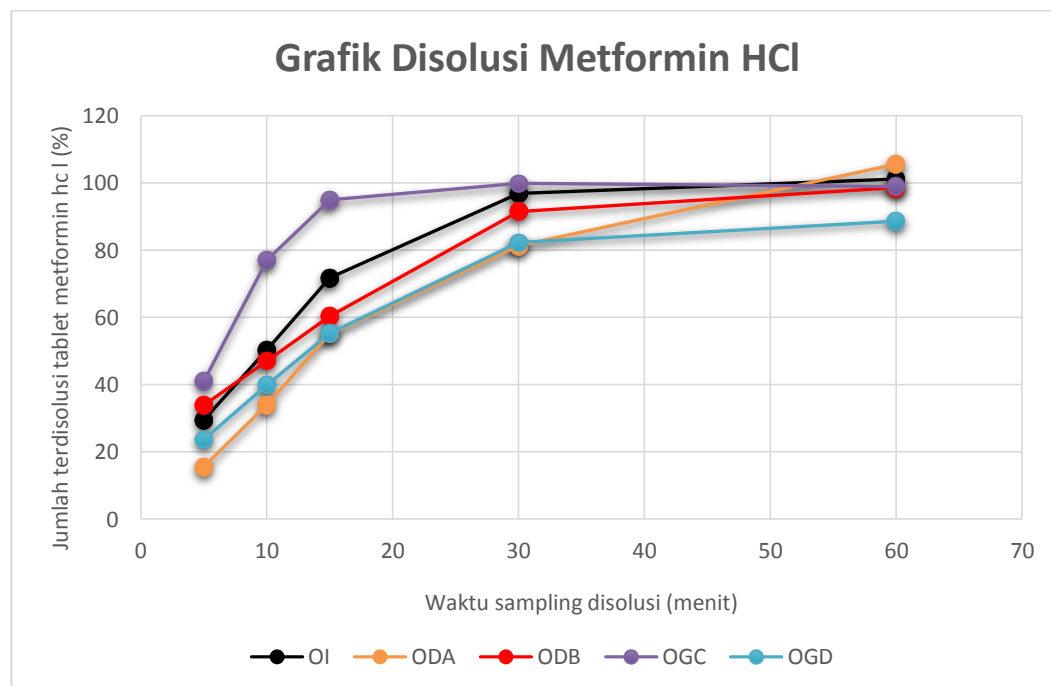
Linieritas merupakan kemampuan suatu metode analisis instrumen untuk memberikan respon yang proporsional terhadap konsentrasi analit dalam suatu sampel. Linieritas dapat ditentukan dengan membuat beberapa seri pengenceran terhadap konsentrasi analit, kemudian dilihat berapa besar respon analit yang terbaca oleh metode/instrumen tersebut. Suatu metode bersifat linier apabila nilai

$R^2 \geq 0,999$ (Snyder *et al.* 1997). Hasil dari perhitungan persamaan regresi didapat R^2 sebesar 0,9995 (lampiran 5) sehingga metode tersebut linier.

Rentang ditentukan dari konsentrasi terendah dan tertinggi pada konsentrasi linier dari persamaan regresi yang memenuhi persyaratan koefisien korelasi. Hasil penelitian didapat rentang konsentrasi antara 0,238 dan 0,798 (lampiran 5).

D. Uji Disolusi

Uji disolusi dalam farmasi industri dipakai untuk mengetahui atau sebagai informasi untuk 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). Uji disolusi juga dapat digunakan sebagai kontrol mutu suatu tablet. Persyaratan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia edisi V (2014) dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera dalam etiket. Hasil uji disolusi dapat dilihat pada gambar 10.



Gambar 10. Grafik % pelepasan metformin hidroklorida terhadap waktu

Berdasarkan grafik diatas dapat dilihat bahwa produk OI, ODA, ODB, dan OGC memiliki presentase pelepasan obat yang hampir sama, sedangkan untuk produk OGD memiliki presentase pelepasan yang berbeda sendiri. Produk OGD pada menit ke 60 hanya mampu melepaskan obat sebanyak $\pm 88\%$, sedangkan produk lainnya pada menit ke 60 melepaskan $\pm 100\%$ sehingga produk OGD tidak terdisolusi sempurna. OGD tidak terdisolusi sempurna karena disebabkan faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi.

Disolusi dapat dipengaruhi oleh faktor fisika kima obat, faktor formulasi, metode fabrikasi, dan faktor pengambilan cuplikan. Faktor fisika kimia obat karena ukuran dan distribusi ukuran partikel yang bervariasi dari zat berkhasiat dapat mempengaruhi pelarutan. Zat aktif 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). Faktor formulasi dan metode fabrikasi yang baik akan menghasilkan hasil disolusi yang baik pula. Faktor pengambilan cuplikan juga mempengaruhi hasil disolusi karena terjadi pengambilan medium dan penambahan medium disolusi yang menyebabkan perubahan kadar. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi dapat dilihat pada lampiran 8.

1. Parameter Q_{30}

Parameter Q_{30} menunjukkan jumlah obat yang terdisolusi pada menit ke-30. Persyaratan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia edisi V (2014) dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera dalam etiket.

Tabel 5. Nilai Q_{30} tablet metformin hidroklorida

Pemeriksaan	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
Q_{30} (%)	$96,90 \pm 0,23$	$81,35 \pm 0,50$	$91,57 \pm 0,42$	$99,88 \pm 0,23$	$82,28 \pm 0,44$

Keterangan :

- OI : Obat inovator
- ODA : Obat dagang A
- ODB : Obat dagang B
- OGC : Obat generik C
- OGD : Obat generik D

Hasil nilai Q_{30} untuk masing – masing produk obat baik inovator maupun generik berbeda. Nilai tertinggi dimiliki oleh produk OGC dengan 99,88% sedangkan yang terendah dimiliki oleh produk ODA dengan 81,35%. Parameter ini tentu dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti bahan tambahan pengisi, pengikat, penghancur, pelicin dan bahan salut karena produk uji merupakan tablet salut selaput. Seperti pada ODA yang memiliki nilai Q_{30} terendah kemungkinan menggunakan bahan penghancur yang sedikit atau bahan pengikat yang banyak. Uji waktu hancur sendiri membuktikan jika produk ODA sukar larut dengan membutuhkan waktu ± 17 menit untuk hancur. Waktu hancur sendiri berbanding lurus dengan disolusi, jika waktu hancur cepat maka disolusi juga akan cepat tetapi jika waktu hancur lama disolusi juga akan lama.

Produk yang diteliti dalam waktu 30 menit dapat terdisolusi lebih dari 80%, sehingga semua produk yang diteliti mampu memberikan ketersediaan farmasetik yang cukup sehingga obat dapat terabsorpsi maksimal didalam tubuh. Absorpsi obat didalam tubuh mempengaruhi kerja suatu obat yaitu obat akan memberikan efek pada tubuh. Hasil perhitungan harga Q_{30} dari kelima produk yang digunakan dapat dilihat pada lampiran 9.

Hasil uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* untuk Q_{30} obat inovator dan generik diperoleh signifikansi semua produk $> 0,05$ yang menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji lanjutan menggunakan ANOVA satu jalan dan diperoleh F hitung 1460,822 dengan signifikansi $0,000 < 0,05$, kemudian dilanjutkan dengan *Post Hoc test* (LSD). Uji *Post Hoc test* (LSD) menunjukkan adanya perbedaan pada semua produk.

2. Parameter *Disolution Efficiency* (DE_{60})

Parameter DE dibuat dalam persen, harga DE selalu dibandingkan dalam kurun waktu tertentu sehingga ditunjukkan dengan DE_t . Metode DE mampu mengungkapkan semua titik yang dimiliki kurva uji disolusi. Hal ini dapat digunakan untuk membandingkan hasil uji disolusi dengan pengungkapan data secara *in vivo* antara banyak produk (Fudholi 2013).

Tabel 6. Nilai DE₆₀ tablet metformin hidroklorida

Pemeriksaan	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
DE ₆₀ (%)	80,27 ± 0,01	70,26 ± 0,22	75,85 ± 0,22	87,90 ± 0,22	67,58 ± 0,13

Keterangan :

OI : Obat inovator
 ODA : Obat dagang A
 ODB : Obat dagang B
 OGC : Obat generik C
 OGD : Obat generik D

Nilai DE₆₀ dari produk yang diuji berbeda – beda. Perhitungan DE₆₀ menunjukkan nilai yang tertinggi yaitu pada produk obat OGC, dengan demikian produk OGC kecepatan disolusinya paling baik dibanding produk obat lainnya, sedangkan DE₆₀ terendah dimiliki oleh produk OGD. Perbedaan hasil DE₆₀ ini tentu dipengaruhi banyak hal namun yang sangat berpengaruh adalah formulasi dari setiap obat yang berbeda, formulasi setiap pabrik berbeda seperti pemilihan bahan tambahan pengisi, pengikat, penghancur dan bahan salut yang mempengaruhi hasil DE. Hasil perhitungan harga DE₆₀ dari kelima produk yang digunakan dapat dilihat pada lampiran 10.

Hasil uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* untuk DE₆₀ obat inovator dan generik diperoleh signifikansi semua produk > 0,05 yang menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji lanjutan menggunakan ANOVA satu jalan dan diperoleh F hitung 6081,363 dengan signifikansi 0,000 < 0,05, kemudian dilanjutkan dengan *Post Hoc test* (LSD). Uji *Post Hoc test* (LSD) menunjukkan bahwa semua produk obat memiliki perbedaan yang signifikan.

3. Parameter *Similary Factor* (F₂) dan *Different Factor* (F₁)

Parameter *similary factor* (F₂) dan *different factor* (F₁) digunakan untuk membandingkan profil disolusi produk obat inovator dan generik yang ditunjukkan pada tabel 11. Batasan untuk nilai F₁ antara 0-15 (Dressman & Kramer 2005). Batasan untuk nilai F₂ menurut BPOM antara 50-100, yaitu menunjukkan ekivalensi kedua kurva yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk.

Tabel 7. Hasil F_1 dan F_2 tablet salut selaput Metformin Hidroklorida

No	Produk Obat	<i>Similarity factor</i>	<i>Different Factor</i>
		F_2	F_1
1	OI – ODA	42,42	19,13
2	OI – ODB	60,12	7,65
3	OI – OGC	38,81	19,02
4	OI – OGD	45,10	17,07
5	ODA – ODB	46,43	18,49
6	ODA – OGC	26,20	45,72
7	ODA – OGD	52,60	11,00
8	ODB – OGC	33,87	24,19
9	ODB – OGD	53,21	12,57
10	OGC – OGD	29,60	29,60

Keterangan :

OI : Obat inovator
 ODA : Obat dagang A
 ODB : Obat dagang B
 OGC : Obat generik C
 OGD : Obat generik D

Hasil penelitian didapat rata-rata nilai $F_2 < 50$ sehingga produk – produk obat yang diteliti tidak mirip dengan obat inovator kecuali pada produk ODB yang mempunyai nilai F_2 sebesar 60,12, sedangkan untuk perbandingan produk dagang dengan generik yang memiliki faktor kemiripan adalah ODA – OGD dengan nilai F_2 52,60 dan ODB - OGD dengan nilai F_2 53,21. Begitu juga dengan nilai F_1 , produk yang mempunyai perbedaan sedikit dengan obat inovator yaitu ODB dengan nilai sebesar 7,65, sedangkan untuk perbandingan produk dagang dengan generik yang memiliki faktor perbedaan adalah ODA – OGD dengan nilai F_1 sebesar 11,00 dan ODB-OGD dengan nilai F_1 sebesar 12,57. Hasil perhitungan F_1 dan F_2 dapat dilihat pada lampiran 11.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Mutu fisik dari semua produk yang diuji memenuhi persyaratan dan profil disolusi antara produk obat metformin hidroklorida inovator dan generik ada yang memiliki perbedaan dan ada yang memiliki kemiripan.
2. Ada perbedaan antara produk obat metformin hidroklorida inovator dan generik, kecuali pada produk ODB yang memiliki profil disolusi mirip dengan OI.

B. Saran

Saran dari hasil penelitian :

1. Perlu dilakukan uji disolusi terbanding tablet metformin hidroklorida berbagai macam merek obat di pasaran dan dengan variasi waktu pengambilan cuplikan yang berbeda.
2. Perlu dilakukan analisis terhadap produk OGD untuk mengetahui faktor formulasi, faktor teknologi dan faktor fisika kimia obat yang menyebabkan profil disolusinya kurang bagus.

DAFTAR PUSTAKA

- Alim N. 2013. Tingkat Pengetahuan Masyarakat tentang Obat Generik dan Obat Paten di Kecamatan Sajoanging Kabupaten Wajo, *ISSN 3:2302-1721*.
- Allen LVJ, Popovich NG, Ansel HC. 2005. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*. Eight Edition. Lippincot Williams and Wilkins. Philadelphia. 154-162, 238-239.
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi-Edisi Keempat*. Ibrahim F, penerjemah: Hastuti A, editor. Jakarta:Universitas Indonesia Press. Terjemahan dari: Introduction to Pharmaceuticals Dosage Forms. Hlm. 120, 124, 255, 256.
- Ansel HC. 2005. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi edisi IV*. Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta. 255.
- Astutiningsih C, Sari KL. 2008. Komparasi Uji Disolusi Ampicicilin Kaplet 500 mg Sediaan Generik dan Sediaan Paten secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi. *Media Farmasi Indonesia* 1:202-208.
- Banakar UV. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Marcel Dekker Inc. New York. 192-194.
- Banker GS, Anderson NR. 1994. *Tablet. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Eds. Philadelphia: Lea & Febiger. 643-731.
- BPOM. 2004. *Pedoman Uji Bioekivalensi*. available at www.Pom.go.id/publik/hukum_perundangan/pdf/HK.0005.3.1818.pdf. BPOM RI. Jakarta.
- BPOM. 2011. *Obat Wajib Uji Ekivalensi*. available at www.Pom.go.id/publik/hukum_perundangan/pdf/HK.03.1.23.12.11.10217.pdf. BPOM RI. Jakarta.
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia. Edisi III*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia. Edisi IV*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia. Edisi V*. Departemen Kesehatan RI. Jakarta.
- Dressman J, Kramer J. 2005. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC. Page 90-93, 335-336.

- Hosiana M.H Mukhtar, N. Wahid. 2000. *Uji coba antimikroba secara in vivo dan studi farmakokinetik amoksisilin generic dan merek dagang*. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Vol. 5, No 1, hlm. 5
- IAI. 2012. *ISO Farmakoterapi*. PT. ISFI Penerbitan. Jakarta. Hlm. 655- 656.
- Idris F, Widjajarta M. 2006. *Obat Generik Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah*. (online). (<http://www.medicastore.com>, diakses 11 April 2008).
- Idris F. 2010. *Obat Generik, Harga Murah Tapi Mutu Tidak Kalah*. <http://batamfit.blogspot.com/2010/07/obat-generik-harga-murah-tapi-mutu.html> [Juli, 2010].
- Jun Li, Yong Jin, Ting-Yu Wang, Xiong-Wen LV, Yuan-Hal Li, 2007, *Relative bioavailability and bioequivalence of metformin hydrochloride extended-released and immediatereleased tablets in healthy Chinese volunteers, European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics*, 32 (1) 21-28.
- Khan KA. 1975. *The Concept of Dissolution Efficiency*. J. Pharm, Pharmacol. Vol. 27. Hlm. 48-50.
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. 1994. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Philadelphia: Lea and Febiger. 942-952, 1414-1548.
- Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. 2008. *Farmasi Fisik*, Ed. 2. Yoshita, penerjemah, Jakarta.: Universitas Indonesia Press. Terjemahan dari: Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences.
- Martin A. 1993. *Physical Pharmacy 4th ed*. Lea & Febiger, Philadelphia 284-290, 295-304.
- Mutiawati Y, Taufik R, Fitrileni. 2014. Formulasi dan Evaluasi Tablet Aprazolam 1 mg. *IJPST* 1:1.
- Parrot E. 1970. *Pharmaceutical Technology Fundamental Phamaceutics*. Buegessm Publishing Company. United States of America.
- Patel NV, Cothai NP, Patel MP. 2008. Comparison of In Vitro Dissolution Profiles of Oxcarbazepine-HP b-CD Tablet Formulations with Marketed Oxcarbazepine Tablets. *Dissolution Technology* 15: 28-34.
- Prabowo A, Budisantoso W, Vanany I. 2012. Analisis kebijakan penggunaan obat generik di Indonesia serta dampaknya pada biaya belanja obat masyarakat (studi kasus pada obat penyakit diabetes menggunakan pendekatan sistem dinamik). *Jurnal teknik ITS* 1:2301-9271.

- Rahayu S, Soemardi F, Indriyani. 2006. Penetapan Kadar Kaplet Amoxsisilin (generik) dan Amoxsisilin (merek) dengan metode KCKT. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. Vol IV, No 1. Hlm. 42-43.
- Raini M, Mutiatikum D, Lastari P. 2010. *Uji Disolusi dan Penetapan Kadar Tablet Loratadin Inovator dan Generik Bermerek*. Media Litbang Kesehatan 20.
- Rhoihana D. 2008. Perbandingan Availabilitas In Vitro Tablet Metronidazol Produk Generik dan Produk Dagang. *Universitas Muhammadiyah Surakarta*.
- Sadray S, Honary S, Ebrahimi P, Jafri P, Rezaee S. 2010. Dissolution Profile Comparison: Model dependent and model independent approaches. *International Journal of Pharma and Bio Sciences 1* (2).
- Sari DP, Sulaiman TNS, Mafruhah OR. 2013. Uji Disolusi Terbanding Tablet Metformin Hidroklorida Generik Berlogo dan Bermerek. *Majalah Farmaseutik*, Vol. 9 No. 1.
- Sarnianto P. 2007. Strategi Sanbe Menekuk Pasar *Ethical*, SWA Majalah, 28 Juni 2007.
- Shargel L, Yu. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi. Kedua. Surabaya: Airlangga University Press. Hlm. 449-453.
- Singh SK, Prakash D, Srinivasan KK. 2011. Dissolution Testing of Formulation: a regulatory, industry and academic prespective. *Asian Jurnal of Biochemical and Pharmaceutical Research 1* (1).
- Siregar CPJ, Wikarsa S. 2010. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet, Dasar-dasar Praktis*. Jakarta: EGC. hlm. 54,56,83-84,96,99-115.
- Snyder LR, Kirkland JJ, Glajch JL. 1997. *Practice HPLC Method Development 2nded*. New York: John Wiley & Sons, Inc. Pp. 67-68, 161, 687-691.
- Sulaiman, T.N.S., 2007, *Teknologi & Formulasi Sediaan Tablet*, Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 56 – 59, 198 – 215.
- Sulistyaningrum HI, Djatmiko M, Sugiyono 2012. *Uji sifat fisik dan disolusi tablet isosorbid dinitrat 5 mg sediaan generik dan sediaan dengan nama dagang yang beredar di pasaran* : 1-10.
- Syamsuni HA. 2006. *Ilmu Resep*. Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hlm. 166-171.
- Tjay TH, Rahardja K. 2007. *Obat-obat Penting*. Edisi VI. Jakarta : PT. Elex Media Komputindo. Hlm. 13-14, 16.

- Voigt R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Diterjemahkan oleh Soedani NS dan Marthinda BW. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada Press. Hlm. 161.
- Widodo R. 2004. *Panduan Keluarga Memilih dan Menggunakan Obat*. Yogyakarta: Kreasi Wacana. Hlm. 31-32, 136-138.
- Winda. 2010. *Perbandingan Mutu Tablet Metronidazol Generik dengan Merek Dagang secara In Vitro*.
- Yumni MZ. 2012. *Obat Generik Berlogo. Solusi Sehat Yang Cerdas*. <http://www.kabarindonesia.com/> diakses tanggal 4 Juli 2012.
- Zubaidah I. 2009. Perbandingan Mutu Fisik dan Profil Disolusi Tablet Ibuprofen Merek Dagang dan Generik. *Universitas Muhammadiyah Surakarta*.

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. Hasil pemeriksaan keseragaman ukuran tablet

Produk obat	Diameter obat	Tebal tablet	Persyaratan		Kriteria persyaratan
			$\leq d \times 1/3$	$\geq d \times 3/4$	
Obat OI	1,150	0,530	0,383	0,863	Memenuhi
	1,150	0,530	0,383	0,863	Memenuhi
	1,150	0,530	0,383	0,863	Memenuhi
	1,150	0,530	0,383	0,863	Memenuhi
	1,150	0,530	0,383	0,863	Memenuhi
Obat ODA	1,300	0,525	0,433	0,975	Memenuhi
	1,300	0,525	0,433	0,975	Memenuhi
	1,300	0,525	0,433	0,975	Memenuhi
	1,300	0,525	0,433	0,975	Memenuhi
	1,300	0,525	0,433	0,975	Memenuhi
Obat ODB	1,250	0,525	0,417	0,938	Memenuhi
	1,250	0,525	0,417	0,938	Memenuhi
	1,250	0,525	0,417	0,938	Memenuhi
	1,250	0,525	0,417	0,938	Memenuhi
	1,250	0,525	0,417	0,938	Memenuhi
Obat OGC	1,300	0,440	0,433	0,975	Memenuhi
	1,300	0,440	0,433	0,975	Memenuhi
	1,300	0,440	0,433	0,975	Memenuhi
	1,300	0,440	0,433	0,975	Memenuhi
	1,300	0,440	0,433	0,975	Memenuhi
Obat OGD	1,250	0,430	0,417	0,938	Memenuhi
	1,250	0,430	0,417	0,938	Memenuhi
	1,250	0,430	0,417	0,938	Memenuhi
	1,250	0,430	0,417	0,938	Memenuhi
	1,250	0,430	0,417	0,938	Memenuhi

Keterangan :

Obat OI : Obat Inovator
 Obat ODA : Obat Dagang A
 Obat ODB : Obat Dagang B
 Obat OGC : Obat Generik C
 Obat OGD : Obat Generik D

Persyaratan keseragaman ukuran

Replikasi	Glucophage		Forbetes		Glumin		Hexpharm Generik		Dexa Generik	
	dx3/4	dx1/3	dx3/4	dx1/3	dx3/4	dx1/3	dx3/4	dx1/3	dx3/4	dx1/3
1	0,86	0,38	0,98	0,43	0,94	0,42	0,98	0,43	0,94	0,42
2	0,86	0,38	0,98	0,43	0,94	0,42	0,98	0,43	0,94	0,42
3	0,86	0,38	0,98	0,43	0,94	0,42	0,98	0,43	0,94	0,42
4	0,86	0,38	0,98	0,43	0,94	0,42	0,98	0,43	0,94	0,42
5	0,86	0,38	0,98	0,43	0,94	0,42	0,98	0,43	0,94	0,42

Lampiran 2. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet

No	Kekerasan tablet (kg)				
	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
1	15,3	12,5	15,4	17,8	17,6
2	15,3	13	15,5	18	17,8
3	16	11,7	15,8	18	17,9
4	16	12,7	15,7	18,4	18
5	15,8	12	15,5	18	17
6	15,8	11,5	16	17	18,8
Rata ²	15,70	12,23	15,65	17,87	17,85
SD	0,32	0,59	0,23	0,47	0,59

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kekerasan
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	15,8600
	Std. Deviation	2,13826
	Absolute	,197
Most Extreme Differences	Positive	,109
	Negative	-,197
Kolmogorov-Smirnov Z		1,077
Asymp. Sig. (2-tailed)		,196

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H₀ = data kekerasan tablet mengikuti distribusi normal

H₁ = data kekerasan tablet mengikuti distribusi tidak normal

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H₀ diterima

Probabilitas < 0,05 maka H₀ ditolak

Keputusan :

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* diperoleh signifikansi = 0,196 > 0,05 (H₀ diterima).

Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji *ANOVA*.

Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,238	4	25	,321

Hipotesis :

H₀ = data kekerasan tablet memiliki varians yang sama

H₁ = data kekerasan tablet memiliki varians yang berbeda

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H₀ diterima

Probabilitas < 0,05 maka H₀ ditolak

Keputusan :

Nilai probabilitas *Levene Statistic* 0,321 > 0,05 (H₀ diterima) maka kelima data kekerasan tablet mempunyai varians yang sama, sehingga bisa dilanjutkan uji *ANOVA*

ANOVA

Kekerasan

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	127,255	4	31,814	149,034	,000
Within Groups	5,337	25	,213		
Total	132,592	29			

Hipotesis :H₀ = data kekerasan tablet tablet memiliki tidak ada perbedaanH₁ = data kekerasan tablet tablet memiliki perbedaan**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H₀ diterimaProbabilitas < 0,05 maka H₀ ditolak**Keputusan** :

Dari data uji ANOVA 0,00<0,05 (H₀ ditolak) maka kelima data kekerasan tablet mempunyai memiliki perbedaan yang signifikan.

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Kekerasan

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OI	ODA	3,46667*	,26675	,000	2,9173	4,0160
	ODB	,05000	,26675	,853	-,4994	,5994
	OGC	-2,16667*	,26675	,000	-2,7160	-1,6173
	OGD	-2,15000*	,26675	,000	-2,6994	-1,6006
ODA	OI	-3,46667*	,26675	,000	-4,0160	-2,9173
	ODB	-3,41667*	,26675	,000	-3,9660	-2,8673
	OGC	-5,63333*	,26675	,000	-6,1827	-5,0840
	OGD	-5,61667*	,26675	,000	-6,1660	-5,0673
ODB	OI	-,05000	,26675	,853	-,5994	,4994
	ODA	3,41667*	,26675	,000	2,8673	3,9660
	OGC	-2,21667*	,26675	,000	-2,7660	-1,6673
	OGD	-2,20000*	,26675	,000	-2,7494	-1,6506
OGC	OI	2,16667*	,26675	,000	1,6173	2,7160
	ODA	5,63333*	,26675	,000	5,0840	6,1827
	ODB	2,21667*	,26675	,000	1,6673	2,7660
	OGD	,01667	,26675	,951	-,5327	,5660
OGD	OI	2,15000*	,26675	,000	1,6006	2,6994
	ODA	5,61667*	,26675	,000	5,0673	6,1660
	ODB	2,20000*	,26675	,000	1,6506	2,7494
	OGC	-,01667	,26675	,951	-,5660	,5327

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

Lampiran 3. Hasil pemeriksaan waktu hancur

Replikasi	Waktu (menit)				
	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
1	8,57	17,15	12,38	6,14	11,25
2	8,54	17,18	12,4	6,15	11,24
3	8,5	17,2	12,44	6,1	11,29
4	8,56	17,13	12,45	6,07	11,21
5	8,57	17,2	12,4	6,15	11,3
6	8,49	17,19	12,41	6,09	11,26
Rata ²	8,538333333	17,175	12,41333333	6,116666667	11,25833333
SD	0,035449495	0,028809721	0,026583203	0,034448028	0,033115958

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu Hancur
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	11,1003
	Std. Deviation	3,80713
	Absolute	,161
Most Extreme Differences	Positive	,161
	Negative	-,143
Kolmogorov-Smirnov Z		,884
Asymp. Sig. (2-tailed)		,415

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H₀ = data waktu hancur tablet mengikuti distribusi normal

H₁ = data waktu hancur tablet mengikuti distribusi tidak normal

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H₀ diterima

Probabilitas < 0,05 maka H₀ ditolak

Keputusan :

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* diperoleh signifikansi = 0,415 > 0,05 (H₀ diterima).

Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji ANOVA.

Test of Homogeneity of Variances

Waktu Hancur

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,396	4	25	,810

Hipotesis :

H₀ = data waktu hancur tablet memiliki varian yang sama

H₁ = data waktu hancur tablet memiliki varian yang berbeda

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H₀ diterima

Probabilitas < 0,05 maka H₀ ditolak

Keputusan :

Nilai probabilitas *Levene Statistic* 0,810 > 0,05 (H₀ diterima) maka kelima data waktu hancur tablet mempunyai varian yang sama, sehingga dapat dilanjutkan uji ANOVA

ANOVA

Waktu Hancur

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	420,308	4	105,077	103490,080	,000
Within Groups	,025	25	,001		
Total	420,333	29			

Hipotesis :H₀ = data waktu hancur tablet memiliki tidak ada perbedaanH₁ = data waktu hancur tablet memiliki perbedaan**Pengambilan keputusan**

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H₀ diterimaProbabilitas < 0,05 maka H₀ ditolak**Keputusan :**Data uji ANOVA nilai signifikansi 0,000 < 0,05 (H₀ ditolak) maka kelima data waktu hancur tablet memiliki perbedaan yang signifikan**Post Hoc Tests****Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Waktu Hancur

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OI	ODA	-8,63667*	,01840	,000	-8,6746	-8,5988
	ODB	-3,87500*	,01840	,000	-3,9129	-3,8371
	OGC	2,42167*	,01840	,000	2,3838	2,4596
	OGD	-2,72000*	,01840	,000	-2,7579	-2,6821
ODA	OI	8,63667*	,01840	,000	8,5988	8,6746
	ODB	4,76167*	,01840	,000	4,7238	4,7996
	OGC	11,05833*	,01840	,000	11,0204	11,0962
	OGD	5,91667*	,01840	,000	5,8788	5,9546
ODB	OI	3,87500*	,01840	,000	3,8371	3,9129
	ODA	-4,76167*	,01840	,000	-4,7996	-4,7238
	OGC	6,29667*	,01840	,000	6,2588	6,3346
	OGD	1,15500*	,01840	,000	1,1171	1,1929
OGC	OI	-2,42167*	,01840	,000	-2,4596	-2,3838
	ODA	-11,05833*	,01840	,000	-11,0962	-11,0204
	ODB	-6,29667*	,01840	,000	-6,3346	-6,2588
	OGD	-5,14167*	,01840	,000	-5,1796	-5,1038
OGD	OI	2,72000*	,01840	,000	2,6821	2,7579
	ODA	-5,91667*	,01840	,000	-5,9546	-5,8788
	ODB	-1,15500*	,01840	,000	-1,1929	-1,1171
	OGC	5,14167*	,01840	,000	5,1038	5,1796

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

Lampiran 4. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot dan perhitungan menurut persyaratan FI III

Replikasi	Berat (mg)				
	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
1	524,3	589,4	534,3	541,4	525
2	530,6	571,7	540,7	547,7	534,8
3	529,4	586,6	545	545,8	525
4	528,5	580	534,2	554,7	529,1
5	537,5	579,1	537,9	537,4	528,3
6	527,6	587,1	539,4	545,2	525
7	527,4	561,8	545,4	534,2	525,6
8	528	595,2	542,7	547,4	526,7
9	527,6	575,9	542,1	547,5	534,1
10	527	565,5	541	545,5	529,2
11	525,6	568,2	535,8	546,1	524
12	525,5	582,6	541,9	539,5	529,4
13	531	566,7	537,5	541,3	528,3
14	527,7	581,1	540,4	546,3	527,7
15	527,7	582,5	543,6	544,4	525,6
16	528,1	561,2	528,3	538,7	524,7
17	529,2	584,9	544,6	537,3	523
18	530,1	580,5	534,9	551,5	537
19	526,1	573,9	540,2	553,9	524,6
20	529,2	577,7	538,1	537,1	530,3
Rata-rata	528,405	577,58	539,4	544,145	527,87
SD	2,747338425	9,388660574	4,349107591	5,699074255	3,824725652
CV	0,005199304	0,016255169	0,008062862	0,010473448	0,007245583

Perhitungan rentang keseragaman bobot

Produk	A		B	
	Minimal	Maksimal	Minimal	Maksimal
OI	501,98475	554,82525	475,5645	581,2455
ODA	548,701	606,459	519,822	635,338
ODB	516,93775	571,35225	489,7305	598,5595
OGC	512,43	566,37	485,46	593,34
OGD	501,4765	554,2635	580,657	554,2635

Keterangan :

Kolom A : penyimpangan 5% bobot rata-rata tablet

Kolom B : penyimpangan 10% bobot rata-rata tablet

Perhitungan :

Rentang minimal penyimpangan kolom A :

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

Rentang maksimal penyimpangan kolom A :

$$= \text{rata - rata bobot tablet F1} + \left(\frac{10}{100} \times \text{rata - rata bobot F1} \right)$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Keseragaman Bobot
N		100
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	543,4800
	Std. Deviation	19,09285
	Absolute	,183
Most Extreme Differences	Positive	,183
	Negative	-,144
Kolmogorov-Smirnov Z		1,825
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 $0,003 < 0,05$ (H_0 ditolak). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi tidak normal sehingga tidak dapat dilakukan uji *ANOVA*, namun dapat dilanjutkan dengan uji *Kruskal-Wallis*

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

	Keseragaman Bobot
Chi-Square	84,019
Df	4
Asymp. Sig.	,000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Formula

Hipotesis :

H_0 = kelima tablet metformin hidroklorida memiliki keseragaman bobot mirip

H_1 = kelima tablet metformin hidroklorida 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

OI-ODA**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,411
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida OI dan ODA memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida OI dan ODA 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 metformin hidroklorida OI tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida ODA

OI-ODB**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	12,500
Wilcoxon W	222,500
Z	-5,073
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida OI dan ODB memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida OI 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 metformin hidroklorida OI tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida ODB

OI-OGC**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	4,000
Wilcoxon W	214,000
Z	-5,303
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida OI dan OGC memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida OI dan OGC 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 metformin hidroklorida OI tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida OGC

OI-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	163,500
Wilcoxon W	373,500
Z	-,988
Asymp. Sig. (2-tailed)	,323
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,327 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida OI dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida OI 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 $0,323 > 0,05$ maka mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida OI sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida OGD

ODA-ODB**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,410
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida ODA dan ODB memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida ODA 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 metformin hidroklorida ODA sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida ODB

ODA-OGC**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,410
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida ODA dan OGC memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida ODA dan OGC 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 metformin hidroklorida ODA sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida OGC

ODA-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	210,000
Z	-5,412
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida ODA dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida ODA 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 metformin hidroklorida ODA sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida OGD

ODB-OGC**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	104,500
Wilcoxon W	314,500
Z	-2,583
Asymp. Sig. (2-tailed)	,010
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,009 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida ODB dan OGC memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida ODB dan OGC 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 $0,010 < 0,05$ maka mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida ODB sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida ODC

ODB-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	14,000
Wilcoxon W	224,000
Z	-5,033
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida ODB dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida 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 metformin hidroklorida ODB sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida OGD

OGC-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^a**

	Keseragaman Bobot
Mann-Whitney U	2,000
Wilcoxon W	212,000
Z	-5,357
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^b

a. Grouping Variable: Formula

b. Not corrected for ties.

Hipotesis :

H_0 = tablet metformin hidroklorida OGC dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet metformin hidroklorida OGC 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 metformin hidroklorida OGC sama dengan mean keseragaman bobot tablet metformin hidroklorida OGD

Lampiran 5. Hasil penentuan kurva baku

Cara pembuatan kurva baku metformin hidroklorida dapar fosfat *pH* 6,8

Pembuatan larutan induk :

100 mg metformin hidroklorida BPFI dilarutkan dengan dapar fosfat *pH* 6,8 dalam labu takar 100 mL sampai tanda batas. Dibuat seri pengenceran :

a. Konsentrasi 2 ppm sebanyak 50 mL

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

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \times 2 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,1 \text{ mL}$$

b. Konsentrasi 4 ppm sebanyak 50 mL

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

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \times 4 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,2 \text{ mL}$$

c. Konsentrasi 6 ppm sebanyak 50 mL

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

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \times 6 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,3 \text{ mL}$$

d. Konsentrasi 8 ppm sebanyak 50 mL

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

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \times 8 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,4 \text{ mL}$$

e. Konsentrasi 10 ppm sebanyak 50 mL

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

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 50 \text{ mL} \times 10 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 0,5 \text{ mL}$$

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
2	0,238
4	0,385
6	0,528
8	0,667
10	0,798

Regresi Linier

$$a = 0,1026$$

$$b = 0,0701$$

$$r = 0,9995$$

$$\text{Persamaan regresi linier } Y = 0,1026 + 0,0701x$$

Lampiran 6. Hasil pemeriksaan penetapan kadar

Larutan Baku

Hasil Penimbangan

Kertas saring kosong = 274,0 mg

Kertas saring + bahan = 374,0 mg

Kertas saring + sisa = 274,6 mg

Bahan = $374,0 - 274,6 = 99,4$ mg

Kadar larutan baku

$$\frac{99,4 \text{ mg}}{100 \text{ mg}} \times 10 \text{ ppm} = 9,94 \text{ ppm}$$

Absorbansi larutan baku $\rightarrow 0,798$

OI (Obat Inovator)

Penimbangan replikasi 1 :

Kertas saring kosong = 272,0 mg

Kertas saring + bahan = 378,0 mg

Kertas saring + sisa = 272,5 mg

Bahan = $378,0 - 272,5 = 105,5$ mg

Absorbansi $\rightarrow 0,761$

Penimbangan replikasi 2 :

Kertas saring kosong = 270,0 mg

Kertas saring + bahan = 376,0 mg

Kertas saring + sisa = 270,5 mg

Bahan = $376,0 - 270,5 = 105,5$ mg

Absorbansi $\rightarrow 0,763$

Penimbangan replikasi 3 :

Kertas saring kosong = 274,0 mg

Kertas saring + bahan = 380,0 mg

Kertas saring + sisa = 274,5 mg

Bahan = $380,0 - 274,5 = 105,5$ mg

Absorbansi $\rightarrow 0,762$

Contoh perhitungan Replikasi 1:

Menimbang setara 100 mg metformin HCl:

$$\frac{\text{bobot pembuatan}}{\text{kadar etiket}} \times \text{bobot tablet rata - rata} = \frac{100 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 530 \text{ mg} = 106 \text{ mg}$$

Hasil Penimbangan

Kertas saring kosong = 272,0 mg

Kertas saring + bahan = 378,0 mg

Kertas saring + sisa = 272,5 mg

Bahan = 378,0 – 272,5 = 105,5 mg

Absorbansi = 0,761

$$\begin{aligned} \text{Kadar terukur (mg)} &= \frac{\text{Au}}{\text{As}} \times C \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{0,761}{0,798} \times \frac{9,94 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\ &= 0,95363 \times \frac{9,94 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\ &= 94,791 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah terukur (mg)} &= \frac{\text{bobot rata - rata tablet}}{\text{bobot sampel}} \times \text{kadar terukur} \\ &= \frac{530 \text{ mg}}{105,5 \text{ mg}} \times 94,791 \text{ mg} = 476,202 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (\%)} &= \frac{\text{jumlah terukur}}{\text{kadar etiket}} \times 100\% \\ &= \frac{476,201 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100\% = 95,24\% \end{aligned}$$

ODA (Obat Dagang A)

Penimbangan replikasi 1 :

Kertas saring kosong = 270,8 mg

Kertas saring + bahan = 387,8 mg

Kertas saring + sisa = 271,5 mg

Bahan = 387,8 – 271,5 = 116,3 mg

Absorbansi \rightarrow 0,684

Penimbangan replikasi 2 :

Kertas saring kosong = 271,8 mg

Kertas saring + bahan = 388,8 mg

Kertas saring + sisa = 272,5 mg

Bahan = $388,8 - 272,5 = 116,3$ mg

Absorbansi \rightarrow 0,683

Penimbangan replikasi 3 :

Kertas saring kosong = 275,8 mg

Kertas saring + bahan = 392,8 mg

Kertas saring + sisa = 276,5 mg

Bahan = $392,8 - 276,5 = 116,3$ mg

Absorbansi \rightarrow 0,681

Contoh perhitungan Replikasi 1:

Menimbang setara 100 mg metformin HCl:

$$\frac{\text{bobot pembuatan}}{\text{kadar etiket}} \times \text{bobot tablet rata - rata} = \frac{100 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 584,8 \text{ mg} = 117 \text{ mg}$$

Hasil Penimbangan

Kertas saring kosong = 270,8 mg

Kertas saring + bahan = 387,8 mg

Kertas saring + sisa = 271,5 mg

Bahan = $387,8 - 271,5 = 116,3$ mg

Absorbansi = 0,684

$$\begin{aligned} \text{Kadar terukur (mg)} &= \frac{\text{Au}}{\text{As}} \times C \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{0,684}{0,798} \times \frac{9,94 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\ &= 0,85714 \times \frac{9,94 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\ &= 85,200 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah terukur (mg)} &= \frac{\text{bobot rata - rata tablet}}{\text{bobot sampel}} \times \text{kadar terukur} \\ &= \frac{584,8 \text{ mg}}{116,3 \text{ mg}} \times 85,200 \text{ mg} = 428,418 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (\%)} &= \frac{\text{jumlah terukur}}{\text{kadar etiket}} \times 100\% \\ &= \frac{428,418 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100\% = 85,68\% \end{aligned}$$

ODB (Obat Dagang B)

Penimbangan replikasi 1 :

Kertas saring kosong = 274,2 mg

Kertas saring + bahan = 382,1 mg

Kertas saring + sisa = 274,8 mg

Bahan = 382,1 – 274,8 = 107,3 mg

Absorbansi → 0,680

Penimbangan replikasi 2 :

Kertas saring kosong = 273,2 mg

Kertas saring + bahan = 382,1 mg

Kertas saring + sisa = 273,8 mg

Bahan = 381,1 – 273,8 = 107,3 mg

Absorbansi → 0,678

Penimbangan replikasi 3 :

Kertas saring kosong = 272,2 mg

Kertas saring + bahan = 380,1 mg

Kertas saring + sisa = 272,8 mg

Bahan = 380,1 – 272,8 = 107,3 mg

Absorbansi → 0,680

Contoh perhitungan Replikasi 1:

Menimbang setara 100 mg metformin HCl:

$$\frac{\text{bobot pembuatan}}{\text{kadar etiket}} \times \text{bobot tablet rata - rata} = \frac{100 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 539,4 \text{ mg} = 107,9 \text{ mg}$$

Hasil Penimbangan

Kertas saring kosong = 274,2 mg

Kertas saring + bahan = 382,1 mg

Kertas saring + sisa = 274,8 mg

Bahan = 382,1 – 274,8 = 107,3 mg

Absorbansi = 0,680

$$\begin{aligned}
 \text{Kadar terukur (mg)} &= \frac{\text{Au}}{\text{As}} \times C \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\
 &= \frac{0,680}{0,798} \times \frac{9,94\text{mg}}{1000\text{mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\
 &= 0,85213 \times \frac{9,94\text{mg}}{1000\text{mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\
 &= 84,702 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Jumlah terukur (mg)} &= \frac{\text{bobot rata – rata tablet}}{\text{bobot sampel}} \times \text{kadar terukur} \\
 &= \frac{539,4 \text{ mg}}{107,3 \text{ mg}} \times 84,702 \text{ mg} = 425,798 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Kadar (\%)} &= \frac{\text{jumlah terukur}}{\text{kadar etiket}} \times 100\% \\
 &= \frac{425,798 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100\% = 85,16\%
 \end{aligned}$$

OGC (Obat Generik C)**Penimbangan replikasi 1 :**

Kertas saring kosong = 279,2 mg

Kertas saring + bahan = 388,4 mg

Kertas saring + sisa = 279,6 mg

Bahan = 388,4 – 279,6 = 108,8 mg

Absorbansi → 0,763

Penimbangan replikasi 2 :

Kertas saring kosong = 281,2 mg

Kertas saring + bahan = 390,4 mg

Kertas saring + sisa = 281,6 mg

$$\text{Bahan} = 390,4 - 281,6 = 108,8 \text{ mg}$$

Absorbansi \rightarrow 0,765

Penimbangan replikasi 3 :

$$\text{Kertas saring kosong} = 278,2 \text{ mg}$$

$$\text{Kertas saring + bahan} = 387,4 \text{ mg}$$

$$\text{Kertas saring + sisa} = 278,6 \text{ mg}$$

$$\text{Bahan} = 387,4 - 278,6 = 108,8 \text{ mg}$$

Absorbansi \rightarrow 0,761

Contoh perhitungan Replikasi 1:

Menimbang setara 100 mg metformin HCl:

$$\frac{\text{bobot pembuatan}}{\text{kadar etiket}} \times \text{bobot tablet rata - rata} = \frac{100 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 546 \text{ mg} = 109,2 \text{ mg}$$

Hasil Penimbangan

$$\text{Kertas saring kosong} = 279,2 \text{ mg}$$

$$\text{Kertas saring + bahan} = 388,4 \text{ mg}$$

$$\text{Kertas saring + sisa} = 279,6 \text{ mg}$$

$$\text{Bahan} = 388,4 - 279,6 = 108,8 \text{ mg}$$

$$\text{Absorbansi} = 0,763$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar terukur (mg)} &= \frac{\text{Au}}{\text{As}} \times C \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{0,763}{0,798} \times \frac{9,94 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\ &= 0,95614 \times \frac{9,94 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\ &= 95,040 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah terukur (mg)} &= \frac{\text{bobot rata - rata tablet}}{\text{bobot sampel}} \times \text{kadar terukur} \\ &= \frac{546 \text{ mg}}{108,8 \text{ mg}} \times 95,040 \text{ mg} = 476,949 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (\%)} &= \frac{\text{jumlah terukur}}{\text{kadar etiket}} \times 100\% \\ &= \frac{476,949 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100\% = 95,39\% \end{aligned}$$

OGD (Obat Generik D)

Penimbangan replikasi 1 :

Kertas saring kosong = 268,1 mg

Kertas saring + bahan = 374,2 mg

Kertas saring + sisa = 268,7 mg

Bahan = $374,2 - 268,7$ = 105,5 mg

Absorbansi → 0,693

Penimbangan replikasi 2 :

Kertas saring kosong = 271,1 mg

Kertas saring + bahan = 377,2 mg

Kertas saring + sisa = 271,7 mg

Bahan = $377,2 - 271,7$ = 105,5 mg

Absorbansi → 0,690

Penimbangan replikasi 3 :

Kertas saring kosong = 275,1 mg

Kertas saring + bahan = 381,2 mg

Kertas saring + sisa = 275,7 mg

Bahan = $381,2 - 275,7$ = 105,5 mg

Absorbansi → 0,691

Contoh perhitungan Replikasi 1:

Menimbang setara 100 mg metformin HCl:

$$\frac{\text{bobot pembuatan}}{\text{kadar etiket}} \times \text{bobot tablet rata - rata} = \frac{100 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 530,6 \text{ mg} = 106,1 \text{ mg}$$

Hasil Penimbangan

Kertas saring kosong = 268,1 mg

Kertas saring + bahan = 374,2 mg

$$\begin{aligned} \text{Kertas saring + sisa} &= 268,7 \text{ mg} \\ \text{Bahan} &= 374,2 - 268,7 = 105,5 \text{ mg} \\ \text{Absorbansi} &= 0,693 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar terukur (mg)} &= \frac{A_u}{A_s} \times C \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{0,693}{0,798} \times \frac{9,94 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\ &= 0,86842 \times \frac{9,94 \text{ mg}}{1000 \text{ mL}} \times 100 \text{ mL} \times 100 \\ &= 86,321 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah terukur (mg)} &= \frac{\text{bobot rata - rata tablet}}{\text{bobot sampel}} \times \text{kadar terukur} \\ &= \frac{530,6 \text{ mg}}{105,5 \text{ mg}} \times 86,321 \text{ mg} = 434,142 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kadar (\%)} &= \frac{\text{jumlah terukur}}{\text{kadar etiket}} \times 100\% \\ &= \frac{434,141 \text{ mg}}{500 \text{ mg}} \times 100\% = 86,83\% \end{aligned}$$

Keterangan :

C = kadar Metformin Hidroklorida BPFI dalam μg per mL larutan baku

A_u = serapan dari larutan uji

A_s = serapan dari larutan baku

Lampiran 7. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi (ppm)	Serapan (y)	\hat{Y}	$y - \hat{y}$	$ y - \hat{y} ^2$
2	0,238	0,243	-0,006	$2,3 \times 10^{-5}$
4	0,385	0,383	0,004	4×10^{-6}
6	0,528	0,523	0,005	$2,3 \times 10^{-5}$
8	0,667	0,663	0,002	$1,2 \times 10^{-5}$
10	0,798	0,804	-0,005	$3,1 \times 10^{-5}$
Σ				$9,4 \times 10^{-5}$

$$\hat{Y} = 0,0701x + 0,1026$$

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

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

N = jumlah data

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

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,000094}{5-2}} = 0,000031$$

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

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

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{0,000031}{0,0701}$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{0,000031}{0,0701}$$

$$\text{LOD} = 0,26 \text{ ppm}$$

$$\text{LOQ} = 0,80 \text{ ppm}$$

$$\begin{aligned} \text{Abs LOD} &= (0,0701 \times 0,26) + 0,1026 \\ &= 0,12 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Abs LOQ} &= (0,0701 \times 0,80) + 0,1026 \\ &= 0,16 \end{aligned}$$

Lampiran 8. Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi

1. Obat Inovator (OI)

Replikasi 1

Mengandung metformin hidroklorida = 476,828 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,305	50	2,89	144,37	144,37	0,00	0,00	144,37	30,28
10	0,437	50	4,77	238,52	238,52	1,44	1,44	239,96	50,32
15	0,577	50	6,77	338,37	338,37	2,39	3,83	342,20	71,77
30	0,74	50	9,09	454,64	454,64	3,38	7,21	461,85	96,86
60	0,762	50	9,41	470,33	470,33	4,55	11,76	482,09	101,10

Replikasi 2

Mengandung metformin hidroklorida = 476,828 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,299	50	2,80	140,09	140,09	0,00	0,00	140,09	29,38
10	0,438	50	4,78	239,23	239,23	1,40	1,40	240,63	50,46
15	0,576	50	6,75	337,66	337,66	2,39	3,79	341,45	71,61
30	0,742	50	9,12	456,06	456,06	3,38	7,17	463,23	97,15
60	0,761	50	9,39	469,61	469,61	4,56	11,73	481,35	100,95

Replikasi 3

Mengandung metformin hidroklorida = 476,828 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,298	50	2,79	139,37	139,37	0,00	0,00	139,37	29,23
10	0,438	50	4,78	239,23	239,23	1,39	1,39	240,62	50,46
15	0,579	50	6,80	339,80	339,80	2,39	3,79	343,59	72,06
30	0,739	50	9,08	453,92	453,92	3,40	7,18	461,11	96,70
60	0,764	50	9,44	471,75	471,75	4,54	11,72	483,48	101,39

2. Obat Dagang A (ODA)

Replikasi 1

Mengandung metformin hidroklorida = 427,582 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,198	50	1,36	68,05	68,05	0,00	0,00	68,05	15,91
10	0,304	50	2,87	143,65	143,65	0,68	0,68	144,33	33,76
15	0,431	50	4,68	234,24	234,24	1,44	2,12	236,35	55,28
30	0,584	50	6,87	343,37	343,37	2,34	4,46	347,83	81,35
60	0,725	50	8,88	443,94	443,94	3,43	7,89	451,83	105,67

Replikasi 2

Mengandung metformin hidroklorida = 427,582 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,197	50	1,35	67,33	67,33	0,00	0,00	67,33	15,75
10	0,308	50	2,93	146,50	146,50	0,67	0,67	147,18	34,42
15	0,428	50	4,64	232,10	232,10	1,47	2,14	234,24	54,78
30	0,587	50	6,91	345,51	345,51	2,32	4,46	349,97	81,85
60	0,726	50	8,89	444,65	444,65	3,46	7,91	452,56	105,84

Replikasi 3

Mengandung metformin hidroklorida = 427,582 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,195	50	1,32	65,91	65,91	0,00	0,00	65,91	15,41
10	0,305	50	2,89	144,37	144,37	0,66	0,66	145,02	33,92
15	0,433	50	4,71	235,66	235,66	1,44	2,10	237,77	55,61
30	0,581	50	6,82	341,23	341,23	2,36	4,46	345,69	80,85
60	0,723	50	8,85	442,51	442,51	3,41	7,87	450,38	105,33

3. Obat Dagang B (ODB)**Replikasi 1**

Mengandung metformin hidroklorida = 425,381 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,306	50	2,90	145,08	145,08	0,00	0,00	145,08	34,11
10	0,383	50	4,00	200,00	200,00	1,45	1,45	201,45	47,36
15	0,459	50	5,08	254,21	254,21	2,00	3,45	257,66	60,57
30	0,638	50	7,64	381,88	381,88	2,54	5,99	387,88	91,18
60	0,676	50	8,18	408,99	408,99	3,82	9,81	418,80	98,45

Replikasi 2

Mengandung metformin hidroklorida = 425,381 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,303	50	2,86	142,94	142,94	0,00	0,00	142,94	33,60
10	0,382	50	3,99	199,29	199,29	1,43	1,43	200,72	47,19
15	0,456	50	5,04	252,07	252,07	1,99	3,42	255,49	60,06
30	0,64	50	7,67	383,31	383,31	2,52	5,94	389,25	91,51
60	0,678	50	8,21	410,41	410,41	3,83	9,78	420,19	98,78

Replikasi 3

Mengandung metformin hidroklorida = 425,381 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,307	50	2,92	145,79	145,79	0,00	0,00	145,79	34,27
10	0,381	50	3,97	198,57	198,57	1,46	1,46	200,03	47,02
15	0,461	50	5,11	255,63	255,63	1,99	3,44	259,08	60,91
30	0,643	50	7,71	385,45	385,45	2,56	6,00	391,45	92,02
60	0,677	50	8,19	409,70	409,70	3,85	9,85	419,55	98,63

4. Obat Generik C (OGC)**Replikasi 1**

Mengandung metformin hidroklorida = 476,949 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,377	50	3,91	195,72	195,72	0,00	0,00	195,72	41,04
10	0,617	50	7,34	366,90	366,90	1,96	1,96	368,86	77,34
15	0,729	50	8,94	446,79	446,79	3,67	5,63	452,42	94,86
30	0,755	50	9,31	465,34	465,34	4,47	10,09	475,43	99,68
60	0,741	50	9,11	455,35	455,35	4,65	14,75	470,10	98,56

Replikasi 2

Mengandung metformin hidroklorida = 476,949 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,379	50	3,94	197,15	197,15	0,00	0,00	197,15	41,34
10	0,613	50	7,28	364,05	364,05	1,97	1,97	366,02	76,74
15	0,73	50	8,95	447,50	447,50	3,64	5,61	453,12	95,00
30	0,756	50	9,32	466,05	466,05	4,48	10,09	476,14	99,83
60	0,744	50	9,15	457,49	457,49	4,66	14,75	472,24	99,01

Replikasi 3

Mengandung metformin hidroklorida = 476,949 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,378	50	3,93	196,43	196,43	0,00	0,00	196,43	41,19
10	0,616	50	7,32	366,19	366,19	1,96	1,96	368,16	77,19
15	0,731	50	8,96	448,22	448,22	3,66	5,63	453,84	95,16
30	0,758	50	9,35	467,48	467,48	4,48	10,11	477,58	100,13
60	0,747	50	9,19	459,63	459,63	4,67	14,78	474,41	99,47

5. Obat Generik D (OGD)

Replikasi 1

Mengandung metformin hidroklorida = 433,098 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,246	50	2,05	102,28	102,28	0,00	0,00	102,28	23,62
10	0,345	50	3,46	172,90	172,90	1,02	1,02	173,92	40,16
15	0,437	50	4,77	238,52	238,52	1,73	2,75	241,27	55,71
30	0,596	50	7,04	351,93	351,93	2,39	5,14	357,06	82,44
60	0,628	50	7,50	374,75	374,75	3,52	8,66	383,41	88,53

Replikasi 2

Mengandung metformin hidroklorida = 433,098 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,247	50	2,06	103,00	103,00	0,00	0,00	103,00	23,78
10	0,344	50	3,44	172,18	172,18	1,03	1,03	173,21	39,99
15	0,434	50	4,73	236,38	236,38	1,72	2,75	239,13	55,21
30	0,597	50	7,05	352,64	352,64	2,36	5,12	357,75	82,60
60	0,629	50	7,51	375,46	375,46	3,53	8,64	384,11	88,69

Replikasi 3

Mengandung metformin hidroklorida = 433,098 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,248	50	2,07	103,71	103,71	0,00	0,00	103,71	23,95
10	0,343	50	3,43	171,47	171,47	1,04	1,04	172,51	39,83
15	0,435	50	4,74	237,09	237,09	1,71	2,75	239,84	55,38
30	0,592	50	6,98	349,07	349,07	2,37	5,12	354,20	81,78
60	0,63	50	7,52	376,18	376,18	3,49	8,61	384,79	88,85

Rata – rata kadar % terdisolusi metformin hidroklorida

Waktu	Kadar metformin hidroklorida terdisolusi (%)				
	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
5	29,63	15,69	33,99	41,19	23,78
10	50,42	34,03	47,19	77,09	39,99
15	71,81	55,22	60,51	95,00	55,43
30	96,90	81,35	91,57	99,88	82,28
60	101,15	105,62	98,62	99,01	88,69

Perhitungan kadar terdisolusi metformin hidroklorida

Contoh Obat Inovator (OI) Replikasi 1 :

Persamaan kurva baku : $y = 0,1026 + 0,0701X$

Replikasi 1

Mengandung metformin hidroklorida = 476,828 mg

Waktu (menit)	Serapan	Fp	Kadar sampel (ppm)	Kadar (ppm)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total Koreksi (mg)	Jumlah Terdisolusi (mg)	Kadar Terdisolusi (%)
5	0,305	50	2,89	144,37	144,37	0,00	0,00	144,37	30,28
10	0,437	50	4,77	238,52	238,52	1,44	1,44	239,96	50,32
15	0,577	50	6,77	338,37	338,37	2,39	3,83	342,20	71,77
30	0,74	50	9,09	454,64	454,64	3,38	7,21	461,85	96,86
60	0,762	50	9,41	470,33	470,33	4,55	11,76	482,09	101,10

- Contoh perhitungan disolusi produk OI replikasi I menit ke-5 dalam dapar fosfat

$$Y = a + bx$$

$$0,74 = 0,1026 + 0,0701X$$

$$x = 2,89 \text{ ppm}$$

$$\text{Kadar} = \text{kadar sampel} \times \text{faktor pengenceran}$$

$$= 2,89 \times 50$$

$$= 144,37 \text{ ppm}$$

$$\text{Jumlah} = \text{kadar (ppm)} \times \text{medium disolusi (L)}$$

$$= 144,37 \times 1$$

$$= 144,37 \text{ mg}$$

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

$$= \frac{10}{1000} \times 0$$

$$= 0 \text{ mg}$$

$$\text{Total koreksi} = \text{total koreksi pada sampling sebelumnya (mg)} + \text{koreksi (mg)}$$

$$= 0 + 0$$

$$= 0 \text{ mg}$$

$$\text{Jumlah terdisolusi} = \text{obat yang terdisolusi (mg)} + \text{total koreksi (mg)}$$

$$= 144,37 + 0$$

$$= 144,37 \text{ mg}$$

$$\text{Kadar terdisolusi (\%)} = \frac{\text{jumlah obat yang terdisolusi total}}{\text{kadar tablet metformin HCl}} \times 100\%$$

$$= \frac{144,37}{476,828} \times 100\%$$

$$= 30,28\%$$

Lampiran 9. Hasil Perhitungan Q₃₀ (%)

Replikasi	Q ₃₀ (%)				
	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
1	96,86	81,35	91,18	99,68	82,44
2	97,15	81,85	91,51	99,83	82,60
3	96,70	80,85	92,02	100,13	81,78
Rata	96,90	81,35	91,57	99,88	82,28
SD	0,23	0,50	0,42	0,23	0,44

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Q30
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	90,3953
	Std. Deviation	7,77302
Most Extreme Differences	Absolute	,242
	Positive	,242
	Negative	-,191
Kolmogorov-Smirnov Z		,937
Asymp. Sig. (2-tailed)		,343

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H₀ = data Q₃₀ mengikuti distribusi normal

H₁ = data Q₃₀ mengikuti distribusi tidak normal

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H₀ diterima

Probabilitas < 0,05 maka H₀ ditolak

Keputusan :

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Sminov* diperoleh signifikansi 0,343 > 0,05 (H₀ diterima).

Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji ANOVA.

Test of Homogeneity of Variances

Q30

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
,628	4	10	,653

Hipotesis :

H₀ = data Q₃₀ memiliki varian yang sama

H₁ = data Q₃₀ memiliki varian yang berbeda

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas > 0,05 maka H₀ diterima

Probabilitas < 0,05 maka H₀ ditolak

Keputusan :

Nilai probabilitas *Levene Statistic* 0,653 > 0,05 (H₀ diterima) maka kelima data Q₃₀ tablet mempunyai varian yang sama, sehingga bisa dilanjutkan uji ANOVA

ANOVA

Q30

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	844,433	4	211,108	1460,822	,000
Within Groups	1,445	10	,145		
Total	845,878	14			

Hipotesis :

H_0 = data Q₃₀ tablet memiliki tidak ada perbedaan

H_1 = data Q₃₀ tablet 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 tablet memiliki perbedaan yang signifikan

Post Hoc Tests (LSD)**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: Q30

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OI	ODA	15,55333*	,31039	,000	14,8617	16,2449
	ODB	5,33333*	,31039	,000	4,6417	6,0249
	OGC	-2,97667*	,31039	,000	-3,6683	-2,2851
	OGD	14,63000*	,31039	,000	13,9384	15,3216
ODA	OI	-15,55333*	,31039	,000	-16,2449	-14,8617
	ODB	-10,22000*	,31039	,000	-10,9116	-9,5284
	OGC	-18,53000*	,31039	,000	-19,2216	-17,8384
	OGD	-,92333*	,31039	,014	-1,6149	-,2317
ODB	OI	-5,33333*	,31039	,000	-6,0249	-4,6417
	ODA	10,22000*	,31039	,000	9,5284	10,9116
	OGC	-8,31000*	,31039	,000	-9,0016	-7,6184
	OGD	9,29667*	,31039	,000	8,6051	9,9883
OGC	OI	2,97667*	,31039	,000	2,2851	3,6683
	ODA	18,53000*	,31039	,000	17,8384	19,2216
	ODB	8,31000*	,31039	,000	7,6184	9,0016
	OGD	17,60667*	,31039	,000	16,9151	18,2983
OGD	OI	-14,63000*	,31039	,000	-15,3216	-13,9384
	ODA	,92333*	,31039	,014	,2317	1,6149
	ODB	-9,29667*	,31039	,000	-9,9883	-8,6051
	OGC	-17,60667*	,31039	,000	-18,2983	-16,9151

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

Lampiran 10. Hasil Perhitungan DE₆₀ (%)

Replikasi	DE ₆₀ (%)				
	OI	ODA	ODB	OGC	OGD
1	80,28	70,28	75,69	87,70	67,65
2	80,26	70,46	75,75	87,86	67,67
3	80,26	70,03	76,09	88,14	67,42
Rata ²	80,27	70,26	75,85	87,90	67,58
SD	0,01	0,22	0,23	0,22	0,13

Contoh perhitungan DE₆₀ (%)

Obat Inovator (OI) Replikasi 1

Waktu (menit)	Kadar terdissolusi (%)	Perhitungan	AUC
5	29,63	1/2 x (05 - 00) x (30,28 + 00,00)	75,69
10	50,42	1/2 x (10 - 05) x (50,32 + 30,28)	201,50
15	71,81	1/2 x (15 - 10) x (71,77 + 50,32)	305,23
30	96,90	1/2 x (30 - 15) x (96,86 + 71,77)	1264,69
60	101,15	1/2 x (60 - 30) x (101,10 + 96,86)	2969,42
AUC Total			4816,53

Harga DE₆₀ (%) dihitung :

$$\begin{aligned}
 DE_{60} (\%) &= \frac{AUC \text{ total}}{60 \times 100} \times 100 \% \\
 &= \frac{4816,53}{6000} \\
 &= 80,28\%
 \end{aligned}$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE60
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	76,3693
	Std. Deviation	7,50924
Most Extreme Differences	Absolute	,184
	Positive	,184
	Negative	-,134
Kolmogorov-Smirnov Z		,714
Asymp. Sig. (2-tailed)		,688

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H₀ = data DE₆₀ mengikuti distribusi normal

H₁ = data DE₆₀ 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 = $0.688 > 0,05$ (H_0 diterima).
 Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji *ANOVA*.

Test of Homogeneity of Variances

DE60

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,011	4	10	,169

Hipotesis :

H_0 = data DE_{60} memiliki varian yang sama
 H_1 = data DE_{60} memiliki varian 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* $0,169 > 0,05$ (H_0 diterima) maka kelima data DE_{60} tablet mempunyai varian yang sama, sehingga bisa dilanjutkan uji *ANOVA*

ANOVA

DE60

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	789,118	4	197,279	6081,363	,000
Within Groups	,324	10	,032		
Total	789,442	14			

Hipotesis :

H_0 = data DE_{60} tablet memiliki tidak ada perbedaan
 H_1 = data DE_{60} tablet 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 DE_{60} tablet memiliki perbedaan yang signifikan

Post Hoc Tests (LSD)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE60

LSD

(I) Formula	(J) Formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OI	ODA	10,01000 [*]	,14706	,000	9,6823	10,3377
	ODB	4,42333 [*]	,14706	,000	4,0957	4,7510
	OGC	-7,63333 [*]	,14706	,000	-7,9610	-7,3057
	OGD	12,68667 [*]	,14706	,000	12,3590	13,0143
ODA	OI	-10,01000 [*]	,14706	,000	-10,3377	-9,6823
	ODB	-5,58667 [*]	,14706	,000	-5,9143	-5,2590
	OGC	-17,64333 [*]	,14706	,000	-17,9710	-17,3157
	OGD	2,67667 [*]	,14706	,000	2,3490	3,0043
ODB	OI	-4,42333 [*]	,14706	,000	-4,7510	-4,0957
	ODA	5,58667 [*]	,14706	,000	5,2590	5,9143
	OGC	-12,05667 [*]	,14706	,000	-12,3843	-11,7290
	OGD	8,26333 [*]	,14706	,000	7,9357	8,5910
OGC	OI	7,63333 [*]	,14706	,000	7,3057	7,9610
	ODA	17,64333 [*]	,14706	,000	17,3157	17,9710
	ODB	12,05667 [*]	,14706	,000	11,7290	12,3843
	OGD	20,32000 [*]	,14706	,000	19,9923	20,6477
OGD	OI	-12,68667 [*]	,14706	,000	-13,0143	-12,3590
	ODA	-2,67667 [*]	,14706	,000	-3,0043	-2,3490
	ODB	-8,26333 [*]	,14706	,000	-8,5910	-7,9357
	OGC	-20,32000 [*]	,14706	,000	-20,6477	-19,9923

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

Lampiran 11. Hasil perhitungan F_1 dan F_2

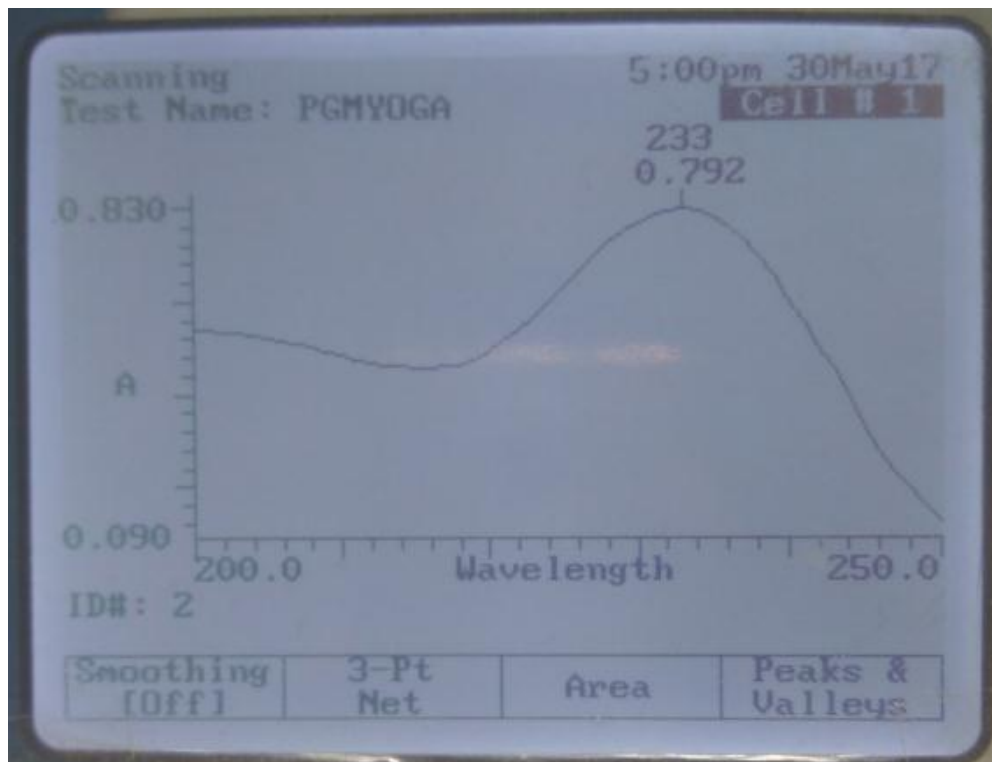
Contoh perhitungan nilai F_1 dan F_2 :

Produk uji OI-ODB:

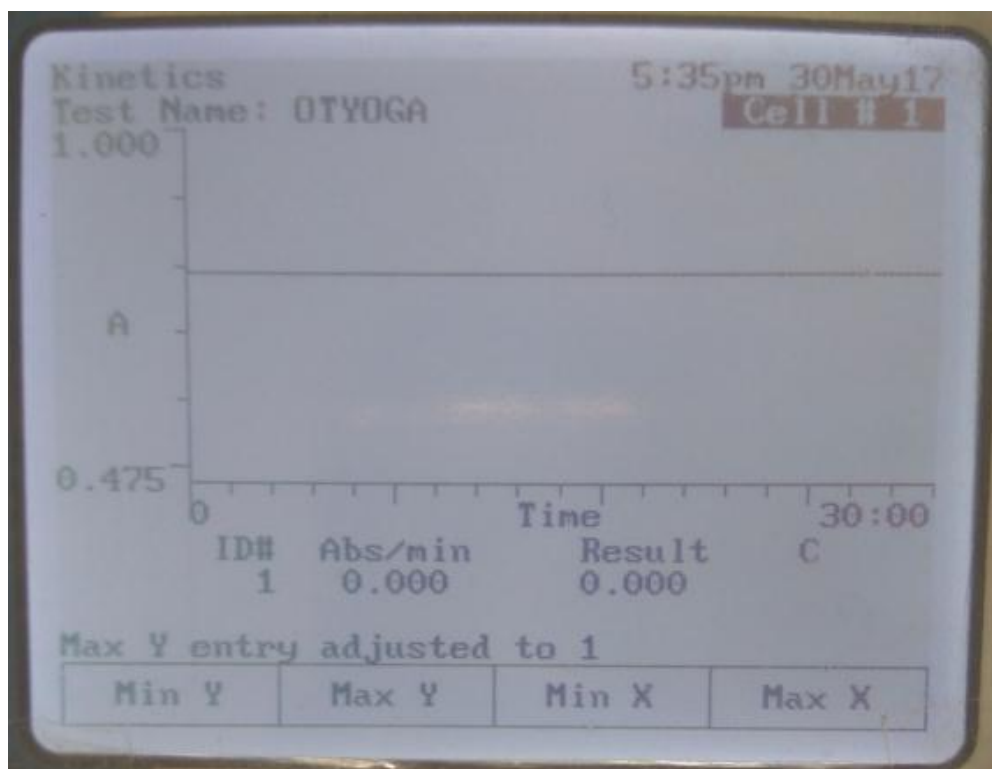
Waktu (menit)	OI	ODA	A-B	(A-B) ²
5	29,63	15,69	13,94	194,22
10	50,42	34,03	16,39	268,51
15	71,81	55,22	16,59	275,20
30	96,90	81,35	15,56	242,00
60	101,15	105,62	4,47	19,95
Jumlah	349,91		66,93	999,88

$$\begin{aligned}
 F_2 &= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{\frac{1 + \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2}{n}}} \right] & F_1 &= \frac{\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2}{\sum_{t=1}^n Rt^2} \times 100\% \\
 &= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{999,88}{5}}} \right] & &= \frac{66,93}{349,91} \times 100\% \\
 &= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + 199,98}} \right] & &= 19,13 \% \\
 &= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{200,98}} \right] \\
 &= 50 \log \left[\frac{100}{14,18} \right] \\
 &= 50 \log [7,05] \\
 &= 50 \cdot 0,85 \\
 &= 42,42
 \end{aligned}$$

Lampiran 12. Penentuan panjang gelombang



Lampiran 13. Penentuan operating time



Lampiran 14. Foto alat

Neraca analitik



Hardness tester



Disintegration tester



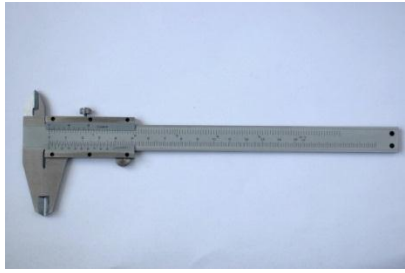
pH meter



Spektrofotometer *UV-Visible*



Dissolution tester



Jangka Sorong



Alat-alat gelas

Lampiran 15. COA metformin hidroklorida

Certificate of Analysis

Item Number : C-30131-00

Description : METFORMIN HYDROCHLORIDE

Batch No. : 400329639

Manufacturing Date : 01-MAR-16

Expired Date : 28-FEB-21

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White crystalline powder, odorless or almost hygroscopic	Conform		Accept
20	Solubility	Freely soluble in water, practically insoluble in acetone and metyhlen choride, slightly soluble in ethanol	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
31	Identification of Chloride	Positive	Positive		Accept
32	Identification chemical reaction	Positive	Positive		Accept
40	Loss on drying	<= 0.5 %	0.1	%	Accept
50	Melting range	222 deg C - 226 deg C	222	deg C	Accept
60	Sulphated ash	<= 0,1 %	0.0	%	Accept
70	Heavy metals	<= 20 ppm(Method II)	< 20	ppm	Accept
80	Assay	98.5 % - 101.0 % (Calculated on the dried substances)	100.8	%	Accept

13 February 2017


 Effendi, S.Si, Apt.
 Quality Manager