

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa :

1. Mutu fisik dan profil disolusi dari sediaan tablet ketokonazol merk dagang dan generik memenuhi persyaratan standar kontrol kualitas tablet yang baik.
2. Sediaan tablet ketokonazol merk dagang dan generik menghasilkan profil disolusi yang mirip yang ditunjukkan dengan nilai $F_2 > 50$.

B. Saran

Saran dari hasil penelitian ini adalah :

1. Tablet ketokonazol generik memenuhi persyaratan standar yang sudah ditetapkan sehingga memiliki kualitas yang tidak jauh berbeda dengan tablet ketokonazol merk dagang, tidak salahnya mulai beralih menggunakan tablet ketokonazol generik yang harganya lebih terjangkau.
2. Perlu dilakukan penelitian uji bioekivalensi tablet ketokonazol merk dagang dan generik terhadap manusia sehingga mencerminkan keadaan sebenarnya dalam tubuh makhluk hidup.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief M. 1993. *Farmasetika*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press. hlm. 36.
- Anief M. 2004. *Prinsip Umum dan Dasar Farmakologi*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press. hlm.121.
- [Anonim]. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm. 6-7, 745, 753.
- [Anonim]. 1990. *Panduan Pelayanan Informasi Obat*. Edisi Obat Generik. Jakarta: PT. Kimia Farma. hlm. 1-2.
- [Anonim]. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm. 486, 1026, 1086, 1087.
- [Anonim]. 1995. *Pedoman Uji Bioekivalensi*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. hlm. 5.
- [Anonim]. 1997. *Guidance for Industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. hlm. 9.
- [Anonim]. 2007. *Pemastian Mutu Obat: kompendium pedoman dan bahan-bahan terkait*. Syahputri MV, penerjemah; Manurung J, editor. Jakarta: EGC. Terjemahan dari: *Quality Assurance of Pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials*. hlm. 98.
- [Anonim]. 2008. *Informatorium Obat Nasional Indonesia*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. hlm. 1, 4.
- [Anonim]. 2008. *The United States Pharmacopeia 32*. Ketoconazole Tablets. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville. hlm. 1921-1922.
- Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Ibrahim F, penerjemah; Hastuti A, editor. Jakarta: Universitas Indonesia Press. Terjemahan dari: *Introduction to Pharmaceuticals Dosage Forms*. hlm. 120, 124, 255, 256.
- Banker GS, Anderson NR. 1994. *Tablet*, in Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (Eds), *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*. Edisi ke-3. Lea and Febrieger. USA: Philadelphia. hlm. 648, 649, 651, 654, 658, 660.

- Chander Shekar B, Shireesh Kiran R, Nagendra Babu B., 2010. Preparation and Evaluation of Gastro Retentive Floating Tablets of Ketokonazole. *International Journal of Pharma Research and Development*. 2(9).
- Costa Paulo, Lobo JMS. 2001. Review : modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 13:123-133.
- Fudholi A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat in Vitro*. Ed ke-1. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. hlm.111, 143-144.
- Harianto, Sabarijah W., dan Transitawuri F., 2006. Perbandingan Mutu dan Harga Tablet Amoksisilin 500mg Generik dengan Non Generik yang Beredar Di Pasaran. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 3: 127-142.
- 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].
- Katzung BG. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik*. Edisi 10. Dwijyanthi L *et al*, penerjemah; Nirmala WK *et al*, editor. Jakarta:EGC. hlm. 670, 810.
- Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. 2006. *Farmasi Fisik: dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasetik*. Edisi III. Yoshita, penerjemah; Jakarta: Universitas Indonesia Press. Terjemahan dari: *Physical Pharmacy*. hlm. 846-847.
- Moffat, A.C., Osselton, M.D., Widdop, B. 2011. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. 4th Ed. London: Pharmaceutical Press. hlm 1543-1544.
- Mycek MJ *et al*. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Edisi II. Agoes A, penerjemah; Hartanto H, editor. Jakarta: Widya Medika. hlm. 344.
- Patel Nirav *et al*. 2008. Comparison of In Vitro Dissolution Profiles of Oxcarbazepine-HP b-CD Tablet Formulations with Marketed Oxcarbazepine Tablets. *Dissolutuon Technology* 15:28-34.
- Raini M, Mutiatikum D, Lastari P. 2010. Uji Disolusi dan Penetapan Kadar Tablet Loratadin Inovator dan Generik Bermerk. *Media Litbang Kesehatan* 20.
- Sadray Sima *et al*. 2010. Dissolution Profile Comparison: model dependent and model independent approaches. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 1 (2)
- Shargel L, Yu A. 2005. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Edisi II. Fasich, Sjamsiah S, penerjemah; Surabaya: Airlangga University Press. hlm. 86, 96, 167, 170, 184.

- Singh SK, Prakash D, Srinivasan KK. 2011. Dissolution Testing of Formulation: a regulatory, industry and academic perspective. *Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research* 1 (1) .
- Sinko PJ. 2012. *Martin Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika: prinsip kimia fisika dan biofarmasetika dalam ilmu farmasetika*. Joshita D, Amalia HH, penerjemah; Manurung J et al, editor. Jakarta: EGC. Terjemahan dari: *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceuticals Science: physical chemical and biopharmaceutical principles in the pharmaceutical science*. hlm. 437.
- Siregar CJP, Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet, Dasar-dasar Praktis*. Jakarta:EGC. hlm. 54, 56, 83-84, 85-89, 96, 99-115.
- Tjay HT, Rahardja K. 2007. *Obat-obat Penting*. Edisi VI. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo. hlm. 13-14, 16.
- Voight R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi V. Diterjemahkan oleh Soedani NS dan Marthinda BW. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. hlm. 161.

L

A

M

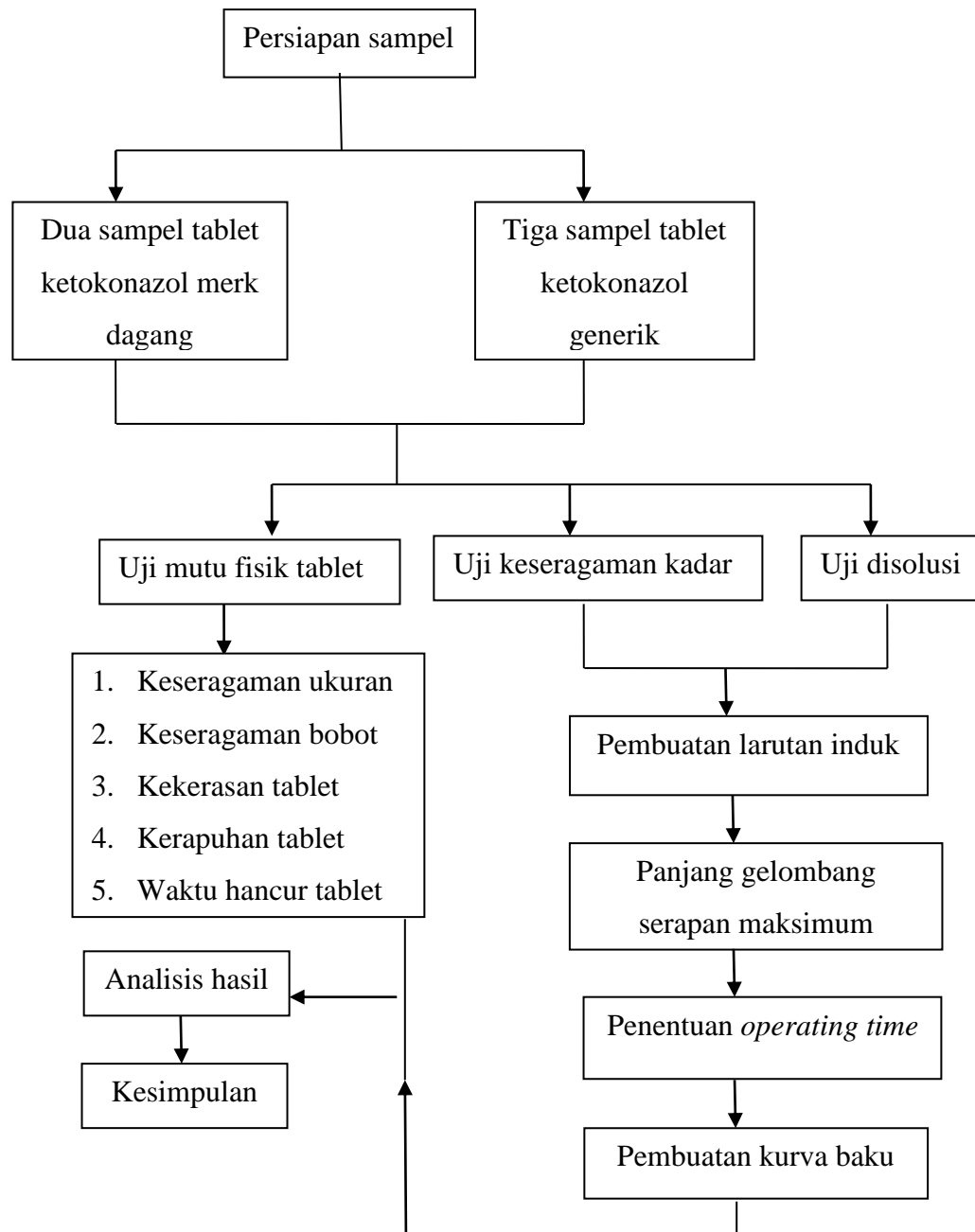
P

I

R

A

N

Lampiran 1. Skema jalannya penelitian

Lampiran 2. Surat keterangan bantuan bahan**PT IFARS PHARMACEUTICAL LABORATORIES**

Jl. Raya Solo - Sragen km 14,9 Karanganyar - Solo 57762 Telp. (0271) 8200888 (Hunting), 827724, 656220
INDONESIA Fax. (0271) 656230

Surakarta, 27 Februari 2013

Nomor : IF/II/2013/21.006/056
Lamp. : 1 lembar
Hal : Bahan baku Ketokonazol

Kepada Yth. :
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Jl. Let. Jend. Sutoyo
Solo 57127

Dengan hormat,
Bersama ini kami kirimkan sampel bahan baku Ketokonazol sebanyak 2 g (Dua gram)
beserta foto copy Certificate of Analysis untuk mahasiswa sebagaimana tercantum dalam
surat saudara nomor: 571.12/FF.0/A/SPM/XII/2012 pada tanggal 12 Desember 2012

Demikian agar dapat diterima dan diteruskan kepada mahasiswa yang bersangkutan.

Hormat kami,
PT IFARS Pharmaceutical Laboratories
Penanggung Jawab Produksi

PT IFARS
PHARMACEUTICAL LABORATORIES
SURAKARTA - INDONESIA

Dra. Agustini, Apt.

19690821/STRA-UNAIR/1995/224652

Lampiran 3. Sertifikat analisis ketokonazol



EAST-ASIA

Zhejiang East-Asia Pharmaceutical Co., Ltd.
Economic Development Zone of Sanmen County, Zhejiang, China. 317100

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product name: KETOCONAZOLE

Manufacturing Date: 08- March -2012

Batch No.: DC-0101H-1203002

Date of Issue: 11-March-2012

Quantity: 500 kg

Re-test Date: 07 March -2015

TESTS	SPECIFICATIONS	RESULTS
Appearance	White or almost white crystalline powder	Conforms
Identification	IR test	Conforms
Specific Rotation	-1° ~ +1°	0°
Melting range	148°C ~ 152°C	148.0°C-150.4°C
Loss on drying	≤0.5%	0.13%
Residue on ignition	≤0.1%	0.06%
Heavy Metals	≤0.002%	<0.001%
Related substances	≤2.0%	<2.0%
Assay	98.0%~ 102.0%	99.5%
Conclusion	Conforms to USP 34	

Compiled by: 马李秀
Ma Li Xiu

Checked by: 俞霞
Yu Xia

QA Manager: 陈叶
Chen Ye

Lampiran 4. Hasil pemeriksaan keseragaman ukuran tablet

Produk obat	Diameter tablet	Tebal tablet	Persyaratan	
			$\leq 1 \frac{1}{3} \times$ tebal	$\geq 3 \times$ tebal
Obat ODA	10,45	3,57	4,76	10,71
	10,45	3,55	4,73	10,65
	10,47	3,56	4,75	10,68
	10,45	3,54	4,72	10,62
	10,46	3,56	4,75	10,68
Obat ODB	10,73	3,59	4,79	10,77
	10,73	3,61	4,81	10,83
	10,71	3,58	4,77	10,74
	10,72	3,62	4,83	10,86
	10,72	3,59	4,79	10,77
Obat OGC	9,54	4,02	5,36	12,06
	9,52	4,04	5,39	12,12
	9,51	4,02	5,36	12,06
	9,55	4,04	5,39	12,12
	9,51	4,01	5,35	12,03
Obat OGD	10,44	3,49	4,65	10,47
	10,44	3,52	4,69	10,56
	10,45	3,51	4,68	10,53
	10,45	3,51	4,68	10,53
	10,45	3,49	4,65	10,47
Obat OGE	10,05	3,52	4,69	10,56
	10,01	3,54	4,72	10,62
	10,04	3,51	4,68	10,53
	10,06	3,53	4,71	10,59
	10,02	3,53	4,71	10,59

Keterangan :

Obat ODA : Obat bermerk dagang A

Obat ODB : Obat bermerk dagang B

Obat OGC : Obat generik C

Obat OGD : Obat generik D

Obat OGE : Obat generik E

Lampiran 5. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot dan perhitungan menurut persyaratan FI III

Obat ODA

No	Bobot	Penyimpangan \bar{x}	Penyimpangan %
1	306,2	0,0028	0,28
2	302,8	0,0083	0,83
3	292,4	0,0424	4,24
4	303	0,0077	0,77
5	305,2	0,0004	0,04
6	304	0,0044	0,44
7	306,6	0,0041	0,41
8	306,4	0,00347	0,347
9	306,4	0,00347	0,347
10	301,7	0,0119	1,19
11	300,4	0,0162	1,62
12	305,7	0,0012	0,12
13	331,1	0,0844	8,44
14	306,6	0,0041	0,41
15	307	0,0054	0,54
16	306,6	0,0041	0,41
17	303,5	0,006	0,6
18	304,7	0,0021	0,21
19	302	0,0109	1,09
20	304,5	0,0026	0,26
\bar{x}	305,34		
SD	6,91569		
CV	2,26%		

Keterangan :

Obat ODA : Obat bermerk dagang A

Obat ODB : Obat bermerk dagang B

Obat OGC : Obat generik C

Obat OGD : Obat generik D

Obat OGE : Obat generik E

Obat ODB

No	Bobot	Penyimpangan \bar{x}	Penyimpangan %
1	310,7	0,0052	0,52
2	312,7	0,0012	0,12
3	312,5	0,0005	0,05
4	310,5	0,0058	0,58
5	315,3	0,0095	0,95
6	313,3	0,0032	0,32
7	314,9	0,0082	0,82
8	313,9	0,0051	0,51
9	312,8	0,0015	0,15
10	311,5	0,0026	0,26
11	311,7	0,002	0,2
12	312,3	0,00005	0,005
13	311,1	0,0039	0,39
14	311,5	0,0026	0,26
15	313	0,0022	0,22
16	309	0,0106	1,06
17	313	0,0022	0,22
18	311,4	0,0029	0,29
19	314,7	0,0076	0,76
20	310,5	0,0058	0,58
\bar{x}	312,315		
SD	1,62749		
CV	0,52%		

Obat OGC

No	Bobot	Penyimpangan mean	Penyimpangan %
1	314,2	0,0072	0,72
2	320,2	0,0012	0,12
3	322,1	0,0178	1,78
4	315,3	0,0037	0,37
5	316,3	0,0006	0,06
6	313,9	0,0081	0,81
7	315,3	0,0037	0,37
8	313,4	0,0097	0,97
9	330,6	0,0446	4,46
10	317	0,0016	0,16
11	313,3	0,01	1
12	316,6	0,0004	0,04
13	314,6	0,0059	0,59
14	312,4	0,0129	1,29
15	312,6	0,0012	0,12
16	324,1	0,024	2,4
17	313,6	0,0091	0,91
18	312,5	0,0126	1,26
19	315,9	0,0018	0,18
20	315,6	0,0028	0,28
\bar{x}	316,475		
SD	4,57624		
CV	1,44%		

Obat OGD

No	Bobot	Penyimpangan \bar{x}	Penyimpangan %
1	306	0,0161	1,61
2	297,3	0,0128	1,28
3	297,7	0,011	1,1
4	292,6	0,0284	2,84
5	289	0,0403	4,03
6	303	0,0061	0,61
7	313,9	0,0423	4,23
8	301,7	0,0002	0,02
9	305,4	0,0141	1,41
10	307,3	0,0204	2,04
11	308,1	0,023	2,3
12	313,2	0,0399	3,99
13	309,1	0,0264	2,64
14	289,8	0,0377	3,77
15	298,5	0,0088	0,88
16	299,4	0,0058	0,58
17	288,9	0,0407	4,07
18	297,8	0,0112	1,12
19	302,6	0,0048	0,48
20	301,9	0,0025	0,25
\bar{x}	301,16		
SD	7,4435		
CV	2,47%		

Obat OGE

No	Bobot	Penyimpangan \bar{x}	Penyimpangan %
1	305,3	0,0133	1,33
2	297,8	0,0116	1,16
3	301,5	0,0006	0,06
4	307,3	0,0199	1,99
5	297,3	0,0133	1,33
6	298,5	0,0093	0,93
7	303,1	0,006	0,6
8	304,3	0,01	1
9	301,4	0,0003	0,03
10	300,3	0,0033	0,33
11	301	0,001	0,1
12	301	0,001	0,1
13	300,8	0,0016	0,16
14	303,4	0,007	0,7
15	296,6	0,0156	1,56
16	301,2	0,0003	0,03
17	303,6	0,0076	0,76
18	301,6	0,001	0,1
19	302,8	0,005	0,5
20	297,1	0,0139	1,39
\bar{x}	301,295		
SD	2,84318		
CV	0,94%		

Lampiran 6. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet

No	Kekerasan tablet (kg)				
	Obat ODA	Obat ODB	Obat OGC	Obat OGD	Obat OGE
1	7,2	4	8,8	4,8	5,2
2	6	4,2	9	5,2	6
3	7	4	9	5,9	4,4
4	7,3	4	9,3	4,4	4,9
5	7,5	4	9	6	4,6
6	7,9	4	8,3	6,1	5
7	7	5	8	6,5	5,1
8	5,8	5	7,6	6	5
9	7	4	8,6	6,2	5,8
10	7,4	4,2	8,7	5	4,9
\bar{x}	7,01	4,24444	8,63	5,61	5,09
SD	0,6488	0,4081	0,5229	0,7015	0,4886

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kekerasan tablet
N		50
Normal Parameters ^a	Mean	6,116
	Std. Deviation	1,6525
Most Extreme Differences	Absolute	,150
	Positive	,150
	Negative	-,100
Kolmogorov-Smirnov Z		1,063
Asymp. Sig. (2-tailed)		,209

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Kekerasan tablet ketokonazol

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.280	4	45	.292

ANOVA

Kekerasan tablet ketokonazol

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	119.475	4	29.869	93.783	.000
Within Groups	14.332	45	.318		
Total	133.807	49			

Post Hoc Tests**Multiple Comparisons**

Kekerasan tablet ketokonazol

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ODA	ODB	2.7700*	.2524	.000	2.053	3.487
	OGC	-1.6200*	.2524	.000	-2.337	-.903
	OGD	1.4000*	.2524	.000	.683	2.117
	OGE	1.9200*	.2524	.000	1.203	2.637
ODB	ODA	-2.7700*	.2524	.000	-3.487	-2.053
	OGC	-4.3900*	.2524	.000	-5.107	-3.673
	OGD	-1.3700*	.2524	.000	-2.087	-.653
	OGE	-.8500*	.2524	.013	-1.567	-.133
OGC	ODA	1.6200*	.2524	.000	.903	2.337
	ODB	4.3900*	.2524	.000	3.673	5.107
	OGD	3.0200*	.2524	.000	2.303	3.737
	OGE	3.5400*	.2524	.000	2.823	4.257
OGD	ODA	-1.4000*	.2524	.000	-2.117	-.683
	ODB	1.3700*	.2524	.000	.653	2.087
	OGC	-3.0200*	.2524	.000	-3.737	-2.303
	OGE	.5200	.2524	.255	-.197	1.237
OGE	ODA	-1.9200*	.2524	.000	-2.637	-1.203
	ODB	.8500*	.2524	.013	.133	1.567
	OGC	-3.5400*	.2524	.000	-4.257	-2.823
	OGD	-.5200	.2524	.255	-1.237	.197

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

Homogeneous Subsets**Kekerasan tablet ketokonazol**

Tukey HSD

Produk	N	Subset for alpha = 0.05			
		1	2	3	4
ODB	10	4.240			
OGE	10		5.090		
OGD	10		5.610		
ODA	10			7.010	
OGC	10				8.630
Sig.		1.000	.255	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

Lampiran 7. Hasil pemeriksaan kerapuhan tablet

1. Produk bermerk dagang A (ODA)

Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	6,132	6,142	6,129
Sesudah (gram)	6,1022	6,1105	6,106
Kerapuhan (%)	0,48	0,512	0,375
$\bar{x} \pm SD$	0,46 \pm 0,72		

2. Produk bermerk dagang B (ODB)

Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	6,2376	6,2113	6,2484
Sesudah (gram)	6,1836	6,1641	6,2233
Kerapuhan (%)	0,8657	0,7657	0,4017
$\bar{x} \pm SD$	0,68 \pm 0,24		

3. Produk generik C (OGC)

Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	6,2972	6,2816	6,3014
Sesudah (gram)	6,2746	6,2539	6,2738
Kerapuhan (%)	0,35	0,441	0,438
$\bar{x} \pm SD$	0,41 \pm 0,52		

4. Produk generik D (OGD)

Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	6,02	6,0209	6,016
Sesudah (gram)	6,0174	6,0195	6,015
Kerapuhan (%)	0,043	0,023	0,017
$\bar{x} \pm SD$	0,03 \pm 0,14		

5. Produk generik E (OGE)

Bobot tablet	Replikasi		
	1	2	3
Sebelum (gram)	6,0178	6,0032	5,9886
Sesudah (gram)	6,012	6,0016	5,985
Kerapuhan (%)	0,096	0,026	0,061
$\bar{x} \pm SD$	0,06 \pm 0,35		

Cara perhitungan kerapuhan tablet:

Produk bermerk dagang A (ODA)

$$\begin{aligned} \% \text{ Kerapuhan} &= \frac{(\text{bobot sebelum uji} - \text{bobot sesudah uji})}{\text{bobot sebelum uji}} \times 100 \% \\ &= \frac{6,132 \text{ gr} - 6,1022 \text{ gr}}{6,132 \text{ gr}} \times 100\% \\ &= 0,48\% \end{aligned}$$

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Kerapuhan tablet
N		15
Normal Parameters ^a	Mean	,326307
	Std. Deviation	,2749192
Most Extreme Differences	Absolute	,199
	Positive	,199
	Negative	-,134
Kolmogorov-Smirnov Z		,770
Asymp. Sig. (2-tailed)		,593

a. Test distribution is Normal.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Kerapuhan tablet

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
7.083	4	10	.006

ANOVA

Kerapuhan tablet

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.920	4	.230	16.710	.000
Within Groups	.138	10	.014		
Total	1.058	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Kerapuhan tablet
Games-Howell

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ODA	ODB	-.2220333	.1469335	.630	-1.179826	.735759
	OGC	.0460333	.0510093	.882	-.192892	.284958
	OGD	.4281333*	.0421347	.024	.128425	.727842
	OGE	.3946667*	.0460483	.015	.144423	.644911
ODB	ODA	.2220333	.1469335	.630	-.735759	1.179826
	OGC	.2680667	.1441082	.509	-.741585	1.277718
	OGD	.6501667	.1412110	.129	-.428463	1.728796
	OGE	.6167000	.1424278	.139	-.430716	1.664116
OGC	ODA	-.0460333	.0510093	.882	-.284958	.192892
	ODB	-.2680667	.1441082	.509	-1.277718	.741585
	OGD	.3821000*	.0308715	.013	.175791	.588409
	OGE	.3486333*	.0360301	.005	.176483	.520784
OGD	ODA	-.4281333*	.0421347	.024	-.727842	-.128425
	ODB	-.6501667	.1412110	.129	-1.728796	.428463
	OGC	-.3821000*	.0308715	.013	-.588409	-.175791
	OGE	-.0334667	.0217152	.612	-.162093	.095160
OGE	ODA	-.3946667*	.0460483	.015	-.644911	-.144423
	ODB	-.6167000	.1424278	.139	-1.664116	.430716
	OGC	-.3486333*	.0360301	.005	-.520784	-.176483
	OGD	.0334667	.0217152	.612	-.095160	.162093

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

Lampiran 8. Hasil pemeriksaan waktu hancur

No	Produk merk dagang		Produk generik		
	A	B	C	D	E
1	7,2833	4,02	6,4334	7,7833	3,06
2	7,2667	3,95	6,4167	7,1853	3,5667
3	7,1833	3,7167	6,04	6,55	3,5167
4	6,5167	3,6667	6,3833	7,4667	3,4333
5	6,1667	3,6333	6,3333	6,8333	3,4167
\bar{x}	6,88334	3,79734	6,32134	7,16372	3,39868
SD	0,5111	0,1756	0,1618	0,4904	0,199

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Waktu hancur tablet
N		25
Normal Parameters ^a	Mean	5,512788
	Std. Deviation	1,6549659
Most Extreme Differences	Absolute	,225
	Positive	,216
	Negative	-,225
Kolmogorov-Smirnov Z		1,125
Asymp. Sig. (2-tailed)		,159

a. Test distribution is Normal.

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

Waktu hancur tablet (menit)

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.819	4	20	.007

ANOVA

Waktu hancur tablet (menit)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	63.341	4	15.835	132.326	.000
Within Groups	2.393	20	.120		
Total	65.734	24			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Waktu hancur tablet (menit)

Games-Howell

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
ODA	ODB	3.0859400*	.2416805	.000	2.110903	4.060977
	OGC	.5620800	.2397501	.272	-.416676	1.540836
	OGD	-.2799200	.3167801	.895	-1.374772	.814932
	OGE	3.4846600*	.2452849	.000	2.514855	4.454465
ODB	ODA	-3.0859400*	.2416805	.000	-4.060977	-2.110903
	OGC	-2.5238600*	.1067658	.000	-2.893309	-2.154411
	OGD	-3.3658600*	.2329560	.000	-4.299715	-2.432005
	OGE	.3987200	.1186739	.058	-.012828	.810268
OGC	ODA	-.5620800	.2397501	.272	-1.540836	.416676
	ODB	2.5238600*	.1067658	.000	2.154411	2.893309
	OGD	-.8420000	.2309526	.073	-1.779352	.095352
	OGE	2.9225800*	.1146915	.000	2.522292	3.322868
OGD	ODA	.2799200	.3167801	.895	-.814932	1.374772
	ODB	3.3658600*	.2329560	.000	2.432005	4.299715
	OGC	.8420000	.2309526	.073	-.095352	1.779352
	OGE	3.7645800*	.2366932	.000	2.835410	4.693750
OGE	ODA	-3.4846600*	.2452849	.000	-4.454465	-2.514855
	ODB	-.3987200	.1186739	.058	-.810268	.012828
	OGC	-2.9225800*	.1146915	.000	-3.322868	-2.522292
	OGD	-3.7645800*	.2366932	.000	-4.693750	-2.835410

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

Lampiran 9. Penentuan *operating time* ketokonazol

Menit ke-	Absorbansi
1	0,387
2	0,387
3	0,387
4	0,387
5	0,387
6	0,387
7	0,387
8	0,387
9	0,387
10	0,387

Lampiran 10. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Panjang gelombang (nm)	Absorbansi
260	0,296
262	0,322
264	0,34
266	0,36
268	0,383
270	0,392
272	0,363
274	0,306
276	0,303
278	0,284
280	0,192

Lampiran 11. Penentuan kurva baku ketokonazol

a. Cara pembuatan seri konsentrasi kurva baku ketokonazol

Ketokonazol $A_{1cm}^{1\%} = 26$ a (Moffat et al 2011)

Range 0,2 – 0,8

a. Untuk range 0,2

$$A = a \times b \times c$$

$$0,2 = 26 \times 1 \times c$$

$$c = 7,6923 \times 10^{-3} \text{ g/100 mL}$$

$$= 76,923 \text{ mg/L}$$

b. Untuk range 0,8

$$A = a \times b \times c$$

$$0,8 = 26 \times 1 \times c$$

$$c = 0,030769 \text{ g/100 mL}$$

$$= 307,69 \text{ mg/L}$$

Pembuatan larutan baku 1000 ppm sebanyak 100 mL

Penimbangan ketokonazol = $1000 \text{ mg/1000 mL} \times 100 \text{ mL} = 100 \text{ mg}$

Perhitungan pembuatan seri larutan baku

a. Konsentrasi 80 mg/L sebanyak 25 mL

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 25 \text{ mL} \times 80 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 2 \text{ mL ad 25 mL}$$

b. Konsentrasi 120 mg/L sebanyak 25 mL

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 25 \text{ mL} \times 120 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 3 \text{ mL ad 25 mL}$$

c. Konsentrasi 160 mg/L sebanyak 25 mL

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 25 \text{ mL} \times 160 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 4 \text{ mL ad } 25 \text{ mL}$$

d. Konsentrasi 200 mg/L sebanyak 25 mL

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 25 \text{ mL} \times 200 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 5 \text{ mL ad } 25 \text{ mL}$$

e. Konsentrasi 240 mg/L sebanyak 25 mL

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 25 \text{ mL} \times 240 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 6 \text{ mL ad } 25 \text{ mL}$$

f. Konsentrasi 280 mg/L sebanyak 25 mL

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

$$V_1 \cdot 1000 \text{ ppm} = 25 \text{ mL} \times 280 \text{ ppm}$$

$$V_1 = 7 \text{ mL ad } 25 \text{ mL}$$

b. Kurva baku ketokonazol

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
80	0.26
120	0.38
160	0.48
200	0.57
240	0.65
280	0.76

Regresi linier

$$a = 0,07447619$$

$$b = 2,446428571 \times 10^{-3}$$

$$r = 0,9989$$

$$\text{Persamaan regresi linier } Y = 2,446 \times 10^{-3} X + 0,074$$

Lampiran 12. Hasil pemeriksaan keseragaman kadar

No	Kadar ketokonazol dalam tablet (mg)				
	Obat ODA	Obat ODB	Obat OGC	Obat OGD	Obat OGE
1	211,673	206,217	215,484	201,024	196,899
2	211,844	207,018	215,01	200,976	196,996
3	210,163	207,214	215,184	200,903	196,496
4	209,963	207,472	215,46	201,015	196,359
5	211,959	206,141	215,815	201,246	198,007
\bar{x}	211,12	206,812	215,391	201,033	196,951
SD	0,97	0,6	0,31	0,13	0,65
CV (%)	0,46	0,29	0,14	0,06	0,33

Contoh perhitungan keseragaman kadar tablet ketokonazol

Persamaan kurva baku $Y = 2,446 \times 10^{-3} X + 0,074$

Obat ODA (Obat dagang A)

No	Bobot (gram)		Absorbansi	Kadar (mg/l)	Kadar (mg/ml)	Kadar per tablet (mg)	% Kadar dalam tablet
	Tablet	Sampel					
1	303.9	50.4	0.418	140.418	0.14042	211.67252	105.836259
2	303.5	50	0.416	139.601	0.1396	211.84448	105.9222386
3	303.5	50.4	0.416	139.601	0.1396	210.16317	105.0815859
4	301.8	50.9	0.421	141.645	0.14164	209.96263	104.9813146
5	302.5	50.1	0.418	140.418	0.14042	211.95905	105.9795253

$$Y = 2,446 \times 10^{-3} X + 0,074$$

$$\text{Konsentrasi} = \frac{\text{Absorbansi} - 0,07447619}{2,446428571 \times 10^{-3}}$$

$$= \frac{0,418 - 0,07447619}{2,446428571 \times 10^{-3}}$$

$$= 140,418 \text{ mg/L}$$

$$= 0,14042 \text{ mg/mL}$$

$$\text{Kadar per tablet} = \frac{\text{Konsentrasi} \times \text{Bobot tablet} \times \text{faktor pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}}{\text{Bobot sampel}}$$

$$= \frac{0,14042 \frac{\text{mg}}{\text{mL}} \times 303,9 \text{ mg} \times 50 \text{ mL} \times 5}{50,4 \text{ mg}}$$

$$= 211,67252 \text{ mg}$$

Lampiran 13. Hasil pemeriksaan % kadar terdissolusi

a. Produk bermerk dagang A (ODA)

Waktu (Menit)	Kadar obat terdissolusi (%)						\bar{x} (%) \pm SD
	Replikasi						
	1	2	3	4	5	6	
5	42,955	43,139	42,771	42,771	42,587	42,955	42,863 \pm 0,19
10	71,784	71,271	71,598	71,226	71,038	71,391	71,384 \pm 0,27
15	83,66	84,208	84,394	83,47	83,284	84,208	83,871 \pm 0,46
20	89,493	89,867	90,053	89,675	90,041	89,499	89,771 \pm 0,25
25	92,499	92,871	93,057	93,237	92,873	92,683	92,87 \pm 0,26
30	94,372	94,744	94,562	94,196	94,744	94,558	94,529 \pm 0,21

b. Produk bermerk dagang B (ODB)

Waktu (Menit)	Kadar obat terdissolusi (%)						\bar{x} (%) \pm SD
	Replikasi						
	1	2	3	4	5	6	
5	54,5431	54,9109	55,0949	55,2788	54,727	54,5431	54,849 \pm 0,3
10	84,0279	84,216	84,4019	84,5879	84,2139	84,0279	84,246 \pm 0,22
15	91,8904	92,0764	92,2624	91,8965	91,7085	92,0744	91,985 \pm 0,19
20	95,837	96,023	96,209	95,837	95,651	96,023	95,930 \pm 0,2
25	98,639	98,825	99,011	98,639	98,453	98,2732	98,640 \pm 0,26
30	100,141	100,511	100,329	100,141	100,139	100,321	100,264 \pm 0,15

c. Produk generik C (OGC)

Waktu (Menit)	Kadar obat terdissolusi (%)						\bar{x} (%) \pm SD
	Replikasi						
	1	2	3	4	5	6	
5	53,4394	53,6234	53,2555	53,4394	53,8073	53,0715	53,439 \pm 0,26
10	83,2799	83,4659	83,0939	83,2799	83,6519	83,2758	83,341 \pm 0,19
15	92,0662	92,2522	92,432	92,618	92,806	92,2501	92,404 \pm 0,27
20	96,2069	96,3929	96,5789	96,5809	96,399	96,209	96,395 \pm 0,17
25	99,011	99,197	99,383	99,383	99,197	98,8271	99,166 \pm 0,22
30	100,697	100,883	100,517	100,517	100,883	100,695	100,670 \pm 0,16

d. Produk generik D (OGD)

Waktu (Menit)	Kadar obat terdisolusi (%)						\bar{x} (%) \pm SD
	Replikasi						
	1	2	3	4	5	6	
5	50,3124	50,1285	50,4964	49,9445	50,3124	50,1285	50,220 \pm 0,19
10	81,7736	81,5876	81,9596	81,4017	81,7736	81,9555	81,742 \pm 0,22
15	92,7856	92,9675	93,1555	92,7815	93,3374	93,1555	93,031 \pm 0,22
20	96,583	96,769	96,9549	96,583	97,1409	96,9549	96,831 \pm 0,22
25	99,383	99,569	99,7549	99,5669	99,9409	99,7549	99,662 \pm 0,2
30	100,517	100,335	100,521	100,703	100,339	100,521	100,490 \pm 0,14

e. Produk generik E (OGE)

Waktu (Menit)	Kadar obat terdisolusi (%)						\bar{x} (%) \pm SD
	Replikasi						
	1	2	3	4	5	6	
5	34,861	31,73	33,022	34,493	32,102	32,47	33,11 \pm 1,29
10	64,127	62,81	65,395	65,043	62,993	63,55	63,99 \pm 1,06
15	76,956	75,29	76,051	75,679	76,576	75,48	76,01 \pm 0,65
20	83,901	82,6	82,971	83,519	83,345	82,41	83,12 \pm 0,57
25	87,104	85,99	87,278	86,364	85,626	85,06	86,24 \pm 0,86
30	90,633	90,25	91,555	91,361	90,065	90,43	90,72 \pm 0,61

Rata-rata kadar terdisolusi ketokonazol

Waktu	Kadar ketokonazol terdisolusi (%)				
	Obat ODA	Obat ODB	Obat OGC	Obat OGD	Obat OGE
5	42,86277	54,849635	53,43942	50,220438	33,11387
10	71,38433	84,245937	83,34122	81,741947	63,98545
15	83,87056	91,984769	92,40409	93,030511	76,00467
20	89,77134	95,929976	96,3946	96,830949	83,12423
25	92,87041	98,640049	99,16633	99,661606	86,23693
30	94,52895	100,26384	100,6988	100,48968	90,71591

Contoh perhitungan kadar terdisolusi ketokonazol

Obat generik E (OGE) Replikasi 1

Persamaan kurva baku $Y = 2,446 \times 10^{-3} X + 0,074$

Waktu (menit)	Absorbansi	Kadar ketokonazol terdisolusi				
		kadar mg/100 ml	kadar mg/900 ml	faktor koreksi	kadar terkoreksi	kadar terdisolusi (%)
5	0,264	7,74695866	69,72262792	0	69,722628	34,86131396
10	0,421	14,1644769	127,4802922	0,7746959	128,25499	64,12749402
15	0,489	16,944039	152,4963506	1,4164477	153,9128	76,95639913
20	0,526	18,4564477	166,1080294	1,6944039	167,80243	83,90121665
25	0,543	19,1513382	172,362044	1,8456448	174,20769	87,10384439
30	0,562	19,9279806	179,351825	1,9151338	181,26696	90,63347942

- Kadar mg/100mL diperoleh dari memasukkan serapan (absorbansi) yang diperoleh pada kurva baku $Y = 2,446 \times 10^{-3} X + 0,074$, y adalah serapan pada menit ke-5 adalah 0,264 sehingga diperoleh $x = 7,74695866$ mg/100mL
- Kadar mg/900mL (medium disolusi ketokonazol adalah 900 mL), didapat dari $7,74695866$ mg x 9, sehingga diperoleh $69,72262792$ mg/900mL.
- Pengambilan sampel tiap selang waktu sebanyak 10 mL diganti dengan medium disolusi (HCl 0,1N) yang baru dengan volume sama, karena tiap pengambilan terjadi pengurangan konsentrasi dalam medium disolusi. Agar konsentrasi medium dianggap tetap maka konsentrasi medium yang diambil tersebut dijadikan faktor koreksi menit ke-10 yang diperoleh dari $\left\{ \frac{10}{900} \times 69,72262792 \right\} = 0,7746959$.
- Kadar terkoreksi pada menit ke-10 diperoleh dari $127,4802922 + 0,7746959 = 128,25499$
- Kadar terdisolusi dalam persen diperoleh dari kadar terkoreksi dibagi dosis ketokonazol dalam tablet (200 mg) dikali 100% = $64,12749402$ %

Lampiran 14. Hasil perhitungan Q₃₀ (%)

Replikasi	Q ₃₀ (%)				
	Obat ODA	Obat ODB	Obat OGC	Obat OGD	Obat OGE
1	94,371	100,141	100,697	100,517	90,633
2	94,744	100,511	100,883	100,335	90,253
3	94,562	100,329	100,517	100,521	91,555
4	94,196	100,141	100,517	100,703	91,361
5	94,744	100,139	100,883	100,339	90,065
6	94,558	100,321	100,695	100,521	90,427
\bar{x}	94,528	100,264	100,699	100,489	90,716
SD	0,21	0,151	0,164	0,138	0,608

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Q30%
N		30
Normal Parameters ^a	Mean	9.7339471
	Std. Deviation	4.1172983
	Most Extreme Differences	
	Absolute	.352
	Positive	.195
	Negative	-.352
Kolmogorov-Smirnov Z		1.927
Asymp. Sig. (2-tailed)		.001

a. Test distribution is Normal.

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

	Q30%
Chi-Square	26.503
df	4
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Produk obat ketokonazol

Lampiran 15. Hasil perhitungan DE₃₀ (%)

Replikasi	DE ₃₀ (%)				
	Obat ODA	Obat ODB	Obat OGC	Obat OGD	Obat OGE
1	71,263	79,168	79,059	78,516	65,378
2	71,455	79,385	79,229	78,532	63,922
3	71,526	79,524	79,167	78,764	65,082
4	71,246	79,385	79,26	78,438	65,130
5	71,199	79,137	79,384	78,779	64,279
6	71,336	79,184	78,997	78,702	64,031
\bar{x}	71,337	79,297	79,183	78,622	64,637
SD	0,13	0,16	0,14	0,14	0,63

Contoh perhitungan DE₃₀ (%)**Obat generik E (OGE) Replikasi 1**

Waktu (menit)	Kadar terdisolusi	Perhitungan	AUC
5	34,861314	$1/2 \times 5 \times 34,861314$	87,15328
10	64,127494	$1/2 \times 5 \times (34,861314 + 64,127494) + 87,15328$	334,6253
15	76,9563991	$1/2 \times 5 \times (64,127494 + 76,9563991) + 334,6253$	687,335
20	83,9012166	$1/2 \times 5 \times (76,9563991 + 83,9012166) + 687,335$	1089,479
25	87,1038444	$1/2 \times 5 \times (83,9012166 + 87,1038444) + 1089,479$	1516,992
30	90,6334794	$1/2 \times 5 \times (87,1038444 + 90,6334794) + 1516,992$	1961,335

Harga DE₃₀ (%) dihitung :

$$\begin{aligned}
 DE_{30}(\%) &= \frac{AUC\ 30}{30 \times 100} \times 100\% \\
 &= \frac{1961,335}{3000} \times 100\% \\
 &= 65,37783
 \end{aligned}$$

NPar Tests**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		DE30
N		30
Normal Parameters ^a	Mean	7.4602281
	Std. Deviation	5.91192590
	Most Extreme Differences	
	Absolute	.342
	Positive	.209
	Negative	-.342
Kolmogorov-Smirnov Z		1.872
Asymp. Sig. (2-tailed)		.002

a. Test distribution is Normal.

Kruskal-Wallis Test**Test Statistics^{a,b}**

	DE ₃₀
Chi-Square	26.552
df	4
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Produk obat ketokonazol

Lampiran 16. Hasil perhitungan nilai F_2 dan F_1

Produk pembanding : Produk obat merk dagang ODA

Produk uji : 1. Produk obat merk dagang ODB

2. Produk obat generik OGC

3. Produk obat generik OGD

4. Produk obat generik OGE

Pemeriksaan	Obat ODB	Obat OGC	Obat OGD	Obat OGE
Nilai F_2	52,309	52,998	54,879	56,812
Nilai F_1	10,65	10,55	9,83	8,86

Contoh perhitungan nilai F_2 :

Produk pembanding obat merk dagang ODA (R)

Produk uji obat generik OGE (T)

Waktu (menit)	R	T	R-T	$(R-T)^2$
5	42,8628	33,1139	9,74891	95,0412
10	71,3843	63,9855	7,39888	54,7434
15	83,8706	76,0047	7,86589	61,8722
20	89,7713	83,1242	6,6471	44,184
25	92,8704	86,2369	6,63348	44,003
30	94,529	90,7159	3,81304	14,5393
			$\Sigma (RT)^2$	314,383

$$\begin{aligned}
F_2 &= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2}{n}}} \right] \\
&= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{314,383}{6}}} \right] \\
&= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + 52,39719}} \right] \\
&= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{53,39719}} \right] \\
&= 50 \log \left[\frac{100}{7,307338} \right] \\
&= 50 \log [13,684874] \\
&= 50 \cdot 1,13624 \\
&= 56,812
\end{aligned}$$

Contoh perhitungan nilai F_1 :

Produk pembanding obat merk dagang ODA (R)

Produk uji obat generik OGE (T)

Waktu (menit)	R	T	R-T
5	42,8628	33,1139	9,74891
10	71,3843	63,9855	7,39888
15	83,8706	76,0047	7,86589
20	89,7713	83,1242	6,6471
25	92,8704	86,2369	6,63348
30	94,529	90,7159	3,81304
	475,288		42,1073

$$F_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} \times 100$$

$$= \frac{42,1073}{475,288} \times 100$$

$$= 8,86$$

Lampiran 15. Foto alat

Dissolution tester tipe 2



Spektrofotometer UV Vis



Disintegration tester



Friabilator tester



Hardness tester



Neraca analitik