

**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET SALUT SELAPUT RIFAMPISIN
ANTARA TABLET INOVATOR DENGAN TABLET GENERIK
DAN BERMEREK YANG BEREDAR DI PASARAN**



Oleh :

**Bagas Adi Wicaksana
19133730A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET SALUT SELAPUT RIFAMPISIN
ANTARA TABLET INOVATOR DENGAN TABLET GENERIK
DAN BERMEREK YANG BEREDAR DI PASARAN**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S. Farm.)
Program Studi S1-Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Bagas Adi Wicaksana
19133730A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2017**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET SALUT SELAPUT RIFAMPISIN
ANTARA TABLET INOVATOR DENGAN TABLET GENERIK
DAN BERMEREK YANG BEREDAR DI PASARAN**

Oleh :

**Bagas Adi Wicaksana
19133730A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 7 Juni 2017

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi



Prof. Dr. ... SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing Utama,

Dewi Ekowati, S.Si., M.Sc., Apt.

Pembimbing pendamping,

Ilham Kuncahyo, S.Si., M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Siti Aisyah, S.Farm., M.Sc., Apt.
2. Sunarti, S.Farm., M.Sc., Apt.
3. Anita Nilawati, S.Farm., M.Farm., Apt.
4. Dewi Ekowati, S.Si., M.Sc., Apt.

PERNYATAAN

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

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

Surakarta, 7 Juni 2017



Bagas Adi Wicaksana

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah membimbing, melimpahkan rahmat, serta memberikan kemudahan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET SALUT SELAPUT RIFAMPISIN ANTARA TABLET INOVATOR DENGAN TABLET GENERIK DAN BERMEREK YANG BERDEDAR DI PASARAN”** sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Universitas Setia Budi.

Skripsi ini dapat digunakan sebagai landasan penelitian selanjutnya. Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, dan dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. Ir. Djoni Tarigan, MBA , selaku rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Ibu Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
3. Ibu Dewi Ekowati, M. Sc., Apt. selaku Pembimbing Utama yang memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi selama pelaksanaan dan penyusunan skripsi hingga terselesaikan skripsi ini.
4. Bapak Ilham Kuncahyo, M. Sc., Apt. selaku Pembimbing Pendamping yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan selama pelaksanaan dan penyusunan skripsi ini hingga terselesaikan skripsi ini.
5. Ibu Siti Aisiyah, M.Sc., Apt., Ibu Nuraini Harmastuti, M.Si., Ibu Sunarti, M.Sc., Apt., dan Ibu Anita Nilawati, M.Farm., Apt. sebagai tim penguji yang telah meluangkan waktu sehingga pengujian skripsi bisa terlaksana dengan baik.
6. Segenap Bapak dan Ibu dosen, serta staf karyawan Universitas Setia Budi Surakarta yang memberikan informasi dan bantuannya untuk membantu kelancaran penelitian skripsi ini.
7. Bapak Muchson Setiyadi, Ibu Maria Paula Diana Kurniasih dan mbakku Alitta Mariana Cahyani yang selalu mendoakan, memberikan bantuan, serta motivasi ketika penulis mengalami kesulitan dalam penulisan skripsi ini.

8. Keluarga besar Solo dan keluarga besar Boyolali yang telah mengirimkan doa setiap kali berkumpul sehingga penulis merasa diberkati oleh Tuhan untuk kelancaran penelitian skripsi ini.
9. Ibu Indah Wahyuni selaku pihak dari PT Indofarma yang telah memberikan bantuan bahan untuk skripsi ini.
10. Teman-temanku “Entut” Rosa Omega, Putri Faradila, Fransiska Natalia, Riaya Shally, Yulian Dyaswara, Rio Septiano, dan Devina yang telah memberikan warna di hidup penulis selama selama berkuliah di Universitas Setia Budi Surakarta.
11. Rekan kerja skripsi Rizky Amelia yang telah membantu penulis selama penelitian skripsi.
12. Epifania yang telah membantu penulis dalam membantu pencarian bahan skripsi.
13. Jelita, Via, dan Yoga yang telah membantu cara mengoperasikan alat dalam penelitian skripsi penulis.
14. Teman-teman Teori 1 2013/2014 dan FSTOA 2016/2017 yang memberikan suka dan duka selama kuliah di Universitas Setia Budi Surakarta.
15. Sahabat *Pokemon* Cattera Yudha Adipradana yang selalu menghibur penulis ketika kesulitan yang saat ini berjuang menyelesaikan kuliah *Double Degree* nya.
16. Serta berbagai pihak yang penulis tidak bisa sebutkan satu per satu atas bantuan dan saran-sarannya dalam penulisan skripsi ini.

Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak guna perbaikan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan khususnya di bidang Farmasi.

Surakarta, 7 Juni 2017



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
PERSEMBAHAN	ii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 5
A. Obat Generik dan Obat Bermerek	5
1. Pengertian obat generik	5
2. Pengertian obat bermerek	5
3. Obat generik lebih murah daripada obat bermerek	6
B. Bioavailabilitas dan Bioekivalensi	7
1. Pengertian bioavailabilitas	7
2. Pengertian bioekivalensi.....	7
3. Kegunaan data bioavailabilitas dan bioekivalensi.....	7
C. Ketersediaan Farmasetik	8
D. Tablet.....	9
1. Pengertian tablet.....	9
2. Pemeriksaan mutu fisik tablet	9
2.1 Keseragaman nuklir	9
2.2 Keseragaman bobot	10

2.3	Keseragaman kandungan.....	10
2.4	Kekerasan tablet	11
2.5	Kerapuhan atau friabilitas	11
2.6	Waktu hancur	12
E.	Disolusi.....	13
1.	Pengertian disolusi	13
2.	Pengertian laju disolusi	15
3.	Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif	16
4.	Jenis uji disolusi	17
5.	Kegunaan uji disolusi	19
6.	Klasifikasi zat aktif pada disolusi terbanding.....	19
7.	Karakteristik uji disolusi	20
7.1	Disolusi sangat cepat	20
7.2	Disolusi cepat	20
8.	Kriteria penerimaan hasil uji disolusi.....	20
9.	Metode pengungkapan hasil uji disolusi	21
10.	Pendekatan perbandingan profil disolusi	21
10.1	Pendekatan model independen	21
10.2	Pendekatan model dependen	22
F.	Monografi Bahan.....	23
1.	Sifat fisikokimia rifampisin	23
2.	Farmakologi rifampisin	23
G.	Landasan Teori	24
H.	Hipotesis	26
BAB III	METODE PENELITIAN	27
A.	Populasi dan Sampel.....	27
1.	Populasi	27
2.	Sampel	27
B.	Variabel Penelitian	27
1.	Identifikasi variable utama	27
2.	Klasifikasi variabel utama	27
3.	Definisi operasional variabel utama	28
C.	Alat dan Bahan	28
1.	Bahan.....	28
2.	Alat	28
D.	Jalannya Penelitian	28
1.	Pemilihan dan pengambilan sampel	28
2.	Uji mutu fisik tablet.....	29
2.1	Uji keseragaman bobot.....	29
2.2	Uji kekerasan.....	29
2.3	Uji waktu hancur	29
3.	Penetapan kandungan tablet Rifampisin	29
3.1	Pembuatan larutan induk.....	29
3.2	Penentuan panjang gelombang serapan maksimum.....	30
3.3	Penentuan <i>operating time</i>	30

3.4	Penentuan kurva baku	30
3.5	Penetapan kadar tablet rifampisin	30
3.6	Validasi metode	30
3.7	Uji disolusi	31
E.	Analisis Hasil	31
1.	Pendekatan teoritis	31
2.	Pendekatan statistik	31
F.	Skema Penelitian	32
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	33
A.	Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	33
1.	Keseragaman bobot	33
2.	Kekerasan	34
3.	Waktu hancur	35
B.	Preparasi Rifampisin	36
1.	Penetapan panjang gelombang serapan maksimum	36
2.	Penentuan <i>operating time</i>	37
3.	Penentuan kurva baku rifampisin	37
4.	Validasi metode	38
5.	Penetapan kadar tablet rifampisin	39
C.	Uji Disolusi	40
6.	Parameter Q_{45}	41
7.	Parameter <i>Dissolution Efficiency</i> (DE_{45})	43
8.	Parameter <i>similarity factor</i> (F_2) dan <i>difference factor</i> (F_1)	44
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	45
A.	Kesimpulan	45
B.	Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46
LAMPIRAN	49

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Fase-fase melarut dari tablet	8
2. Bagian proses disolusi hingga respon klinis suatu zat aktif dari sediaan tablet atau kapsul	13
3. Difusi layer model (teori film)	14
4. Disolusi obat dari matriks padat	15
5. Alat disolusi tipe keranjang.....	18
6. Alat disolusi tipe dayung.....	19
7. Struktur kimia rifampisin	23
8. Skema uji mutu fisik dan disolusi terbanding tablet rifampisin.....	32
9. Grafik linearitas seri pengenceran rifampisin	38
10. Grafik persen disolusi pelepasan rifampisin terhadap waktu	40

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet.....	10
2. Penerimaan hasil uji disolusi.....	20
3. Hasil uji mutu fisik tablet rifampisin	33
4. Hasil uji <i>Mann-Whitney</i> keseragaman bobot	34
5. Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> kekerasan tablet rifampisin.....	35
6. Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> waktu hancur tablet rifampisin	36
7. Hasil dari penetapan kadar	39
8. Nilai Q_{45} dan DE_{45} tablet rifampisin	42
9. Hasil uji <i>Post Hoc LSD</i> Q_{45} tablet rifampisin.....	42
10. Hasil uji <i>Mann-Whitney test</i> DE_{45} tablet rifampisin.....	43
11. F_1 dan F_2 tablet rifampisin	44

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot	50
2. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet	59
3. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet.....	62
4. Kurva baku rifampisin.....	65
5. Penentuan LOD dan LOQ.....	67
6. Hasil pemeriksaan penetapan kadar	68
7. Hasil kadar terdisolusi tablet rifampisin	70
8. Hasil perhitungan Q_{45}	73
9. Hasil perhitungan DE_{45} (%)	76
10. Hasil perhitungan F_1 dan F_2	84
11. Foto alat.....	86
12. Penentuan panjang gelombang maksimum dan <i>operating time</i>	87
13. Laporan analisis bahan baku rifampisin.....	88

INTISARI

WICAKSANA, B.A., 2017, UJI DISOLUSI TABLET SALUT SELAPUT RIFAMPISIN ANTARA TABLET INOVATOR DENGAN TABLET GENERIK DAN BERMEREK YANG BEREDAR DI PASARAN, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Rifampisin merupakan obat antibiotik dan efektif untuk pengobatan tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampisin golongan obat *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dengan permeabilitas tinggi namun sifat kelarutannya rendah. Obat ini tersedia dipasaran dalam sediaan generik dan bermerek, sehingga kemungkinan terjadi perbedaan formulasi dan metode fabrikasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mutu fisik dan profil disolusi rifampisin antara inovator dengan beberapa produk yang ada di pasaran.

Produk uji menggunakan lima produk tablet rifampisin 450 mg yang beredar di pasaran, yaitu 1 inovator A, 2 bermerek B dan C, dan 2 produk generik D dan E. Uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) kecepatan rotasi 50 rpm dalam 900 ml medium disolusi. Medium disolusi yang digunakan yaitu larutan HCl pH 1,2. Penentuan kadar disolusi menggunakan alat spektrofotometer *UV-Visible* pada panjang gelombang 470 nm.

Hasil penelitian untuk uji mutu fisik yaitu keseragaman bobot, kekerasan, dan waktu hancur bahwa semua produk tablet rifampisin memiliki perbedaan dan memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Hasil nilai Q45 bahwa inovator A, bermerek B, dan generik D memenuhi syarat diatas 75%. Produk bermerek B dan generik D menunjukkan bahwa nilai F_1 kurang dari 15% dan nilai F_2 diatas 50% sehingga profil disolusinya mirip dengan inovator A.

Kata Kunci : Rifampisin, inovator, merek, generik, mutu fisik, disolusi

ABSTRACT

WICAKSANA, B.A., 2017, COMPARATIVE DISSOLUTION TEST RIFAMPICIN FILM COATED TABLET BETWEEN INNOVATOR TABLET WITH GENERICS AND BRANDS TABLET ARE SPREAD IN THE MARKET, THESIS, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Rifampicin is an antibiotic drug and effective for the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Rifampicin included biopharmaceutical Classification System (BCS) class II with high permeability but a low solubility properties. It is available commercially in the preparation of generic and innovator, and therefore caused the different formulations and method of fabrication. This study aims to determine the physical quality and rifampicin dissolution profile between innovator with several brands are spread in the market.

Test products using five products rifampicin 450 mg tablets in the market, that one innovator product A, two brand products B and C, and two generic products D and E. Dissolution testing using dissolution apparatus type 2 (paddle) rotation speed of 50 rpm in 900 ml of the dissolution medium. Dissolution medium is used HCl solution pH 1.2. The dissolution assay using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 470 nm.

The Result of research for physical qualities were uniformity of weight, hardness, and disintegrate time showed that all of rifampicin tablet products had difference and fulfilled of established requirements. The result of Q_{45} value showed that generic A, brand B, and generic D qualified more than 75%. Brand B and generic D products showed that F_1 value less than 15% and F_2 value more than 50% so dissolution profiles were similar with innovator A.

Keywords : Rifampicin, innovator, brand, generic, physical quality, dissolution

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obat pada dasarnya merupakan bahan yang hanya dengan takaran tertentu dan dengan penggunaan yang tepat dapat dimanfaatkan untuk mendiagnosa, mencegah penyakit, menyembuhkan atau memelihara kesehatan. Seiring dengan perkembangan dunia kesehatan berbagai obat baru telah ditemukan dan perkembangan obat tersebut juga semakin banyak. Oleh karena itu sebelum menggunakan obat, harus diketahui sifat dan cara pemakaian obat agar penggunaannya tepat dan aman (Depkes RI 2007)

Saat ini jenis obat yang beredar di pasaran terbagi dua, yaitu obat inovator atau paten dan obat generik. Obat inovator merupakan obat yang ditemukan berdasarkan penelitian dan memiliki masa paten dalam jangka waktu tertentu. Perusahaan farmasi yang memproduksi obat inovator harus mengeluarkan biaya besar untuk penelitian dan pengembangan obat, keamanan, pemasaran, dan transportasi, sehingga harga obat inovator lebih mahal dari obat generik. Obat generik terbagi dua, yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Obat generik berlogo merupakan obat generik yang dijual menggunakan nama generik sebagai nama dagangnya dengan tambahan logo perusahaan produsennya, sedangkan obat generik bermerek menggunakan nama sesuai keinginan produsennya (Raini 2010).

Obat dengan harga tinggi tidak selalu menunjukkan kualitas yang lebih baik. Kenyataannya obat-obatan dengan isi sama antar merek obat bisa berbeda harga hingga tiga kali lipat bahkan lebih. Penelitian menyebutkan bahwa jumlah ketersediaan obat generik di beberapa fasilitas pemerintah maupun swasta, serta persentase peresepan obat generik masih dibawah standar yang sudah ditentukan (Zuhri 2012). Minat pembelian masyarakat Indonesia untuk obat generik masih tergolong rendah sehingga dapat disimpulkan bahwa obat generik masih kurang digunakan dalam pengobatan (Handayani 2006). Meskipun pemerintah sudah mencanangkan berbagai progam untuk penggunaan obat generik agar menurunkan

biaya pengobatan, tetap saja obat generik masih kurang dimanfaatkan oleh masyarakat (Shrank 2009).

Mutu obat generik sebenarnya tidak perlu diragukan mengingat bahwa setiap obat juga mendapatkan perlakuan yang sama dalam hal evaluasi terhadap pemenuhan kriteria khasiat, keamanan dan mutu. Obat generik dapat meringankan beban masyarakat karena harganya yang relatif murah sehingga membantu meningkatkan pelayanan kesehatan masyarakat menengah kebawah. Dua hal tersebut menimbulkan dilema dalam masyarakat. Pada satu sisi masyarakat memerlukan pelayanan kesehatan yang terjangkau secara ekonomi, disisi lain masyarakat kurang percaya akan mutu obat generik (Adriarini 2006).

Dua produk obat yang mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen apabila jumlah dan kecepatan obat aktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan (Shargel & Yu 2005). Obat yang memiliki kandungan zat aktif yang sama bisa saja memiliki ketersediaan hayati yang berbeda bila formula dan bentuk sediaannya berbeda, yang akan berpengaruh pada efikasi/kemanjuran suatu obat. Studi biofarmasetik diperoleh fakta bahwa metoda formulasi dan pabrikasi sangat mempengaruhi ketersediaan hayati suatu obat (Abdou 1989).

Perbedaan formula dan metode pembuatan suatu sediaan obat menyebabkan industri produk obat generik harus dapat dibuktikan bahwa obat generik tersebut mempunyai manfaat dan keamanan yang sama dengan inovatornya. Dari pernyataan tersebut dilakukan uji bioekivalensi (BE) melalui disolusi terbanding terhadap obat beredar yang akan dibandingkan tersebut. Bioavailabilitas (BA) dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro* yang dilakukan dalam lingkungan yang seperti *in vivo* (uji disolusi) dalam berbagai pH yang mempresentatiskan suasana lambung dan usus halus. 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 sediaannya. Uji disolusi bertujuan untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi penting sebagai petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat, kontrol

kualitas selama proses produksi, memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar *batch*, dan regulasi pemasaran produk obat (Allen *et al.*, 2005).

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_1 dan F_2 antara produk uji dengan produk pembanding. Badan Pengawasan Obat dan Makanan mewajibkan 47 jenis obat wajib dilakukan uji bioavailabilitas/bioekivalensi untuk memberikan jaminan kepada masyarakat bahwa produk obat tersebut memenuhi standar efikasi, keamanan dan mutu yang dibutuhkan. Salah satu obat yang diwajibkan untuk diselidiki bioekivalensinya adalah Rifampisin (BPOM RI 2004).

Rifampisin merupakan antibiotika yang sering digunakan pada pengobatan tuberkulosis, lepra, serta beberapa jenis virus. Rifampisin juga dapat menghambat pengambilan dan ekskresi bilirubin sehingga dapat menyebabkan luka kholestatik (Suryawati 1995). Rifampisin berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) termasuk dalam kelas II yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Hickey 2016).

Rifampisin digunakan untuk pengobatan pertama pada penderita tuberkulosis oleh penduduk Indonesia. Penderita tuberkulosis Indonesia bertambah dengan seperempat juta kasus baru per tahunnya dan sekitar 140.000 kematian terjadi setiap tahunnya di sebabkan oleh tuberkulosis. Bahkan, Indonesia adalah negara ketiga terbesar dengan masalah tuberkulosis di dunia. Penderita tuberkulosis di Indonesia rata-rata masyarakat kelas menengah kebawah sehingga kebanyakan tidak sanggup membeli obat karena harganya yang mahal. Beberapa orang belum menyadari bahwa obat generik untuk tuberkulosis harganya lebih murah bahkan bisa didapat secara gratis di puskesmas dan khasiatnya tidak jauh berbeda dengan obat bermerek dipasaran (Kuncoro 2015).

Pabrik farmasi yang memproduksi tablet rifampisin sehingga di pasaran dapat ditemui berbagai merek dagang rifampisin dengan kemasan dan harga yang bervariasi. Perbedaan bahan tambahan (bahan pengisi, penghancur, pengikat) dan proses produksi dapat menyebabkan perbedaan kualitas tablet rifampisin yang

dihasilkan, salah satunya adalah profil disolusi. Hasil yang didapatkan nantinya, diharapkan dapat memberikan masukan pada masyarakat tentang mutu dari obat, membuka dan meningkatkan kesadaran serta pemahaman masyarakat tentang obat yang beredar dipasaran, baik obat generik atau pun obat paten, sehingga masyarakat memiliki pertimbangan yang baik dalam memilih obat yang bermutu dan berkualitas (Shargel & Yu 2005).

B. Perumusan Masalah

Pertama, bagaimana mutu fisik dan profil disolusi terbanding tablet salut selaput rifampisin inovator, generik, dan merek dagang?

Kedua, bagaimana perbandingan profil disolusi antara tablet salut selaput rifampisin inovator dengan tablet rifampisin generik dan bermerek dagang ?

C. Tujuan Penelitian

Pertama, mengetahui mutu fisik dan profil disolusi terbanding tablet salut selaput rifampisin generik dan tablet salut selaput rifampisin merek dagang.

Kedua, membandingkan profil disolusi tablet salut selaput rifampisin antara tablet inovator dengan tablet generik dan tablet bermerek dagang.

D. Manfaat Penelitian

Diharapkan dapat memberikan informasi pada masyarakat tentang mutu dari obat, membuka dan meningkatkan kesadaran serta pemahaman masyarakat tentang obat yang beredar dipasaran, baik obat generik atau pun obat paten, sehingga masyarakat memiliki pertimbangan yang baik dalam memilih obat yang bermutu dan berkualitas. Serta membantu meningkatkan pelayanan kesehatan masyarakat menengah kebawah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Obat Generik dan Obat Bermerek

1. Pengertian obat generik

Obat Generik (*unbranded drug*) adalah obat dengan nama generik, nama resmi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia dan INN (*International Non-proprietary Names*) dari WHO (*World Health Organization*) untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Nama generik ini ditempatkan sebagai judul dari monografi sediaan obat yang mengandung nama generik tersebut sebagai zat tunggal (Permenkes 2010).

Obat generik berlogo yaitu obat yang di program oleh pemerintah dengan nama generik yang dibuat secara CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik). Obat Generik Berlogo (OGB) mudah dikenali dari logo lingkaran hijau bergaris-garis putih dengan tulisan “Generik” di bagian tengah lingkaran. Logo tersebut menunjukkan bahwa OGB telah lulus uji kualitas, khasiat dan keamanan. Garis-garis putih menunjukkan OGB dapat digunakan oleh berbagai lapisan masyarakat (Widodo 2004).

2. Pengertian obat bermerek

Obat bermerek adalah obat yang diproduksi oleh perusahaan farmasi yang telah memilih untuk mematenkan rumus obat dan mendaftarkan nama merek. Nama lain dari obat bermerek yaitu obat paten. Menurut Undang-Undang No. 14 Tahun 2001 tentang Paten, masa berlaku paten di Indonesia adalah 20 tahun. Selama 20 tahun perusahaan farmasi tersebut memiliki hak eksklusif di Indonesia untuk memproduksi obat yang dimaksud, dan perusahaan lain tidak diperkenankan untuk memproduksi dan memasarkan obat serupa. Obat paten kemudian disebut sebagai obat generik setelah masa patennya habis. Sebenarnya tidak ada perbedaan zat aktif pada kedua jenis obat generik ini. Perbedaan hanya terletak pada logo dan merek yang terdapat pada kemasan obat. Obat generik berlogo adalah obat yang umumnya disebut obat generik saja sedangkan obat

generik bermerek biasanya mencantumkan perusahaan farmasi yang memproduksinya (Permenkes 2010).

3. Obat generik lebih murah daripada obat bermerek

Produksi obat generik merupakan salah satu upaya penyediaan obat yang bermutu dengan harga yang terjangkau oleh seluruh lapisan masyarakat. Obat generik umumnya memiliki harga yang lebih murah, beberapa faktor yang menyebabkan hal tersebut adalah :

3.1 Dalam harga obat nama dagang, terdapat komponen biaya promosi yang cukup tinggi mencapai sekitar 50% dari HET (Harga Eceran Tertinggi) baik melalui iklan untuk obat bebas/obat bebas terbatas dan melalui detailer untuk obat keras, sedangkan obat generik tidak dipromosikan secara khusus.

3.2 Harga obat dengan nama dagang biasanya ditetapkan berdasarkan mekanisme pasar dengan memperhitungkan harga kompetitor, sedangkan harga obat generik lebih didasarkan pada biaya kalkulasi nyata.

3.3 Harga obat dengan nama dagang biasanya mengikuti harga inovator dari obat yang sama, sedang obat generik di Indonesia ditetapkan oleh pemerintah melalui Kementerian Kesehatan.

Harga obat generik dikendalikan oleh pemerintah untuk menjamin akses masyarakat terhadap obat. Sejak tahun 1985 pemerintah menetapkan penggunaan obat generik pada fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah (Depkes RI 2004). Harga obat generik bisa ditekan karena obat generik hanya berisi zat yang dikandungnya dan dijual dalam kemasan dengan jumlah besar, sehingga tidak diperlukan biaya iklan dalam pemasarannya. Proporsi biaya iklan obat dapat mencapai 20-30%, sehingga biaya iklan obat akan mempengaruhi harga obat secara signifikan. Obat merupakan komponen terbesar dalam pelayanan kesehatan, peningkatan pemanfaatan obat generik akan memperluas akses terhadap pelayanan kesehatan terutama dan ditujukan untuk memenuhi kebutuhan masyarakat kelas menengah kebawah (Pujiastuti 2006).

B. Bioavailabilitas dan Bioekivalensi

1. Pengertian bioavailabilitas

Bioavailabilitas merupakan suatu pengukuran laju atau jumlah obat yang aktif terapeutik yang mencapai sirkulasi umum. Bioavailabilitas ini dilakukan baik terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui maupun terhadap obat dengan efek terapeutik yang belum disetujui FDA untuk dipasarkan. FDA akan menyetujui obat yang beredar dipasaran jika produk obat tersebut aman dan efektif sesuai dengan label indikasi penggunaan. Tidak hanya itu saja produk obat juga harus memenuhi seluruh standar yang digunakan dalam identitas, kekuatan kualitas, dan kemurnian. Standar yang digunakan tersebut akan terpenuhi dengan diyakinkannya dengan persetujuan FDA untuk menghendaki studi bioavailabilitas dan bila perlu persyaratan bioekivalensi untuk semua produk (Shargel & Yu 2005).

Bioavailabilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efektifitas suatu sediaan farmasi. Kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang dapat mempengaruhi bioavailabilitas. Bioavailabilitas suatu produk obat dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro* dilihat dari laju pelarutan obat (Shargel & Yu 2005).

2. Pengertian bioekivalensi

Bioekivalensi yaitu kesetaraan pola kerja (kadar dan reabsorpsi) dari dua obat yang berisi zat aktif yang sama. Hal ini sangat penting untuk sediaan obat yang luas terapinya sempit, yang aktivitasnya tergantung dari kadar plasma yang tetap (Tan & Rahardja 2008).

Dua obat dengan zat berkhasiat yang identik adalah bioekivalen. Artinya berefek sama dan dapat saling menggantikan apabila dalam bioavailabilitas tidak berbeda atau hanya berbeda dalam batas-batas yang sempit. Ini berarti bahwa sebagian besar kurva-kurva konsentrasi-waktu harus dapat saling menutupi, AUC, t_{maks} , dan C_p maks harus sama (Schmitz *et al.*, 2003).

3. Kegunaan data bioavailabilitas dan bioekivalensi

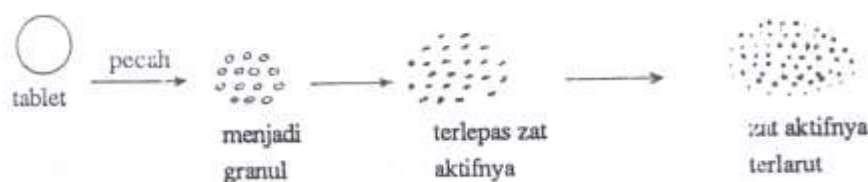
Data bioavailabilitas dan bioekivalensi akan digunakan untuk menentukan prediksi efikasi klinik suatu obat. Estimasi bioavailabilitas dapat memberikan

gambaran ketepatan suatu obat dalam mencapai fungsi terapetiknya (Ariefiani 2006). Studi ini berguna dalam kaitannya dengan pengaruh farmakokinetik obat yang meliputi jumlah atau proporsi obat yang diabsorpsi dari suatu formulasi, menentukan laju obat atau kecepatan obat tersebut diabsorpsi, menentukan lama beradanya obat dalam jaringan biologis, dan hubungan toksisitas dan keefektifan obat dalam darah (Ansel 2008). Obat-obatan dengan kecil dalam air pelarutannya sering kali adalah tahap yang paling lambat sehingga menyebabkan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas. Bioekivalensi berguna dalam membandingkan bioavailabilitas dari suatu obat dari berbagai produk obat yang beredar dipasaran (Shargel & Yu 2005).

C. Ketersediaan Farmasetik

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

Penelitian mengenai ketersediaan farmasetik atau *pharmaceutical availability* telah dilakukan dengan tablet sebagai bentuk sediaan yang paling umum. Tablet ditelan dari mulut menuju ke lambung. Sampai di lambung tablet akan dipecah menjadi granul kecil, yang terdiri dari zat aktif tercampur zat-zat pembantu (pengisi, pelicin, penghancur, pengikat). Granul-granul pecah akan membebaskan zat aktif. Apabila daya larutnya cukup besar, zat aktif tersebut akan melarut dalam cairan lambung/usus, tergantung dimana obat pada saat itu berada. Setelah melarut, obat tersedia dan proses resorpsi oleh usus dapat dimulai. Peristiwa inilah yang disebut *pharmaceutical availability* (Anief 1993).



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

Farmakope kini memuat syarat-syarat standar untuk memeriksa tablet, tidak hanya mengenai kadar zat aktifnya dan kesamaan kadar, melainkan juga mengenai kecepatan pecahnya (dalam cairan lambung buatan) dan kecepatan larutnya dalam cairan usus buatan (Tan & Rahardja 2007).

D. Tablet

1. Pengertian tablet

Tablet adalah bentuk sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, tablet dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Tablet cetak dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan tergantung pada desain cetakan (Ditjen POM 1995). Komposisi utama dari tablet adalah zat berkhasiat yang terkandung di dalamnya, sedangkan bahan tambahan yang sering digunakan dalam pembuatan tablet yaitu bahan pengisi, bahan penghancur, bahan penyalut, bahan pengikat, bahan pemberi rasa dan bahan tambahan lainnya (Ansel 1989).

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. Tablet dapat berbeda-beda ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancur, dan aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Umumnya tablet digunakan pada pemberian obat secara oral (Ansel 1989).

2. Pemeriksaan mutu fisik tablet

2.1 Keseragaman ukuran. Tablet yang baik memiliki ketebalan dan diameter yang sesuai dengan persyaratan di Farmakope. Keseragaman ukuran tablet dapat ditetapkan menggunakan 5 atau 10 tablet (Banker & Anderson 1994). Diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ kali tebalnya tablet. (Depkes RI 1979).

Ketebalan tablet adalah salah satu variabel dimensi yang berhubungan dengan proses. Ketebalan tablet akan tetap dari batch ke batch lain, ataupun satu

batch hanya bila granulasi tablet atau pencampuran bubuk cukup konsisten ukuran partikelnya serta ukuran distribusinya, bila peralatan puch mempunyai panjang yang konsisten dan bila penekanan tablet bersih dan bekerja dalam keadaan baik (Banker & Anderson 1994)

2.2 Keseragaman bobot. Menimbang 20 tablet dan dihitung bobot rata-ratanya. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom “A” dan tidak boleh ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga dalam kolom “B”. Dapat diulang dengan 10 tablet dan tidak boleh ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom “A” maupun kolom “B”. 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

Beberapa permasalahan dalam 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%

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

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

2.4 Kekerasan tablet. Kekerasan diartikan sebagai kekuatan untuk menghancurkan tablet. Kekerasan tablet ditentukan oleh besarnya tenaga yang diperlukan untuk memecah tablet. Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu agar dapat bertahan terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengangkutan. Tablet juga harus dapat bertahan terhadap perlakuan berlebihan oleh konsumen. Alat yang digunakan untuk pengukuran kekerasan tablet adalah *Hardness Tester* atau dengan tiga jari tangan (Lachman *et al.*, 1994).

Ketahanan dari tablet terhadap guncangan pada waktu pengangkutan, pengemasan dan peredaran bergantung pada kekerasan tablet. Kekerasan dinyatakan dalam satuan kg dari tenaga yang dibutuhkan untuk memecahkan tablet. Kekerasan yang umum untuk tablet adalah 4 – 8 kg. Tablet hisap dan tablet *sustained release* kekerasannya 10 – 20 kg (Sulaiman 2007).

2.5 Kerapuhan atau friabilitas. *Friability* adalah persen bobot yang hilang setelah tablet diguncang. Penentuan kerapuhan atau kerapuhan tablet dilakukan terutama pada waktu tablet akan dilapis (*coating*). Alat yang digunakan disebut *Friability Tester*. Kerapuhan ditandai sebagai massa seluruh partikel yang berjatuh dari tablet melalui beban pengujian mekanis. Kerapuhan diberikan dalam persen yang ditarik dari massa tablet sebelum pengujian (Voigt 1994).

Kerapuhan dapat dipengaruhi oleh kandungan air dari granul dan produk akhir. Seringkali kandungan air (kelembapan) rendah tetapi masih dalam batasan yang dapat diterima dapat berfungsi sebagai pengikat. Granul yang sangat kering dan hanya mengandung sedikit sekali persentase kelembapan, sering menghasilkan lebih banyak tablet renyah daripada granul yang kadar kelembapannya 2 sampai 4%. Karena itulah sangat sukar membuat tablet yang mengandung sejumlah zat yang dapat dihidrolisis tetap stabil secara kimia (Lachman *et al.*, 1994).

$$\text{Kerapuhan} = \frac{(\text{bobot sebelum uji} - \text{bobot sesudah uji})}{\text{bobot sebelum uji}} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

2.6 Waktu hancur. Alat untuk menguji waktu hancur adalah *Desintegration Tester*. Cara pengujian waktu hancur dengan memasukkan 5 tablet (menurut FI ed. III) atau 6 tablet (menurut FI ed. IV) ke dalam keranjang, turun-naikkan keranjang secara teratur 30 kali tiap menit. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kasa, kecuali fragmen berasal dari zat penyalut. 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 (Sulaiman 2007).

Apabila tablet tidak memenuhi syarat ini, ulangi pengujian menggunakan tablet satu persatu, kemudian ulangi menggunakan 5 tablet dengan cakram penuntun. Pengujian tersebut tablet harus memenuhi syarat diatas (Sulaiman 2007). Waktu hancur tablet salut enterik pengujian waktu hancur menggunakan alat dan menurut cara tersebut di atas, air diganti dengan lebih kurang 250 ml asam klorida (HCl) 0.06 N. Pengerjaan dilakukan selama 3 jam, tablet tidak larut kecuali zat penyalut. Angkat keranjang, cuci segera tablet dengan air. Ganti larutan asam dengan larutan dapar pH 6,8 atur suhu antara 36°C dan 38°C, celupkan keranjang ke dalam larutan tersebut. Lanjutkan pengujian selama 60 menit. Akhir pengujian tidak terdapat bagian tablet di atas kasa kecuali fragmen zat penyalut. Apabila tidak memenuhi syarat ini, ulangi pengujian menggunakan 5 tablet dengan cakram penuntun. Pengujian ini diharapkan tablet harus memenuhi syarat diatas (Lachman *et al.*, 2008).

Waktu hancur penting dilakukan jika tablet diberikan melalui mulut, kecuali tablet yang harus dikunyah sebelum ditelan dan beberapa jenis tablet lepas-lambat dan lepas-tunda. Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet bukal tidak lebih dari 4 jam (Sulaiman 2007).

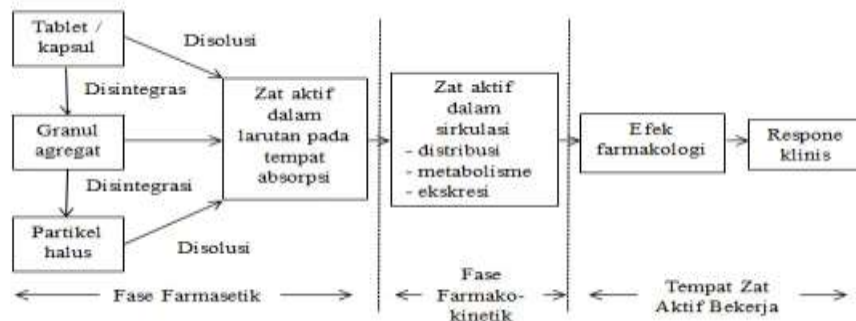
Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur dari tablet adalah sifat kimia dan fisis dari granulat, kekerasan dan porositasnya. Tablet biasanya diformulasi dengan bahan pengembang atau bahan penghancur yang

menyebabkan tablet hancur di dalam air atau cairan lambung. Hancurnya tablet tidak berarti sempurna larutnya bahan obat dalam tablet. Kebanyakan bahan pelicin bersifat hidrofob, bahan pelicin yang berlebihan akan memperlambat waktu hancur. Tablet dengan rongga-rongga yang besar akan mudah dimasuki air sehingga hancur lebih cepat dari pada tablet yang keras dengan rongga-rongga yang kecil (Nugrahaniet *al.*, 2005).

E. Disolusi

1. Pengertian disolusi

Disolusi obat adalah suatu proses pelarutan senyawa aktif dari bentuk sediaan padat ke dalam media pelarut. Pelarut suatu zat aktif sangat penting artinya bagi ketersediaan suatu obat sangat tergantung dari kemampuan zat tersebut melarut ke dalam media pelarut sebelum diserap ke dalam tubuh. Sediaan obat yang harus diuji disolusinya adalah bentuk padat atau semi padat, seperti kapsul, tablet atau salep (Anonim 2008)



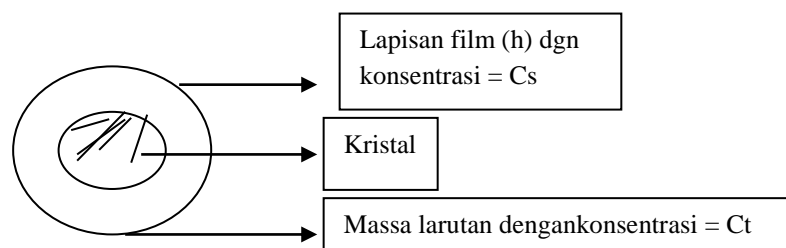
Gambar 2. Bagian proses disolusi hingga respon klinis suatu zat aktif dari sediaan tablet atau kapsul (Siregar & Wikarsa 2010)

Mula-mula obat tersebut harus larutan dalam cairan pada tempat absorpsi. Suatu obat yang diberikan secara oral dalam bentuk tablet atau kapsul tidak dapat diabsorpsi sampai partikel-partikel obat larut dalam cairan pada suatu tempat dalam saluran lambung-usus. Dimana kelarutan suatu obat tergantung dari apakah medium asam atau medium basa, obat tersebut akan dilarutkan berturut-turut dalam lambung dan dalam usus halus. Proses melarutnya suatu obat disebut disolusi (Ansel 1985)

Suatu tablet atau sediaan obat lainnya dimasukkan dalam saluran cerna, obat tersebut mulai masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya. Apabila tablet tersebut tidak dilapisi polimer, matriks padat juga mengalami disintegrasi menjadi granul-granul, dan granul-granul ini mengalami pemecahan menjadi partikel-partikel halus. Disintegrasi, deagregasi dan disolusi bisa berlangsung secara serentak dengan melepasnya suatu obat dari bentuk dimana obat tersebut diberikan (Martin 1993).

Mekanisme disolusi, tidak dipengaruhi oleh kekuatan kimia atau reaktivitas partikel-partikel padat terlarut ke dalam zat cair, dengan mengalami dua langkah berturut-turut. Larutan dari zat padat pada permukaan membentuk lapisan tebal yang tetap atau film disekitar partikel

Langkah pertama,. larutan berlangsung sangat singkat. Langkah kedua, difusi lebih lambat dan karena itu adalah langkah terakhir. Mekanisme disolusi dapat digambarkan sebagai berikut :



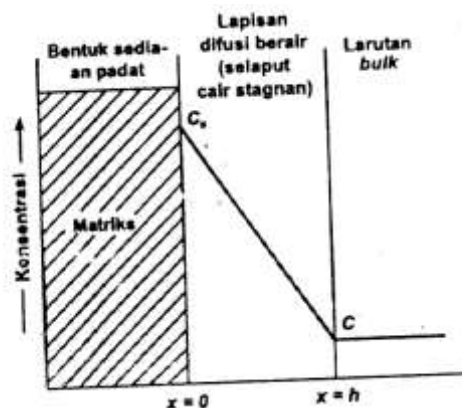
Gambar 3. Difusi layer model (teori film)

Suatu partikel obat mengalami disolusi, molekul-molekul obat pada permukaan mula-mula masuk ke dalam larutan menciptakan suatu lapisan jenuh obat-larutan yang membungkus permukaan partikel obat padat. Lapisan larutan ini dikenal sebagai lapisan difusi. Pada lapisan difusi, molekul-molekul obat keluar melewati cairan yang melarut dan berhubungan dengan membran biologis serta absorpsi terjadi. Jika molekul-molekul obat terus meninggalkan larutan difusi, molekul-molekul tersebut diganti dengan obat yang dilarutkan dari permukaan partikel obat dan proses absorpsi tersebut berlanjut (Martin 1993).

Apabila proses disolusi untuk suatu partikel obat tertentu adalah cepat, atau jika obat diberikan sebagai suatu larutan dan tetap ada dalam tubuh seperti

itu, laju obat yang terabsorpsi terutama akan tergantung pada kesanggupannya menembus pembatas membran. Jika laju disolusi untuk suatu partikel obat lambat, misalnya mungkin karena karakteristik zat obat atau bentuk dosis yang diberikan, proses disolusinya sendiri akan merupakan tahap yang menentukan laju dalam proses absorpsi. Perlahan-lahan obat yang larut 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 ora, karena batasan waktu alamiah bahwa obat bisa tinggal dalam lambung atau saluran usus halus (Martin 1993).

Pemikiran awal dilakukannya uji hancurnya tablet didasarkan pada kenyataan bahwa tablet itu pecah menjadi lebih luas dan akan berhubungan dengan tersedianya obat di dalam cairan tubuh. Sebenarnya uji hancur hanya waktu yang diperlukan tablet untuk hancur di bawah kondisi yang ditetapkan dan lewatnya partikel melalui saringan. Uji ini tidak memberi jaminan bahwa partikel-partikel tersebut akan melepas bahan obat dalam larutan dengan kecepatan yang seharusnya. Itulah sebabnya uji disolusi dan ketentuan uji dikembangkan bagi hampir seluruh produk tablet (Martin 1993).



Gambar 4. Disolusi obat dari matriks padat (Matrin *et al.* 2006)

2. Pengertian laju disolusi

Laju disolusi suatu obat adalah kecepatan perubahan dari bentuk padat menjadi terlarut dalam medianya setiap waktu tertentu. Disolusi menggambarkan kecepatan obat larut dalam media disolusi. Laju disolusi ini berlaku untuk obat-obat yang diberikan secara oral dalam bentuk padat seperti tablet, kapsul atau suspensi (Banakar 1992).

Laju disolusi dari senyawa kimia umumnya ditentukan dengan dua metode permukaan konstan yang memberikan laju disolusi intrinsik dari zat tersebut. Metode permukaan konstan menggunakan suatu lempeng yang dikompresi dengan luas yang diketahui. Metode ini mengeliminasi luas permukaan dan muatan listrik permukaan sebagai variabel disolusi. Laju disolusi yang diperoleh dengan metoda ini dinamakan laju disolusi intrinsik, dan merupakan karakteristik dari masing-masing senyawa padat dan suatu pelarut yang diketahui pada kondisi eksperimen yang tetap. Harga tersebut umumnya dinyatakan sebagai miligram yang dilarutkan per menit sentimeter persegi (Siregar & Wikarsa 2010).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi antara lain faktor formulasi, eksipien, pengisi, desintegran, zat penggranulasi, pengikat, efek salut tablet, efek gaya kempa, efek faktor pemrosesan, kelarutan ukuran partikel, poliformulasi, efek fisikokimia, pembentukan garam keadaan kristal, dan lain-lain (Siregar & Wikarsa 2010).

Tahun 1987, Noyes dan Whitney mengajukan batasan-batasan kuantitatif laju disolusi dengan persamaan sebagai berikut

$$\frac{dc}{dt} = KS (C_s - C) \dots \dots \dots (3)$$

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 medium disolusi pada waktu t (Ansel 1989)

3. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif

Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi zat aktif antara lain suhu, viskositas, pH pelarut, pengadukan, ukuran partikel, polimorfisme, dan sifat permukaan zat (Martin 1993).

Suhu dapat mempengaruhi disolusi suatu zat. Tingginya suhu umumnya memperbesar kelarutan suatu zat yang bersifat endotermik serta memperbesar harga koefisien difusi zat (Martin 1993).

Turunnya viskositas pelarut akan memperbesar kecepatan disolusi suatu zat sesuai dengan persamaan Einstein. Tingginya suhu jugamenurunkan viskositas dan memperbesar kecepatan disolusi (Astuti 2008).

pH pelarut sangat berpengaruh terhadap kelarutan zat-zat yang bersifat asam atau basa lemah. Asam lemah jika pH besar maka kelarutan zat akan meningkat. Dengan demikian, kecepatan disolusi zat juga meningkat. Basa lemah jika pH kecil maka kelarutan zat akan meningkat. Dengan demikian, kecepatan disolusi juga meningkat (Astuti 2008).

Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi tebal lapisan difusi. jika pengadukan berlangsung cepat, maka tebal lapisan difusi akan cepat berkurang (Martin 1993). Ukuran partikel akan mempengaruhi disolusi suatu obat. Partikel zat berukuran kecil maka luas permukaan efektif menjadi besar sehingga kecepatan disolusi meningkat dan sebaliknya (Astuti 2008).

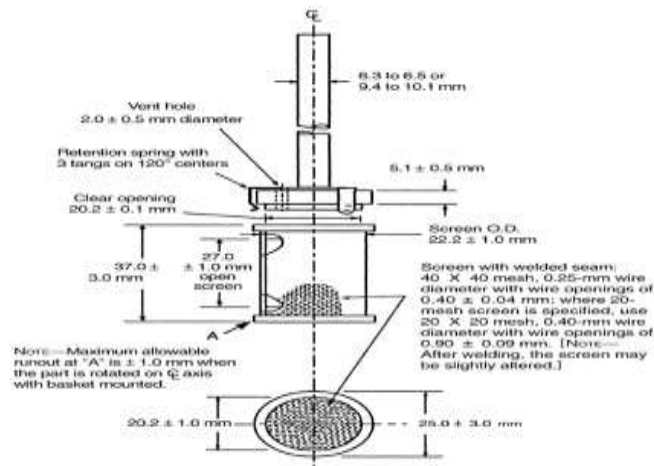
Kelarutan suatu zat dipengaruhi pula oleh adanya polimorfisme. Struktur internal zat yang berlainan dapat memberikan tingkat kelarutan yang berbeda juga. Kristal umumnya lebih mudah larut daripada bentuk stabilnya, sehingga kecepatan disolusinya besar (Martin 1993). Umumnya zat-zat yang digunakan sebagai bahan obat bersifat hidrofob. Dengan adanya surfaktan di dalam pelarut, tegangan permukaanantar partikel zat dengan pelarut akan menurun sehingga zat mudah terbasahi dan kecepatan disolusinya bertambah (Astuti 2008).

4. Jenis uji disolusi

Macam-macam jenis uji disolusi menurut FI IV ada dua yaitu jenis metode keranjang (*basket*) dan metode dayung (*paddle*).

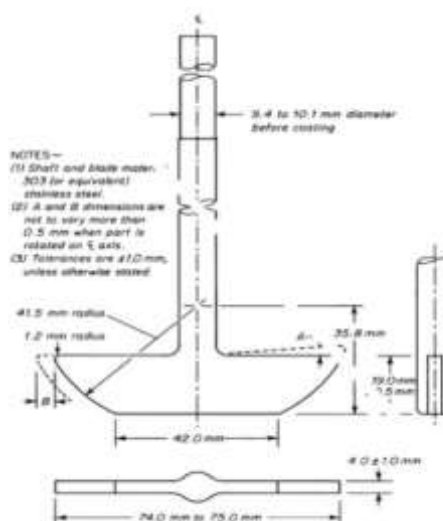
Metode keranjang alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang *inert*, suatu motor, suatu batang logam yang digerakkan oleh motor dan keranjang berbentuk silinder. Bagian atas wadah ujungnya melebar, untuk mencegah penguapan dapat digunakan penutup yang pas. Batang logam berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada tiap titik dari sumbu vertikal wadah. Alat pengatur kecepatan

memungkinkan untuk mengatur kecepatan putaran yang dikehendaki seperti yang tertera dalam masing-masing monografi dalam batas lebih kurang 4%. (Siregar & Wikarsa 2010)



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

Untuk metode tipe dayung alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang *inert*, suatu motor, berbentuk dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Batang berada pada posisi sedemikian sehingga sumbunya tidak lebih dari 2 mm pada setiap titik dari sumbu vertikal wadah dan berputar dengan halus tanpa guncangan yang berarti. Daun melewati diameter batang sehingga dasar daun dan batang rata. Jarak $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ antara daun dan bagian dalam dasar wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Daun dan batang logam yang merupakan satu kesatuan dapat disalut dengan suatu penyalut inert yang sesuai. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar. Sepotong kecil bahan yang tidak bereaksi seperti gulungan kawat berbentuk spiral dapat digunakan untuk mencegah mengapungnya sediaan (Siregar & Wikarsa 2010)



Gambar 6. Alat disolusi tipe dayung (Siregar & Wikarsa 2010)

5. Kegunaan uji disolusi

Uji disolusi mempunyai kegunaan yaitu sebagai sarana fisik yang digunakan dalam pengembangan obat dan pengendalian mutu, mengakomodasi kebutuhan nyata guna memenuhi persyaratan resmi untuk sediaan yang tertera dalam Farmakope, suatu prosedur pengendalian mutu tetap dalam praktik manufaktur obat yang baik (CPBO). Dari pengendalian mutu obat dapat dijadikan acuan untuk pengembangan obat baru serta dapat menjamin bahwa obat akan memberikan efek terapi yang diinginkan, dilihat dari profil disolusi. (Ditjen POM 1995).

6. Klasifikasi zat aktif pada disolusi terbanding

Melakukan disolusi terbanding harus mengetahui kelarutan suatu zat aktif berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* yang terdiri 4 kelas. Kelas I merupakan zat aktif dengan kelarutan dalam air tinggi dan permeabilitas dalam usus tinggi. Kelas II merupakan zat aktif dengan kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas dalam usus tinggi. Kelas III merupakan zat aktif dengan kelarutan dalam air tinggi dan permeabilitas dalam usus rendah. Kelas IV merupakan zat aktif dengan kelarutan dalam air rendah dan permeabilitas dalam usus rendah. Kelas II dan IV perlu dilakukan uji disolusi karena kelarutan dalam air rendah (Shargel & Yu 2005).

7. Karakteristik uji disolusi

7.1 Disolusi sangat cepat. Bila jumlah zat aktif yang tertera di label melarut sebesar >85% dalam waktu < 15 menit dengan menggunakan alat basket pada 100 rpm atau alat *paddle* pada 50 rpm (atau 75 rpm jika terjadi coning) dalam volume <900 ml masing-masing media larutan HCl pH 1,2; dapar sitrat pH 4,5; dan dapar fosfat pH 6,8.

7.2 Disolusi cepat. Jumlah zat aktif yang tertera di label melarut sebesar >85% dalam waktu 30 menit. Uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metode basket pada 100 rpm atau metode *paddle* pada 50 rpm dalam media media larutan HCl pH 1,2; dapar sitrat pH 4,5; dan dapar fosfat pH 6,8. Waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat 10, 15, 30, 45, dan 60 menit. Produk obat minimal yang digunakan 12 unit dosis.

8. Kriteria penerimaan hasil uji disolusi

Kriteria penerimaan dipenuhi jika jumlah zat aktif terlarut untuk unit-unit sediaan yang diuji memenuhi tabel penerimaan. 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 monografi, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket. Nilai 5% dan 15% dalam tabel adalah presentase dan jumlah yang tertera pada etiket sehingga mempunyai arti yang sama dengan Q, kecuali menetapkan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan umum untuk penerapan suatu titik tunggal ialah terdisolusi 75% dalam 45 menit dengan menggunakan metode basket atau metode dayung (Siregar & Wikarsa 2010)

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%.

9. Metode pengungkapan hasil uji disolusi

Cara mengungkapkan hasil uji disolusi antara lain:

9.1 Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif tertentu melarut dalam medium disolusi. Misal t_{30} artinya waktu yang diperlukan agar 30% zat aktif terlarut dalam medium.

9.2 Jumlah atau konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam medium pada waktu tertentu. Misal C_{30} maksudnya dalam waktu 30 menit zat aktif larut dalam medium sebanyak x% atau x mg/ml.

9.3 *Dissolution efficiency* adalah luas daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100% zat terlarut pada waktu tertentu

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

dimana y adalah presentase dari produk terlarut (luas kurva di bawah kurva pada waktu t). $y_{100} (t_2 - t_1)$ adalah luas bidang pada kurva yang menentukan semua zat telah terlarut pada selisih waktu $(t_2 - t_1)$. DE merupakan daerah dibawah kurva maksimum disolusi (Sadray 2010).

10. Pendekatan perbandingan profil disolusi

10.1 Pendekatan model independen. Pendekatan model independen antara lain yaitu *similarity factor* (F_2) dan *difference factor* (F_1) untuk menghindari adanya evaluasi perbandingan profil disolusi subjektif (Singh *et al.*, 2011). Persamaannya sebagai berikut:

$$F_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|] / [\sum_{t=1}^n Rt] \} \times 100 \dots \dots \dots (5)$$

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

dimana R_t adalah presentase kumulatif obat yang larut pada setiap sampling dari produk pembandingan (R = *reference*), T_t adalah presentase kumulatif yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji (T = *reference*)

Nilai F_1 adalah mol ketika profil uji dan profil referensi identik dan meningkat secara proporsional dengan perbedaan antara kedua profil. Keuntungan 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).

10.2 Pendekatan model dependen. Pendekatan model dependen yang digunakan antara lain (Patel *etal.*, 2008) :

Pendekatan model kinetika orde nol adalah % kumulatif pelepasan obat terhadap waktu. Persamaan orde nol dimaksudkan sebagai pelepasan konstan. Persamaannya sebagai berikut

$$Q_t = Q_0 + K_0.T \dots\dots\dots(7)$$

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

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

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_1.T \dots\dots\dots(8)$$

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

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

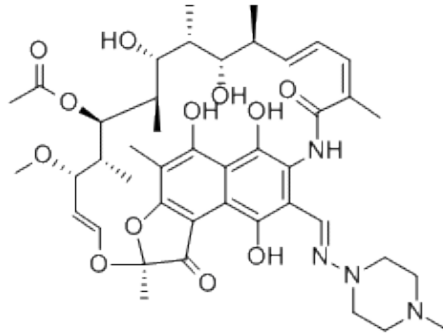
$$Q_t = K_0.t^{1/2} \dots\dots\dots(9)$$

Dimana K_0 adalah laju disolusi Higuchi secara konstan

F. Monografi Bahan

1. Sifat fisikokimia rifampisin

Rumus struktur :



Gambar 7. Struktur kimia rifampisin (Ditjen POM 1995)

Rumus molekul : $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

Nama IUPAC : 2,7-(Epoxy-pentadeca [1, 11, 13] trienimino)-naphtho [2, 1-b] furan-1, 11 (2H)-DIONE, 5,6,9,17,19,21 - hexahydroxy-23-methoxy-2, 4, 12, 16, 18, 20, 22-heptamethyl-8 [N-(4-methyl-1-piperazinyl) formimidoyl]-21-acetate

Berat molekul : 822,95

Pemerian : serbuk halus, coklat merah

Kelarutan : sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam kloroform, larut dalam etil asetat dan dalam methanol (Ditjen POM 1995)

2. Farmakologi rifampisin

Antibiotikum ini adalah derivat semisintesis dari rifamisin B yang dihasilkan oleh *Streptomyces mediterranei*. Rifampisin bersifat bakterisid luas terhadap fase pertumbuhan dan *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium leprae*, baik yang berada di luar maupun di dalam sel. Obat ini mematikan kuman yang dorman selama fase pembelahan yang singkat. Maka obat ini sangat penting untuk membasmi semua basil guna mencegah kambuhnya tuberkulosis.

Rifampisin juga aktif terhadap bakteri gram positif dan bakteri gram negatif. Mekanisme kerjanya berdasarkan perintangan spesifik dari suatu enzim bakteri RNA polimerase sehingga sintesis RNA terganggu.

Resorpsi di usus sangat tinggi, distribusi ke jaringan dan cairan tubuh juga baik. Plasma $t^{1/2}$ berkisar antara 1,5 sampai 5 jam dan meningkatkan bila ada gangguan fungsi hati. Masa paruh ini akan turun pada pasien yang bersamaan waktu menggunakan isoniazid. Pada organ hati terjadi desasetilasi dengan terbentuknya metabolit-metabolit dengan kegiatan antibakteri. Ekskresinya melalui empedu (Tan dan Rahardja 2002).

G. Landasan Teori

Perkembangan konsumsi obat generik di Indonesia bisa dibilang relatif lambat. Data kasar menyebutkan total penjualan obat generik hanya sekitar 7% dari total pasar farmasi, meski sudah lebih dari 2 dasawarsa diluncurkan. Padahal jenis obat generik yang beredar cukup lengkap, mencakup lebih dari 90% obat esensial. Hal ini dikarenakan obat generik memang masih dipandang sebelah mata oleh para pihak yang berkepentingan terkait (*stakeholder*) karena beragam alasan, yang paling klasik dan fundamental adalah alasan kualitas. Ini terkait dengan harganya yang murah. Harga obat generik kurang dari 50% dari harga obat bermerek. Masalah kualitas tidak bisa hanya dinilai dari harga. Kualitas dalam obat terkait erat dengan khasiat dan ini harus dibuktikan dengan penelitian laboratorium. Paradigma yang mengatakan harga berbanding lurus dengan kualitas akibat pengaruh pemasaran yang agresif. Obat yang dipasarkan secara agresif membutuhkan biaya pemasaran yang besar. Biaya tersebut akan mempengaruhi harga. Tidak heran kalau harga obat bermerek jauh lebih mahal dari obat generik (Nurtanti 2010).

Harga rifampisin bermerek di pasaran sangat mahal dibandingkan dengan harga generik. Harganya bisa dua sampai tiga kali lipat dari harga rifampisin bergenerik. Harganya yang mahal membuat masyarakat resah dengan harga rifampisin bermerek. Rata-rata penderita tuberkulosis di masyarakat Indonesia memiliki perekonomian menengah bahkan kebawah. Permasalahan tersebut membuat masyarakat sulit membeli obat sehingga penderita tuberkulosis tidak segera sembuh dan dapat menular ke yang lain sehingga jumlah penderita tuberkulosis semakin banyak. Sebagian masyarakat tidak menyadari bahwa

kehasiatan rifampisin bergenerik tidak jauh kalah dengan rifampisin bermerek dan harganya jauh lebih murah bahkan bisa didapatkan secara gratis di puskesmas.

Rifampisin merupakan antibiotika yang sering digunakan pada pengobatan tuberkulosis, lepra, serta beberapa jenis virus. Rifampisin juga dapat menghambat pengambilan dan ekskresi bilirubin sehingga dapat menyebabkan luka kolestatik (Suryawati 1995). Rifampisin juga sering menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti rasa mual, muntah, serta rasa sakit pada mulut dan lidah (Widodo 1988). Rifampisin berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) termasuk dalam kelas II yaitu kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Anthony 2016).

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

Perbandingan mutu fisik dan disolusi produk generik dan merek dagang dilakukan agar dapat menunjukkan kecepatan pelepasan obat dari tablet dan laju pelepasan yang seragam, serta sifat fisik yang memenuhi standar farmakope yang 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

Uji disolusi dirancang sebagai alat untuk mengoptimalkan suatu formulasi baru atau sebagai kontrol kualitas memonitor keseragaman dan reproduksibilitas produksi antar *batch*. Tujuan penelitian uji disolusi terbanding merupakan suatu

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

H. Hipotesis

Pertama, tablet salut selaput rifampisin inovator, generik, dan bermerek dagang menghasilkan mutu fisik dan profil disolusi persyaratan dan ketentuan yang sudah ditetapkan.

Kedua, tablet salut selaput rifampisin generik dan merek dagang memiliki profil disolusi mirip dengan profil disolusi tablet salut selaput rifampisin inovator.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah sediaan tablet salut selaput rifampisin generik dan sediaan tablet salut selaput rifampisin merek dagang yang dijual di pasaran.

2. Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet rifampisin inovator, tablet rifampisin bermerek dan tablet rifampisin generik.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama merupakan variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel terkendali, dan variabel tergantung. Variabel utama dari penelitian ini adalah disolusi terbanding tablet rifampisin.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama yang telah diidentifikasi terlebih dahulu agar dapat diklasifikasi/dikelompokkan kedalam jenis variabel-variabel tersebut yaitu variabel bebas, variabel terkendali, dan variabel tergantung.

Variabel bebas merupakan variabel yang sengaja dirancang untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah tablet rifampisin bermerek dagang dan dan rifampisin bergenerik.

Variabel tergantung merupakan variabel penelitian yang diukur untuk mengetahui besarnya efek atau pengaruh variabel lain. Besarnya efek tersebut diamati dari ada-tidaknya, timbul-hilangnya, membesar-mengecilnya, atau berubahnya variasi yang tampak sebagai akibat perubahan pada variabel lain termaksud. Variabel tergantung dalam penelitian ini antara lain keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, waktu hancur tablet, dan data uji disolusi tablet.

Variabel terkendali merupakan variabel yang dikendalikan / dibuat konstan sehingga pengaruh variabel independen/ variabel bebas terhadap variabel dependen/ variabel tergantung, tidak dapat dipengaruhi oleh faktor luar yang tidak diteliti. Variabel terkendali dalam penelitian ini prosedur kerja penelitian dan metode penelitian yang digunakan.

3. Definisi operasional variabel utama

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah tablet rifampisin bermerek dagang dan dan rifampisin bergenerik.

Variabel tergantung dalam penelitian ini antara lain keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, waktu hancur tablet, dan data uji disolusi tablet.

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

C. Alat dan Bahan

1. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian antara lain rifampisin murni, 3 macam tablet rifampisin merek dagang (tablet inovator rifampisin, bermerek dagang kelas atas, dan bermerek dagang kelas menengah), 2 rifampisin bergenerik (generik kelas atas dan generik kelas menengah), akuades, dan HCl pekat.

2. Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain spektrofotometer UV-Vis Hitachi U-2900, *dissolution tester* (elektrolab TDT-08L), alat-alat gelas standar, neraca analitik, *hardness tester* Aikho engineering Model AE-20, *friability tester* Erweka type TA, dan *disintegrator tester*.

D. Jalannya Penelitian

1. Pemilihan dan pengambilan sampel

Sampel yang akan diteliti adalah rifampisin berupa sediaan kaplet salut selaput yang beredar di pasaran yang terdiri atas 3 tablet rifampisin bermerek dagang dan 2 tablet rifampisin bergenerik.

Sampel diambil dari apotek dan kemudian setiap tablet diberi kode seperti OMA, OMB, OMC, OGD, dan OGE. Produk rifampisin bermerek dagang OMA dipilih dengan pertimbangan bahwa produk tersebut inovator dari rifampisin yang diproduksi dari pabrik farmasi asing dan berdasarkan *primary market*. Produk rifampisin bermerek dagang OMB dan OMC dipilih berdasarkan pertimbangan berdasarkan harga di pasaran dan bahwa produk tersebut diproduksi oleh perusahaan farmasi kelas atas dan kelas menengah. Sedangkan produk rifampisin OGDd dan OGE dipilih dengan pertimbangan bahwa harga di pasaran yang cukup murah dan diproduksi oleh perusahaan farmasi kelas atas dan menengah.

2. Uji mutu fisik tablet

2.1 Uji keseragaman bobot. Diambil 20 tablet, satu per satu ditimbang beratnya dan hitung bobot rata-ratanya. Keseragaman bobot dibanding dengan persyaratan dengan persyaratan yang ada di Farmakope Indonesia serta dihitung harga CV (*Coefficient of Variation*).

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

2.3 Uji waktu hancur. Diambil sebanyak 6 tablet ke dalam uji waktu hancur, setiap tabung diisi 1 tablet dengan media air dengan suhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Keranjang dicelupkan selama 5 menit. Kemudian alat dijalankan selama 30 menit. Setelah 30 menit diamati tablet yang hancur.

3. Penetapan kandungan tablet Rifampisin

3.1 Pembuatan larutan induk. Pembuatan larutan induk rifampisin dibuat dengan menimbang seksama sejumlah 100 mg serbuk rifampisin murni, dimasukkan dalam labu takar 100 ml dan tambahkan HCl 0,1 N. konsentrasi larutan tersebut 1000 ppm. Kemudian larutan konsentrasi 1000 ppm diencerkan menjadi 100 ppm. Larutan stok dipipet sebanyak 5 ml dimasukkan ke dalam labu takar 5 ml dan diencerkan dengan HCl 0,1 N sampai tanda batas.

3.2 Penentuan panjang gelombang serapan maksimum. Larutan induk sebanyak 6 ml diencerkan dengan larutan HCl 0,1 N sampai 100 ml. Masukkan larutan dalam kuvet dan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang antara 400-800 nm. Catat panjang gelombang maksimal yang diperoleh.

3.3 Penentuan *operating time*. Penentuan *operating time* bertujuan untuk mengetahui kestabilan reaksi suatu senyawa. Pengujian dilakukan dengan mengambil larutan induk 6 ml. Kemudian dimasukkan dalam 10 ml dan ditambahkan larutan HCl 0,1 N sampai tanda batas labu takar. Baca panjang gelombang maksimum dari menit ke-0 sampai menit 30 hingga diperoleh absorbansi yang stabil.

3.4 Penentuan kurva baku. Kurva baku ditentukan dengan menggunakan larutan yang telah dibuat seri konsentrasinya yaitu 0,5; 10; 20; 30; 40; 50 dan 60 ppm. Dari larutan stok rifampisin 100 ppm dipipet masing-masing 0,05; 1; 2; 3; 4; 5 dan 6 ml ke dalam labu takar 10 ml, kemudian larutan tersebut ditambah HCl 0,1 N sampai tanda batas. Masing-masing seri konsentrasi tersebut dibaca absorbansinya pada alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimal. Hasil yang diperoleh dibuat hubungan antara konsentrasi rifampisin dengan absorbansinya dalam satu kurva dan persamaan regresi linier. Persamaan kurva baku ini akan digunakan untuk penetapan kadar rifampisin terdisolusi.

3.5 Penetapan kadar tablet rifampisin. Sejumlah 20 tablet ditimbang dan diserbukkan homogen. Sejumlah serbuk diambil sebanyak bobot tablet setiap produk, lalu dimasukkan dalam labu takar 100 ml ditambah etanol 95% sampai larut kemudian ditambah HCl 0,1 N sampai tanda batas dan kocok homogen. Saring larutan, 10 ml filtrat dibuang. Filtrat diambil 1 ml dimasukkan dalam labu takar 100 ml dikocok homogen. Ukur serapan pada panjang gelombang maksimum rifampisin yang sudah ditentukan.

3.6 Validasi metode. Validasi metode digunakan untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan. Parameter validasi metode yang dilakukan terdiri dari LOD, LOQ, dan linearitas. Linearitas ditentukan dengan membuat beberapa seri pengenceran terhadap konsentrasi

analat, kemudian dilihat besar respon analat yang terbaca oleh metode/instrumen tersebut. Suatu metode bersifat linear jika nilai R^2 -nya lebih besar dari 0.990. Penentuan LOD dilakukan dengan rumus $LOD = 3,3 \times \frac{s_{x/y}}{b}$ sedangkan LOQ ditentukan dengan rumus $LOD = 10 \times \frac{s_{x/y}}{b}$

3.7 Uji disolusi. Penetapan jumlah rifampisin yang terlarut dilakukan dengan cara satu tablet yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam labu disolusi yang berisi 900 ml medium disolusi HCl 0,1 N. Suhu dijaga konstan pada $37,5 \pm 0,5$ °C. Pengaduk diputar dengan kecepatan 50 rpm (Depkes, 1995). Pada tiap menit ke 5, 15, 25, 35, 45, dan 60 diambil sampel sebanyak 5,0 ml. Setiap pengambilan sampel, cairan medium diganti dengan yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Absorbansi sampel diukur dengan spektrofotometri UV-Vis pada serapan maksimum. Hasil tersebut dimasukkan ke dalam persamaan kurva baku rifampisin sehingga kadar rifampisin yang terlarut dapat ditentukan. Kadar tiap cuplikan dikoreksi arena terjadi pengenceran pada waktu pengambilan cuplikan.

E. Analisis Hasil

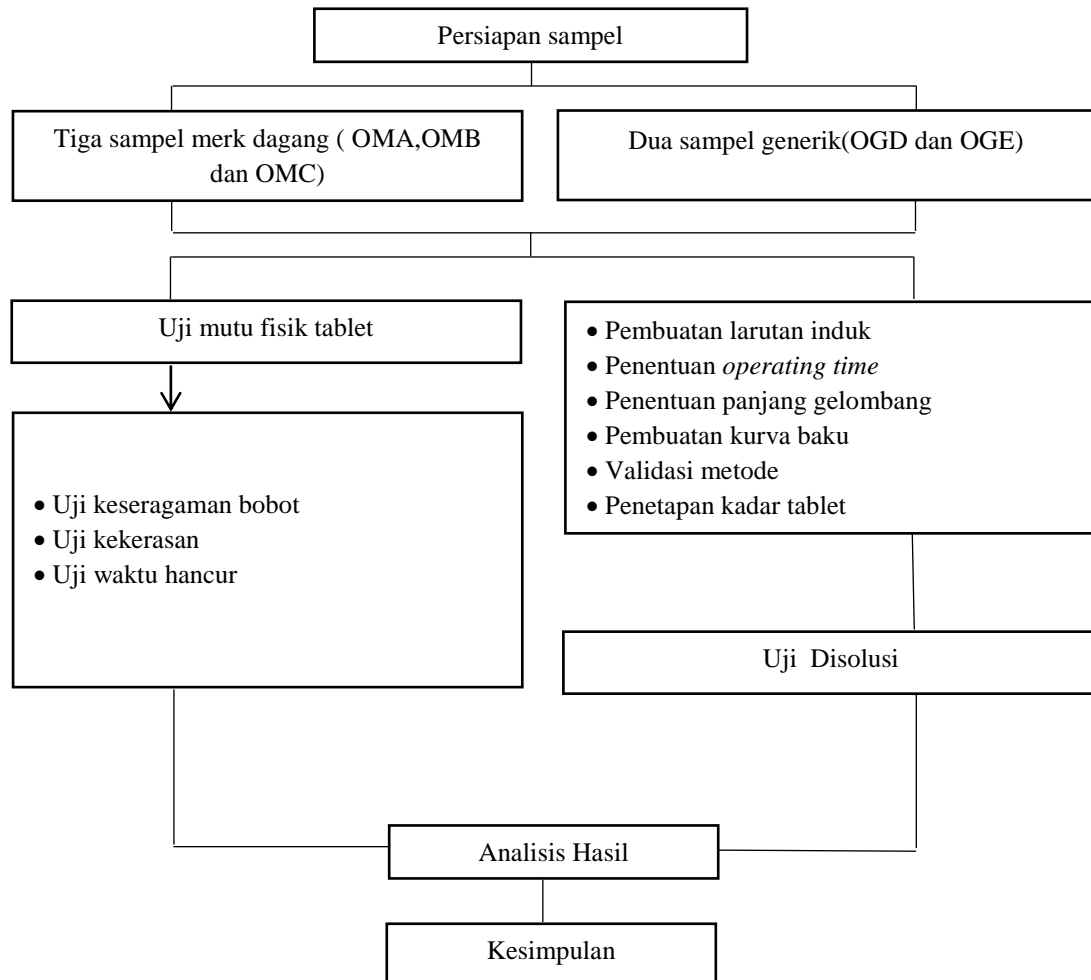
1. Pendekatan teoritis

Tablet diuji mutu fisik dan disolusinya didapatkan data uji mutu fisik tablet (keseragaman bobot tablet, kekerasan tablet, dan waktu hancur) dan data uji disolusi.

2. Pendekatan statistik

Analisis data dapat dianalisis secara statistic menggunakan metode analisis varian satu jalan (*one way ANOVA*), taraf kepercayaan 95% menggunakan SPSS, apabila ada beda yang bermakna dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

F. Skema Penelitian



Gambar 8. Skema uji mutu fisik dan disolusi terbanding tablet rifampisin

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Uji mutu fisik pada tablet salut selaput rifampisin yang diuji pada penelitian ini adalah uji keseragaman bobot, uji kekerasan, dan uji waktu hancur. Hasil pengujian ini dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

Tabel 3. Hasil uji mutu fisik tablet rifampisin

Pemeriksaan	OMA	OMB	OMC	OGD	OGE
Keseragaman bobot (mg)	808,27 ±	655.54 ±	678,66 ±	610,69 ±	621,39 ±
CV (%)	16,10	3,31	0,702	9,89	5,34
	1,99	0,51	1,03	1,62	0,86
Kekerasan (kg)	13,93 ± 1,20	18,80 ± 0,55	8,62 ± 0,98	9,03 ± 0,84	11,85 ± 0,41
Waktu hancur (menit)	6,13 ± 30,05	13,43 ± 0,03	7,46 ± 0,05	0,17 ± 0,02	15,37 ± 0,05

Keterangan:

OMA : Obat Merek A (inovator)

OMB : Obat Merek B

OMC : Obat Merek C

OGD : Obat Generik D

OGE : Obat Generik E

1. Keseragaman bobot

Uji keseragaman sediaan dapat dilakukan dengan uji keseragaman bobot atau uji keseragaman kandungan, namun beberapa ketentuan dikatakan bahwa keseragaman bobot tidak cukup untuk mewakili keseragaman sediaan. Ketentuan tersebut adalah jika tablet bersalut, kandungan zat aktif 50 mg atau kurang dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50% bobot sediaan (Depkes RI 1995). Tablet rifampisin yang diuji memiliki dosis zat aktif sebesar 450 mg sehingga dan melebihi bobot tablet keseluruhan sehingga digunakan keseragaman bobot untuk mewakili keseragaman sediaan tablet rifampisin.

Hasil penelitian ini didapatkan kelima produk obat telah memenuhi keseragaman bobot yang ditetapkan di Farmakope Indonesia edisi III. Semua produk tablet rifampisin bobotnya tidak menyimpang lebih dari 5% dan tidak lebih dari 10% dari bobot rata-rata tablet.

Nilai CV (*Coeficient of Variation*) dari semua produk tablet memiliki nilai kurang dari 5%, sehingga kelima produk tablet rifampisin memiliki bobot yang

seragam. Tablet yang memiliki keseragaman bobot baik memiliki nilai CV kurang dari 5%. Hasil dapat dilihat pada lampiran 1.

Hasil dari uji statistik menggunakan SPSS menunjukkan bahwa pada uji *Kolmogorov-Sminov* terhadap kelima produk (obat generik dan obat bermerek) memiliki nilai signifikansi kurang dari 0,05 yang berarti data tersebut tidak terdistribusi normal sehingga tidak dilakukan uji *ANOVA*, namun dapat dilakukan dengan uji *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*. Hasil dari uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai signifikansi $0,000 > 0,05$ maka kelima tablet rifampisin memiliki keseragaman bobot tidak mirip. Dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk melihat ada tidaknya perbedaan dari perbandingan dua produk rifampisin.

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

Produk	Signifikasi	Keterangan
OMA-OMB	0,000	Signifikasi
OMA-OMC	0,000	Signifikasi
OMA-OGD	0,000	Signifikasi
OMA-OGE	0,000	Signifikasi
OMB-OMC	0,000	Signifikasi
OMB-OGD	0,000	Signifikasi
OMB-OGE	0,000	Signifikasi
OMC-OGD	0,000	Signifikasi
OMC-OGE	0,000	Signifikasi
OGD-OGE	0,001	Signifikasi

Dari tabel uji tersebut menunjukkan bahwa semua produk berbeda signifikan. Perbedaan keseragaman bobot produk obat satu dengan yang lain karena formulasi yang digunakan berbeda setiap pabrik yang memproduksi seperti bahan pengisi, pengikat, pelicin, dan penghancur.

2. Kekerasan

Kekerasan merupakan parameter untuk melihat ketahanan suatu tablet terhadap pengaruh guncangan seperti guncangan mekanik saat pembuatan, pengemasan, dan saat pendistribusian. Kekerasan tablet dapat berpengaruh pada kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi tablet. Hasil dari uji kekerasan tablet rifampisin menunjukkan bahwa kekerasan setiap produk tablet berbeda. Tablet OMB memiliki kekerasan yang paling tinggi, sedangkan ODC memiliki kekerasan yang paling rendah. Perbedaan kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan saat pentabletan, sifat bahan kempa, serta jenis dan jumlah bahan

pengikat yang digunakan di setiap pabrik. Faktor-faktor tersebut menjadi standar dan ketentuan yang sudah ditetapkan di setiap pabrik yang memproduksi. Hasil dari uji kekerasan dapat dilihat pada lampiran 2.

Hasil uji statistis SPSS didapatkan bahwa dari uji *Kolmogorov-Sminov* data kekerasan kelima produk menunjukkan data terdistribusi normal karena nilai signifikasi lebih dari 0,05 diteruskan uji *Levene Statistic* dengan nilai signifikasi lebih dari 0,05 sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *ANOVA*. Hasil dari uji *ANOVA* menunjukkan bahwa nilai signifikasi kurang dari 0,05 sehingga disimpulkan bahwa data kekerasan tablet memiliki perbedaan yang signifikan. Dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* untuk melihat ada tidaknya perbedaan dari perbandingan dua produk tablet rifampisin.

Tabel 5. Hasil uji *Post Hoc LSD* kekerasan tablet rifampisin

Produk	Signifikasi	Keterangan
OMA-OMB	0,000	Signifikasi
OMA-OMC	0,000	Signifikasi
OMA-OGD	0,000	Signifikasi
OMA-OGE	0,000	Signifikasi
OMB-OMC	0,000	Signifikasi
OMB-OGD	0,000	Signifikasi
OMB-OGE	0,000	Signifikasi
OMC-OGD	0,534	Tidak signifikasi
OMC-OGE	0,000	Signifikasi
OGD-OGE	0,000	Signifikasi

Hasil diatas bahwa semua perbandingan produk memiliki kekerasan yang berbeda, kecuali pada tablet OMC-OGD yang memiliki kekerasan yang mirip.

3. Waktu hancur

Waktu hancur bertujuan untuk melihat berapa waktu yang diperlukan tablet untuk melepas zat aktif. Waktu hancur dapat mempengaruhi disolusi tablet. Disolusi meningkat bila tablet hancur menjadi partikel penyusunnya karena tahap awal tablet terdisolusi adalah kecepatan hancur tablet. Persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi III bahwa waktu hancur untuk tablet tidak bersalut harus kurang dari 15 menit, sedangkan untuk tablet bersalut waktu hancur harus kurang dari 30 menit. Produk rifampisin yang diuji merupakan tablet salut selaput, maka tablet rifampisin harus hancur kurang dari 30 menit. Berdasarkan dari pengujian waktu hancur didapat bahwa kelima produk tablet rifampisin memiliki

waktu hancur kurang dari 60 menit, sehingga semua produk memenuhi persyaratan. Hasil dapat dilihat pada lampiran 3.

Hasil dari uji statistik SPSS untuk waktu hancur pada uji *Kolmogorov-Sminov* bahwa data uji waktu hancur terdistribusi normal karena nilai signifikansi lebih dari 0,05 dan uji *Levene Statistic* varian data memiliki nilai signifikansi lebih dari 0,05 sehingga dapat dilanjutkan dengan uji ANOVA. Hasil dari uji ANOVA didapatkan bahwa kelima produk tablet rifampisin memiliki waktu hancur yang berbeda karena nilai signifikansi kurang dari 0,05. Dilanjutkan dengan uji LSD untuk melihat ada tidaknya perbedaan dari perbandingan dua produk.

Tabel 6. Hasil uji *Post Hoc* LSD waktu hancur tablet rifampisin

Produk	Signifikasi	Keterangan
OMA-OMB	0,000	Signifikasi
OMA-OMC	0,000	Signifikasi
OMA-OGD	0,000	Signifikasi
OMA-OGE	0,000	Signifikasi
OMB-OMC	0,000	Signifikasi
OMB-OGD	0,000	Signifikasi
OMB-OGE	0,000	Signifikasi
OMC-OGD	0,000	Signifikasi
OMC-OGE	0,000	Signifikasi
OGD-OGE	0,000	Signifikasi

Berdasarkan tabel diatas menunjukkan bahwa semua perbandingan produk memiliki waktu hancur yang berbeda karena semua nilai signifikansi kurang dari 0,05.

B. Penetapan Kadar

1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum

Panjang gelombang maksimum sangat diperlukan untuk memperoleh serapan (absorbansi) terbaik dari larutan yang akan dianalisis. Panjang gelombang maksimum yang didapat untuk penetapan kadar kandungan zat aktif dan kadar obat yang terdisolusi pada uji disolusi.

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan medium HCl 0,1 N (pH 1,2). Panjang gelombang maksimum rifampisin antara 400-800 nm. Konsentrasi larutan yang diuji pada konsentrasi 60 µg/ml. Larutan diukur secara

scanning pada panjang gelombang 400-800 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis.

Panjang gelombang maksimum rifampisin adalah panjang gelombang yang memberikan serapan maksimal antara 400-800 nm dan hasil absorbansi masih berada pada rentang 0,2-0,8 nm. Hasil yang diperoleh bahwa panjang gelombang maksimum rifampisin adalah 470 nm dengan absorbansi 0,694 nm. Hasil panjang gelombang dapat dilihat pada lampiran 11. Absorbansi suatu larutan dapat diterima bila hasil absorbansi 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.

2. Penentuan *operating time*

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

Operating time dilakukan dengan larutan rifampisin standar dengan konsentrasi 60 µg/ml menggunakan larutan HCl 0,1 N (pH 1,2). Dibaca serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 470 nm selama 30 menit. Hasil yang didapat dari *operating time* ini bahwa rifampisin stabil dari menit pertama sampai menit 30. Hasil penentuan *operating time* dapat dilihat pada lampiran 11.

3. Penentuan kurva baku rifampisin

Kurva baku merupakan hubungan kurva antara konsentrasi rifampisin dalam µg/ml dengan absorbansi yang diperoleh, untuk mendapatkan nilai korelasi yang linier maka dibuat persamaan regresi linier.

Kurva baku rifampisin dibuat dengan medium HCl 0,1 N (pH 1,2). Rifampisin 100 mg ditambah dengan etanol 95% sampai larut dalam labu takar

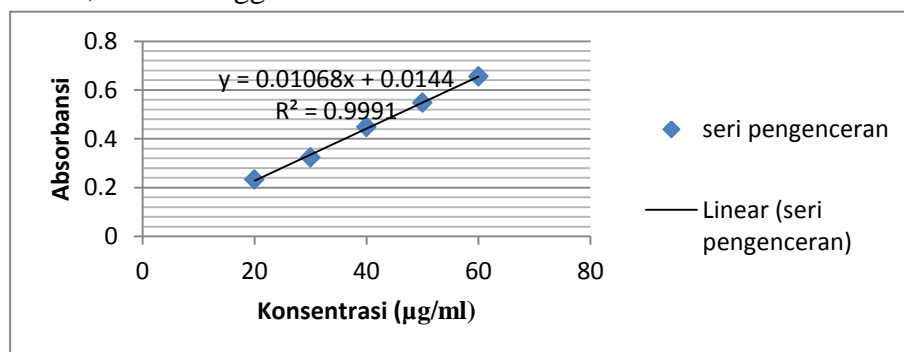
100 ml kemudian ditambah dengan larutan HCl 0,1 N sampai tanda batas. Larutan diambil 5 ml lalu dimasukkan dalam labu takar 50 ml ditambah HCl 0,1 N sampai tanda batas. Dibuat larutan seri pengenceran 20 µg/ml, 30 µg/ml, 40 µg/ml, 50 µg/ml, dan 60 µg/ml lalu dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 470 nm. Hasil absorbansi dari beberapa seri pengenceran yang dapat dibuat kurva kalibrasi hubungan antara konsentrasi rifampisin dengan absorbansinya.

Persamaan regresi linier kurva baku rifampisin dalam larutan HCl 0,1 N adalah $y = 0,0144 + 0,01068x$ dan nilai $r = 0,9991$. Koefisien korelasi menunjukkan mendekati satu, sehingga persamaan yang diperoleh dapat digunakan untuk melakukan penetapan kadar dan jumlah zat yang terdisolusi.

4. Validasi metode

Parameter validasi berguna untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan dalam penggunaannya. Tujuan utama validasi parameter adalah untuk menjamin metode analisis yang digunakan mampu memberikan hasil yang cermat dan handal serta dapat dipercaya. Parameter yang diuji dalam validasi pada penelitian ini meliputi linearitas, LOD (batas deteksi), dan LOQ (batas kuantitasi).

Linearitas merupakan kemampuan suatu metode analisis/instrumen untuk memberikan respon yang proporsional terhadap konsentrasi analit dalam suatu sampel. Linearitas ditentukan dengan membuat beberapa seri pengenceran terhadap konsentrasi analit, kemudian dilihat besar respon analit yang terbaca oleh metode/instrumen tersebut. Suatu metode bersifat linear jika nilai R^2 -nya lebih besar dari 0.990. Hasil dari perhitungan persamaan regresi linier didapatkan R^2 sebesar 0,9991 sehingga metode tersebut linear.



Gambar 9. Grafik linearitas seri pengenceran rifampisin

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 2,35 µg/ml yang berarti bahwa 2,35 µg/ml merupakan batas kadar terkecil yang masih bisa dideteksi oleh alat.

LOQ merupakan jumlah analit terkecil dalam sampel yang dapat ditentukan secara kuantitatif pada tingkat ketelitian dan ketepatan yang baik. Limit kuantitasi merupakan parameter pengujian kuantitatif untuk konsentrasi analit yang rendah dalam matriks yang kompleks dan digunakan untuk menentukan adanya pengotor atau degradasi produk. Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan bahwa nilai LOQ yang diperoleh sebesar 7,31 µg/ml yang merupakan kadar analit terkecil yang memenuhi kriteria cermat, akurasi, dan presisi yang dapat diterima.

5. Penetapan kadar tablet rifampisin

Penetapan kadar tablet rifampisin 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. Kandungan zat aktif rifampisin pada setiap tablet mengandung 450 mg. Penetapan kadar tablet dilakukan dengan menggerus 20 tablet per merek lalu diambil setara dengan bobot tablet rifampisin setiap produk. Hasil pengambilan dimasukkan dalam labu takar 100 ml ditambah dengan etanol 95% sampai larut, kemudian ditambah HCl 0,1 N sampai tanda batas dan homogenkan lalu disaring. Hasil saring diambil 1 ml lalu dimasukkan dalam labu takar 100 ml kemudian dibaca absorbansinya.

Tabel 7. Hasil dari penetapan kadar

Produk	Kadar Sediaan (mg)	Kadar (% ± SD)
OMA	456,87	101,53 ± 1,07
OMB	458,11	101,80 ± 0,12
OMC	459,68	102,15 ± 0,24
OGD	458,11	101,80 ± 0,43
OGE	447,19	99,38 ± 1,16

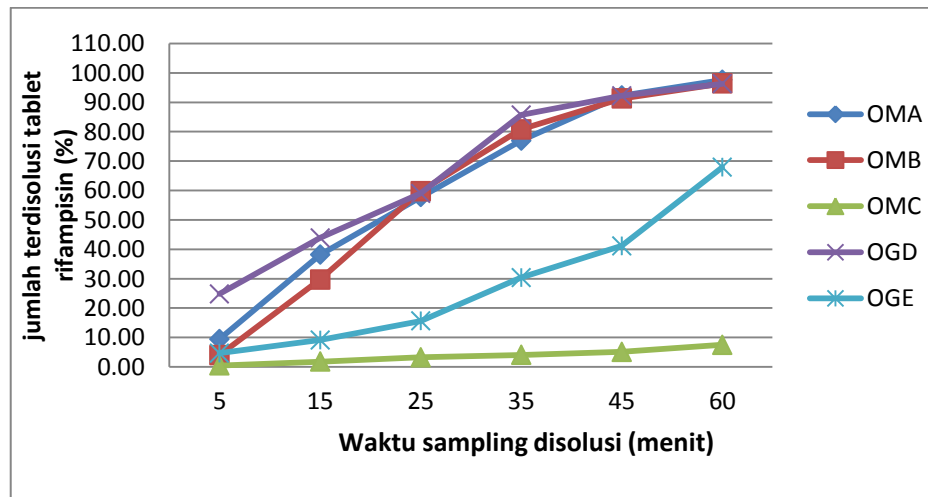
Syarat dari tablet rifampisin mengandung 95-103% setiap 1 dosis tablet (Depkes RI 1995). Hasil dari penetapan kadar tablet rifampisin yang didapatkan

bahwa semua produk tablet rifampisin memenuhi syarat yang terkandung dalam setiap 1 tablet yaitu 95-103%.

C. Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan uji *in vitro* yang digunakan sebagai parameter untuk mengetahui kelarutan zat aktif dalam tubuh. Uji tersebut penting dalam bidang farmasi khususnya industri untuk mengetahui atau memberikan informasi terhadap keseragaman kadar, zat khasiat dalam suatu produksi obat (*batch*), perkiraan bioavailabilitas dari suatu khasiat obat dalam suatu formulasi, variable kontrol proses dan untuk melihat pengaruh dari suatu perubahan formulasi (Raini 2010).

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan rifampisin yang praktis sukar larut dalam air. Obat yang sukar larut dalam air uji disolusi sangat penting sebagai jaminan untuk ketersediaan hayati dan farmasetika. Hasil disolusi dapat dilihat pada gambar di bawah.



Gambar 10. Grafik persen disolusi pelepasan rifampisin terhadap waktu

Grafik diatas terlihat bahwa produk OMA, OMB, dan OGD memiliki presentase pelepasan obat yang mirip/ hampir sama pada menit ke 60 dapat melepaskan zat aktif lebih dari 90%, sedangkan produk OMC dan OGE memiliki presentase pelepasan obat berbeda, produk OMC presentase pelepasan pada menit 60 tidak sampai 10% dan pada produk OGE presentase pelepasan obat pada menit ke 60 sampai 70%.

Produk generik (OGD) dengan produk bermerek (OMB) memiliki presentasi disolusi yang mirip dengan inovator (OMA). Pada uji disolusi pelepasan obat yang paling rendah pada produk OMC disusul dengan produk OGE. Disolusi dari kelima produk dipengaruhi oleh bahan salut yang digunakan di setiap pabrik karena produk yang diuji merupakan tablet salut selaput. Kemungkinan produk OMC dan OGE menggunakan bahan salut yang lebih hidrofob dibandingkan dengan produk lain yang dapat mempersulit penetrasi air ke tablet sehingga waktu hancur lama dan disolusi akan lama, dilihat dari waktu hancurnya OGE yang paling lama dengan yang lain namun waktu hancur OMC lebih cepat daripada OMB karena kualitas bahan penghancur dapat mempengaruhi disolusi.

Faktor yang dapat mempengaruhi disolusi adalah faktor fisika kimia obat, faktor formulasi dan metode fabrikasi. Faktor sifat fisika kimia obat karena ukuran dan distribusi ukuran partikel yang bervariasi dari zat berkhasiat dapat mempengaruhi pelarutan. Bentuk amorf zat khasiat 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 mempengaruhi disolusi zat aktif karena penambahan dan metode fabrikasi yang berbeda beda (Fudholi 2013). Hasil pemeriksaan % kadar terdisolusi dapat dilihat pada lampiran 8.

6. Parameter Q_{45}

Uji disolusi bertujuan untuk mengetahui proses melarutnya suatu obat yang dinyatakan persen. Berdasarkan nilai Q_{45} yang diperoleh masing-masing produk berbeda. Nilai tertinggi dimiliki oleh OMA dengan perolehan 92,25% sedangkan yang paling rendah adalah OMC dengan presentase 4,92%. Pada produk OMA, OMB, dan OGD memiliki kadar pelepasan lebih dari 75% sesuai dengan etiket, artinya dalam waktu 45 menit mampu memberikan ketersediaan farmasetik.

Parameter Q_{45} menunjukkan jumlah obat yang terdisolusi pada menit ke 45. Parameter ini tentu dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti bahan tambahan pengisi, pengikat, penghancur, pelicin dan bahan salut karena produk uji

merupakan tablet salut selaput. OMC yang memiliki nilai Q_{45} terendah kemungkinan menggunakan bahan salut yang hidrofob atau sukar larut air atau bahan pengisi yang hidrofob. Uji waktu hancur sendiri membuktikan jika produk OGE sukar larut dengan membutuhkan waktu yang paling lama. Waktu hancur sendiri berbanding lurus dengan disolusi, jika waktu hancur cepat maka disolusi juga akan cepat tapi jika waktu hancur lama disolusi juga akan lama.

Tabel 8. Nilai Q_{45} dan DE_{45} tablet rifampisin

Pemeriksaan	OMA	OMB	OMC	OGD	OGE
Q_{45} (%)	$92,25 \pm 2,52$	$91,30 \pm 0,45$	$6,09 \pm 0,55$	$92,22 \pm 1,80$	$42,07 \pm 6,94$
DE_{45} (%)	$50,24 \pm 3,71$	$48,65 \pm 0,54$	$2,93 \pm 0,97$	$56,29 \pm 0,97$	$17,70 \pm 1,10$

Hasil penelitian diperoleh bahwa semua produk yang diteliti obat dalam waktu 45 menit dapat melepaskan lebih dari 80 % kecuali produk OMC dan OGE, sehingga hanya tiga produk yang diteliti yang 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 uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* untuk Q_{45} produk dagang dan generik diperoleh signifikasi semua produk $< 0,05$ (lampiran 9) yang menunjukkan bahwa data terdistribusi normal sehingga dilakukan uji lanjutan menggunakan *ANOVA* dengan signifikasi $0,000 < 0,05$, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa kelima produk yang diuji memiliki perbedaan yang bermakna dan dilanjutkan ke uji *Post Hoc LSD*.

Tabel 9. Hasil uji *Post Hoc LSD* Q_{45} tablet rifampisin

Produk	Signifikasi	Keterangan
OMA-OMB	0,591	Tidak signifikasi
OMA-OMC	0,000	Signifikasi
OMA-OGD	0,986	Tidak signifikasi
OMA-OGE	0,000	Signifikasi
OMB-OMC	0,000	Signifikasi
OMB-OGD	0,602	Tidak signifikasi
OMB-OGE	0,000	Signifikasi
OMC-OGD	0,000	Signifikasi
OMC-OGE	0,000	Signifikasi
OGD-OGE	0,000	Signifikasi

Hasil dari tabel tersebut diperoleh bahwa OMA-OMB, OMA-OGD, dan OMB-OGD memiliki nilai signifikansi $>0,05$ sehingga produk tersebut Q_{45} tidak ada perbedaan/mirip.

7. Parameter *Dissolution Efficiency* (DE_{45})

Dissolution Efficiency menggambarkan kemampuan pelepasan obat pada rentang waktu tertentu yang digambarkan dengan perbandingan luas area dibawah kurva jumlah obat terdisolusi sebagai waktu terhadap 100% jumlah obat terdisolusi secara teoritis (Edyaningrum 2013).

Nilai DE_{45} dari produk yang diuji berbeda-beda. Dari perhitungan DE_{45} yang tertinggi pada produk OGD, sehingga OGE memiliki kecepatan disolusi paling baik disbanding produk obat rifampisin lainnya. Produk OMC memiliki nilai DE_{45} yang paling rendah. Perbedaan hasil DE dipengaruhi oleh beberapa hal namun sangat berpengaruh adalah formulasi dari setiap obat yang memproduksi. Hasil perhitungan harga DE_{45} dari kelima produk yang digunakan dapat dilihat pada lampiran 10.

Hasil uji statistik Kolmogorov-Smirnov untuk DE_{45} dari kelima produk diperoleh signifikansi dari semua prdouk $> 0,05$ (lampiran 10) yang menunjukkan bahwa data terdistribusi normal, namun variannya $< 0,05$ sehingga dilanjutkan denga uji *Kruskal-Wallis test* dengan sigifikasi $0,000 < 0,05$ yang menunjukkan bahwa produk yang diteliti memiliki perbedaan yang bermakna dan dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney test*.

Tabel 10. Hasil uji *Mann-Whitney test* DE_{45} tablet rifampisin

Produk	Signifikasi	Keterangan
OMA-OMB	0,513	Tidak signifikasi
OMA-OMC	0,050	Signifikasi
OMA-OGD	0,050	Signifikasi
OMA-OGE	0,050	Signifikasi
OMB-OMC	0,050	Signifikasi
OMB-OGD	0,050	Signifikasi
OMB-OGE	0,050	Signifikasi
OMC-OGD	0,050	Signifikasi
OMC-OGE	0,050	Signifikasi
OGD-OGE	0,050	Signifikasi

Hasil dari tabel tersebut diperoleh bahwa OMA-OMB memiliki nilai signifikansi $>0,05$ sehingga produk tersebut memiliki nilai D_{45} yang mirip/tidak ada perbedaan.

8. Parameter *similarity factor* (F_2) dan *difference factor* (F_1)

Parameter *similarity factor* (F_2) dan *difference factor* (F_1) digunakan untuk membandingkan profil disolusi antar produk obat rifampisin. Batasan nilai F_1 antara 1-15 % (Dresman & Kramer 2005). Syarat dari F_2 memiliki nilai lebih dari 50% yaitu menunjukkan ekivalensi kedua kurva yang berarti ada kemiripan profil disolusi kedua produk (BPOM 2004).

Tabel 11. F_1 dan F_2 tablet rifampisin

No	Produk Obat	Parameter	
		F_1	F_2
1	OMA-OMB	5.88	66.79
2	OMA-OMC	94.05	9.33
3	OMA-OGD	4.13	55.71
4	OMA-OGE	54.64	21.46
5	OMB-OMC	93.88	9.41
6	OMB-OGD	11.51	48.90
7	OMB-OGE	53.70	21.55
8	OMC-OGD	94.49	8.42
9	OMC-OGE	86.87	25.24
10	OGD-OGE	57.99	19.48

Hasil penelitian menunjukkan bahwa produk OMA-OMB dan OMA-OGD memenuhi persyaratan F_1 dan F_2 sehingga sehingga profil disolusi OMB dan OGD mirip dengan profil disolusi OMA yang merupakan produk inovator tablet rifampisin.

Produk generik OGD memiliki kemiripan disolusi dengan OMA yang berarti bahwa produk generik OGD tidak kalah dengan OMA yang merupakan inovator. Nilai F_1 dan F_2 yang sudah dibuktikan jika produk generik tidak memiliki perbedaan yang signifikan dari segi mutu obat dan efikasi obat.

Perbedaan F_1 dan F_2 dipengaruhi oleh hasil disolusi pada tiap pengambilan. Hasil disolusi juga berpengaruh pada hasil mutu fisik. Mutu fisik yang berbeda dipengaruhi oleh perbedaan formulasi yang sudah ditetapkan oleh pabrik yang memproduksi. Hasil F_1 dan F_2 dapat dilihat pada lampiran 9.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Pertama, uji mutu fisik dari semua produk (keseragaman bobot, kekerasan, dan waktu hancur) memenuhi persyaratan dan ketentuan yang ditetapkan, namun profil disolusi yang memenuhi persyaratan standar adalah tablet OMA, OMB, dan OGD.

Kedua, profil disolusi tablet rifampisin OMB dan OGD memiliki kemiripan dengan profil disolusi tablet rifampisin OMA yang merupakan tablet inovator rifampisin yang dibuktikan dengan nilai F_1 antara 1-15% dan nilai $F_2 > 50\%$.

B. Saran

Pertama, perlu dilakukan analisis komposisi tablet rifampisin dengan FTIR, DSC, dan PXRD untuk mengetahui sifat fisika kimia dan perbedaan formulasi masing-masing obat.

Kedua, dilakukan analisis uji disolusi tablet rifampisin menggunakan medium disolusi dapar fosfat pH 6,8.

DAFTAR PUSTAKA

- [Depkes RI]. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi Ketiga*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- [Depkes RI]. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi Keempat*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan.
- [Depkes RI]. 2004. *Kebijakan Dasar Pusat Kesehatan Masyarakat*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- [Depkes RI]. 2007. *Pedoman Penggunaan Obat Bebas dan Bebas Terbatas*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. hlm. 13.
- Abdou, H.M. (1989). *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. Pennsylvania: Mack Printing Company. hlm. 308-312.
- Adriarini, Ari. 2006. Perbandingan Bioavailabilitas (Bioekivalensi) Obat Cimetidine dalam Sediaan Generik dan Paten Secara In Vitro. *Artikel Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*. hlm 4.
- Anief M. 1993. *Farmasetika*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. hlm. 36.
- Anonim. 2008, *Pedoman Pengelolaan Perbekalan Farmasi di Rumah Sakit, Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI
- Ansel, H. C., Allen, L. V., and Popovich, N. G. 2005. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Eight Editio. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins a Wotters Kluver Company. hlm. 120, 124, 230, 239-241.
- Ariefiani, Agnes. 2006. Perbandingan Bioavailabilitas (Bioekivalensi) Obat Metronidazol dalam Sediaan Generik dan Paten Secara In Vitro. *Artikel Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro*. hlm 10.
- Astuti, KW, M.P. Susanti, I.M.A.G. Wirasuta, dan I.N.K. Widjaja. 2008. *Buku Ajar Farmasi Fisik*. Jimbaran: Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Univesitas Udayana.
- Badan POM RI. (2004). *Obat Wajib Uji Bioekivalensi*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. hlm. 7.
- Banakar, U.V., 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*, New York: Marcel Dekker Inc. hlm. 26.

- Banker GS, Anderson NR. 1994. *Tablet. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Eds. Philadelphia: Lea & Lebigier. 643-731
- Dressman J, Kramer J. 2005. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Boca Raton: Taylor & Francis Group, LLC. Page 90-93, 335-336.
- Gennaro, A. R., et al. 1990. *Remington's Pharmaceutical Sciences* Edisi 18th. Pennsylvania: Marck Publishing Compan. hlm. 591.
- Handayani, Rini Sasanti, Sudibyo S, Raharni, Andi LS. 2010. Ketersediaan dan Persepan Obat Generik dan Obat Esensial di Fasilitas Pelayanan Kefarmasian di 10 Kabupaten/Kota di Indonesia. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan* Vol. 13 No. 1: 54–60.
- Hickey, Anthony J. 2016. *Delivery Systems for Tuberculosis Prevention and Treatment*. North Carolina: Wiley. hlm. 132.
- Kuncoro, Sucipto. 2015. *Perbedaan Obat Generik, Paten Dan Bermerek*. Jakarta <http://www.pasiensehat.com/2015/01/perbedaan-obat-generik-paten-bermerek.html>
- Lachman, L., Lieberman, HA., Kanig, JL. 1994. *Teori dan Praktek Industri Farmasi II*, Edisi III. diterjemahkan oleh Siti Suyatmi dan Iis Aisyah. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Martin, A, Swarbick J, Cammarata A. 2006. *Farmasi Fisik : dasar-dasar kimia fisik dalam ilmu farmasetik*. Edisi III. Yoshita, penerjemah; Jakarta: Universitas Indonesia Press. hlm. 846-847.
- Nugrahani, Ilma, Hassan Rahmat, dan Joshita Djajadisastra. 2005. Karakteristik Granul dan Tablet Propranolol Hidroklorida dengan Metode Granulasi Peleburan. *Majalah Farmasi Indonesia Jurusan Farmasi FMIPA-UI* 16(3), 167-172, 2005.
- Nurtanti, Mutiara Pi, Anjar M K, Agus S. 2010. Profil Disolusi Terbanding Tablet Rifampisin Merek dan Generik. *Jurnal Farmasi* Vol.07 : 76-86.
- Patel Nirav *et al.* 2008. Comparison of In Vitro Dissolution Profiles of Oxcarbazepine-HP b-CD Tablet Formulations with Marketed Oxcarbazepine Tablets. *Dissolution Technology* 15:28-34.
- Permenkes, 2010. *Kewajiban Menggunakan Obat Generik di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah*. Jakarta: Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Pudjiastuti, Wahyuni. 2016. *Social Marketing: Strategi Jitu Mengatasi Masalah Sosial di Indonesia*. Jakarta: Yayasan Pustaka Obor Indonesia. hlm. 76.

- Raini, Mariana, Daroham M, Pudji Lastari. 2010. Uji Disolusi dan Penetapan Kadar Tablet Loratadin Inovator dan Generik Bermerek. *Artikel Media Litbang Kesehatan* Volume XX Nomor 2 : 59-64.
- Sadray Sima *et al.* 2010. Dissolution Profile Comparison: model dependent and model independent approaches. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 1 (2).
- Schmitz, Gery *et al.* 2003. *Farmakologi dan Toksikologi Edisi IIII*. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.
- 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.
- Shrank, W.H., et al, 2009. *Is There a Relationship Between Patient Beliefs or Communication About Generic Drugs and Medication Utilization?*. Boston: Harvard Medical School. Available from: Med Care.2009 March ; 47(3): 319-325. doi:10.1097/MLR.0b013e31818af850. [Accessed 27 May 2011].
- 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).
- Siregar CPJ, Wikarsa S, 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet, Dasar-dasar Praktis*. Jakarta: EGC. hlm. 54, 56, 83-84, 85-89, 96, 99-115.
- Sulaiman, T.N.S. (2007). *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet, Cetakan Pertama*. Yogyakarta: Mitra Communications Indonesia. hlm. 149-153.
- Suryawati, S. 1995. *Efek Samping Obat*, 2 ed. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. hlm. 266-267.
- Tjay HT, Rahardja K. 2007. *Obat-obat Penting*. Edisi VI. Jakarta: PT Elex Media Komputindo. hlm. 13-14, 26, 240.
- Voigt. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Diterjemahkan oleh Soedani Noetomo. Edisi V. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press. hlm. 572-573.
- Widodo, Rahayu. 2004. *Panduan Keluarga Memilih dan Menggunakan Obat*. Yogyakarta: Kreasi Wacana.
- Zuhri, U, 2012, *Analisis Perilaku Konsumen dalam Pemilihan Obat Generik dan Bermerk (Studi Konsumen Produk Obat Berbahan Aktif Paracetamol di Wilayah Kota Purwokerto Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah)*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

L

A

M

P

I

R

A

N

Lampiran 1. Hasil pemeriksaan keseragaman bobot

Replikasi	Berat (mg)				
	OMA	OMB	OMC	OGD	OGE
1	794,2	652,3	684,6	604,3	626,0
2	827,4	658,7	675,8	616,5	630,5
3	787,2	658,0	677,8	597,8	619,3
4	809,8	654,4	679,8	624,4	631,1
5	827,2	654,8	679,1	603,1	616,4
6	820,1	659,2	684,5	597,5	625,8
7	804,0	653,9	678,4	616,0	617,7
8	800,5	657,7	671,7	608,2	622,8
9	802,4	653,4	678,5	611,0	621,9
10	821,2	653,5	689,7	609,5	622,5
11	817,5	653,1	683,4	601,2	610,4
12	813,4	655,5	680,9	615,3	619,5
13	821,9	654,4	678,9	593,6	616,3
14	775,4	655,1	693,1	624,7	621,7
15	787,2	650,3	672,3	622,7	626,0
16	789,9	653,8	685,4	626,1	622,2
17	835,9	652,2	664,0	604,7	625,8
18	806,3	655,2	671,7	619,9	622,0
19	821,5	662,1	671,8	613,6	615,8
20	802,4	663,2	671,3	603,6	614,1
Rata-rata	808,27	655,54	678,66	610,69	621,39
SD	16,10	3,31	7,02	9,89	5,34
CV	1,99	0,51	1,02	1,62	0,86

Perhitungan rentang keseragaman bobot

Produk	Kolom A		Kolom B	
	Atas	Bawah	Atas	Bawah
OMA	848,68	767,86	889,10	727,44
OMB	688,32	622,76	721,09	589,99
OMC	712,59	644,73	746,53	610,79
OGD	641,22	580,15	671,69	549,62
OGE	652,46	590,32	683,53	559,25

Keterangan :

Kolom A : penyimpangan 5% bobot rata-rata tablet

Kolom B : penyimpangan 10% bobot rata-rata tablet

Perhitungan

Rentang minimal penyimpangan kolom A :

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

Rentang minimal penyimpangan kolom B :

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

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	keseragaman bobot
N	100
Normal Parameters ^{a,,b}	
Mean	674.904
Std. Deviation	71.8958
Most Extreme Differences	
Absolute	.222
Positive	.222
Negative	-.131
Kolmogorov-Smirnov Z	2.220
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H_0 = data keseragaman bobot mengikuti distribusi normal

H_1 = data keseragaman bobot mengikuti distribusi tidak normal

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* diperoleh signifikansi = $0,000 < 0,05$ (H_0 ditolak). Disimpulkan data tersebut 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	92.040
Df	4
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = kelima tablet rifampisin memiliki keseragaman bobot mirip

H_1 = kelima tablet rifampisin 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

OMA-OMB

Mann-Whitney Test

Test Statistics^b

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMA dan OMB memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMA dan OMB 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 rifampisin OMA tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet rifampisin OMB

OMA-OMC**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMA dan OMC memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMA dan OMC 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 rifampisin OMA tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet rifampisin OMC

OMA-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMA dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMA 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 rifampisin OMA tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet rifampisin OGD

OMA-OGE**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMA dan OGE memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMA dan OGE memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

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

OMB-OMC**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMB dan OMC memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMB dan OMC 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 rifampisin OMB tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet rifampisin OMC

OMB-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMB dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMB 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 rifampisin OMB tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet rifampisin OGD

OMB-OGE**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMB dan OGE memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMB dan OGE memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

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

OMC-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMC dan OGD memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMC 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 rifampisin OMC tidak sama dengan mean keseragaman bobot tablet rifampisin OGD

OMC-OGE**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	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 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMC dan OGE memiliki mean keseragaman bobot sama

H_1 = tablet rifampisin OMC dan OGE memiliki mean keseragaman bobot tidak sama

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

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

OGD-OGE**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	keseragaman bobot
Mann-Whitney U	79.000
Wilcoxon W	289.000
Z	-3.273
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: obat

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OGD dan OGE memiliki mean keseragaman bobot sama

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

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

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

Lampiran 2. Hasil pemeriksaan kekerasan tablet

Replikasi	Kekerasan (kg)				
	OMA	OMB	OMC	OGD	OGE
1	12,7	18,5	7,6	8,6	12,2
2	14,3	19,1	8,3	9,6	11,8
3	13,7	18,5	9,9	8,6	11,5
4	15,5	18,0	8,0	8,5	12,5
5	14,9	19,3	9,8	9,5	11,5
6	13,5	19,4	8,1	8,4	11,6
Rata-rata	13,93333	18,8	8,616667	8,866667	11,85
SD	0,794145	0,551362	0,982683	0,535413	0,413521

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kekerasan
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	12.413
	Std. Deviation	3.8697
Most Extreme Differences	Absolute	.142
	Positive	.142
	Negative	-.126
Kolmogorov-Smirnov Z		.778
Asymp. Sig. (2-tailed)		.581

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H_0 = data kekerasan tablet mengikuti distribusi normal

H_1 = data kekerasan tablet mengikuti distribusi tidak normal

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

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

Test of Homogeneity of Variances

kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.553	4	25	.064

Hipotesis :

H_0 = data kekerasan tablet memiliki varians yang sama

H_1 = data kekerasan tablet memiliki varians yang berbeda

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Nilai probabilitas *Levene Statistic* $0,064 > 0,05$ (H_0 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	422.465	4	105.616	223.953	.000
Within Groups	11.790	25	.472		
Total	434.255	29			

Hipotesis :

H_0 = data kekerasan tablet memiliki tidak ada perbedaan

H_1 = data kekerasan 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 kekerasan tablet memiliki perbedaan yang signifikan

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

kekerasan

LSD

(I) obat	(J) obat	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OMA	OMB	-4.8667 [*]	.3965	.000	-5.683	-4.050
	OMC	5.3167 [*]	.3965	.000	4.500	6.133
	OGD	5.0667 [*]	.3965	.000	4.250	5.883
	OGE	2.0833 [*]	.3965	.000	1.267	2.900
OMB	OMA	4.8667 [*]	.3965	.000	4.050	5.683
	OMC	10.1833 [*]	.3965	.000	9.367	11.000
	OGD	9.9333 [*]	.3965	.000	9.117	10.750
	OGE	6.9500 [*]	.3965	.000	6.133	7.767
OMC	OMA	-5.3167 [*]	.3965	.000	-6.133	-4.500
	OMB	-10.1833 [*]	.3965	.000	-11.000	-9.367
	OGD	-.2500	.3965	.534	-1.067	.567
	OGE	-3.2333 [*]	.3965	.000	-4.050	-2.417
OGD	OMA	-5.0667 [*]	.3965	.000	-5.883	-4.250
	OMB	-9.9333 [*]	.3965	.000	-10.750	-9.117
	OMC	.2500	.3965	.534	-.567	1.067
	OGE	-2.9833 [*]	.3965	.000	-3.800	-2.167
OGE	OMA	-2.0833 [*]	.3965	.000	-2.900	-1.267
	OMB	-6.9500 [*]	.3965	.000	-7.767	-6.133
	OMC	3.2333 [*]	.3965	.000	2.417	4.050
	OGD	2.9833 [*]	.3965	.000	2.167	3.800

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

Lampiran 3. Hasil pemeriksaan waktu hancur tablet

Replikasi	Waktu (menit)				
	OMA	OMB	OMC	OGD	OGE
1	6,06	13,38	7,52	0,20	15,35
2	6,20	13,46	7,41	0,16	15,40
3	6,17	13,42	7,43	0,14	15,29
4	6,09	13,40	7,48	0,15	15,38
5	6,17	13,46	7,40	0,16	15,42
6	6,11	13,45	7,51	0,18	15,36
Rata-rata	6,13	13,43	7,46	0,17	15,37
SD	0,05	0,03	0,05	0,02	0,05

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		waktu hancur
N		30
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	8.5103
	Std. Deviation	5.52621
Most Extreme Differences	Absolute	.211
	Positive	.171
	Negative	-.211
Kolmogorov-Smirnov Z		1.155
Asymp. Sig. (2-tailed)		.139

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H_0 = data waktu hancur tablet mengikuti distribusi normal

H_1 = data waktu hancur tablet mengikuti distribusi tidak normal

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Dari data uji *One-Sample Kolmogorov Smirnov* diperoleh signifikansi = $0,139 > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji ANOVA.

Test of Homogeneity of Variances

waktu hancur

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.738	4	25	.051

Hipotesis :

H_0 = data waktu hancur tablet memiliki varians yang sama

H_1 = data waktu hancur tablet memiliki varians yang berbeda

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Nilai probabilitas *Levene Statistic* $0,051 < 0,05$ (H_0 ditolak) maka kelima data waktu hancur tablet mempunyai varians yang sama, sehingga dapat dilanjutkan uji ANOVA

ANOVA

waktu hancur

	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	885.585	4	221.396	118309.322	.000
Within Groups	.047	25	.002		
Total	885.631	29			

Hipotesis :

H_0 = data waktu hancur tablet memiliki tidak ada perbedaan

H_1 = data waktu hancur 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 waktu hancur tablet memiliki perbedaan yang signifikan

Multiple Comparisons

waktu hancur

LSD

(I) Obat	(J) Obat	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OMA	OMB	-7.29500 [*]	.02498	.000	-7.3464	-7.2436
	OMC	-1.32500 [*]	.02498	.000	-1.3764	-1.2736
	OGD	5.96833 [*]	.02498	.000	5.9169	6.0198
	OGE	-9.23333 [*]	.02498	.000	-9.2848	-9.1819
OMB	OMA	7.29500 [*]	.02498	.000	7.2436	7.3464
	OMC	5.97000 [*]	.02498	.000	5.9186	6.0214
	OGD	13.26333 [*]	.02498	.000	13.2119	13.3148
	OGE	-1.93833 [*]	.02498	.000	-1.9898	-1.8869
OMC	OMA	1.32500 [*]	.02498	.000	1.2736	1.3764
	OMB	-5.97000 [*]	.02498	.000	-6.0214	-5.9186
	OGD	7.29333 [*]	.02498	.000	7.2419	7.3448
	OGE	-7.90833 [*]	.02498	.000	-7.9598	-7.8569
OGD	OMA	-5.96833 [*]	.02498	.000	-6.0198	-5.9169
	OMB	-13.26333 [*]	.02498	.000	-13.3148	-13.2119
	OMC	-7.29333 [*]	.02498	.000	-7.3448	-7.2419
	OGE	-15.20167 [*]	.02498	.000	-15.2531	-15.1502
OGE	OMA	9.23333 [*]	.02498	.000	9.1819	9.2848
	OMB	1.93833 [*]	.02498	.000	1.8869	1.9898
	OMC	7.90833 [*]	.02498	.000	7.8569	7.9598
	OGD	15.20167 [*]	.02498	.000	15.1502	15.2531

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

Lampiran 4. Kurva baku rifampisin

Hasil pembacaan serapan larutan baku (pada lamda maks : 470 nm)

Larutan baku dibuat dari hasil pengenceran larutan induk 1000 µg/ml

Pembuatannya dengan cara menimbang 100 mg serbuk rifampisin + etanol 95% sampai larut. Kemudian tambah dengan larutan HCl 0,1 N (pH 1,2) dalam labu takar 100 ml sampai anda batas. Larutan induk diambil 5 ml dimasukkan dalam labu takar 50 ml ditambah larutan HCl 0,1 N (pH 1,2) sampai tanda batas (konsentrasi 100 µg/ml).

`Variasi konsentrasi larutan baku berdasarkan rumus pengenceran (labu takar 10 ml) ; $V_1C_1=V_2C_2$

- 20 µg/ml : $V_1C_1=V_2C_2$

$$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10 \text{ ml} \cdot 20 \mu\text{g/ml}$$

$$V_1 = 2 \text{ ml}$$

- 30 µg/ml : $V_1C_1=V_2C_2$

$$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10 \text{ ml} \cdot 30 \mu\text{g/ml}$$

$$V_1 = 3 \text{ ml}$$

- 40 µg/ml : $V_1C_1=V_2C_2$

$$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10 \text{ ml} \cdot 40 \mu\text{g/ml}$$

$$V_1 = 4 \text{ ml}$$

- 50 µg/ml : $V_1C_1=V_2C_2$

$$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10 \text{ ml} \cdot 50 \mu\text{g/ml}$$

$$V_1 = 5 \text{ ml}$$

- 60 µg/ml : $V_1C_1=V_2C_2$

$$V_1 \cdot 100 \mu\text{g/ml} = 10 \text{ ml} \cdot 60 \mu\text{g/ml}$$

$$V_1 = 6 \text{ ml}$$

Konsentrasi (µg/ml)	Serapan			Rata-rata
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
20	0,227	0,222	0,251	0,233
30	0,314	0,313	0,345	0,324
40	0,456	0,429	0,458	0,448
50	0,527	0,547	0,569	0,548
60	0,653	0,628	0,685	0,655

$$A = 0,0144 \ 0,0020$$

$$B = 0,01068 \ 0,0111$$

$$R = 0,9991$$

$$Y = 0,0144 + 0,01068x$$

Lampiran 5. Penentuan LOD dan LOQ

Konsentrasi (µg/ml)	Serapan (y)	\hat{Y}	$y - \hat{y}$	$ y - \hat{y} ^2$
20	0,233	0,228	0,005	$2,5 \times 10^{-5}$
30	0,324	0,335	-0,011	$1,21 \times 10^{-4}$
40	0,448	0,442	0,0064	$3,6 \times 10^{-5}$
50	0,548	0,548	-0,0004	$1,6 \times 10^{-7}$
60	0,655	0,655	-0,0002	4×10^{-8}
Σ				$1,83 \times 10^{-4}$

$$\hat{Y} = 0,01068x + 0,0144$$

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

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

N = jumlah data

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

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{0,000182}{5 - 2}} = 0,00781$$

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

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

$$LOD = 3,3 \times \frac{0,00781}{0,01068}$$

$$LOQ = 10 \times \frac{0,00781}{0,01068}$$

$$LOD = 2,436 \text{ µg/ml}$$

$$LOQ = 7,309 \text{ µg/ml}$$

$$\text{Abs LOD} = (0,01068 \times 2,436) + 0,0144$$

$$\text{Abs LOQ} = (0,01068 \times 7,309) + 0,0144$$

$$= 0,012$$

$$= 0,064$$

Lampiran 6. Hasil pemeriksaan penetapan kadar

OMA (Obat innovator dagang A)

Replikasi	Serapan	Kadar rifampisin		
		Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Dalam sediaan (mg)	Kadar ($\%^{b/b}$)
1	0,508	46,22	462,17	102,70
2	0,498	45,28	452,81	100,62
3	0,501	45,56	455,62	101,25
		Rata-rata	456,87	101,53
		SD	4,80	1,07

OMB (Obat merek B)

Replikasi	Serapan	Kadar rifampisin		
		Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Dalam sediaan (mg)	Kadar ($\%^{b/b}$)
1	0,503	45,75	457,49	101,66
2	0,504	45,84	458,43	101,87
3	0,504	45,84	458,43	101,87
		Rata-rata	458,11	101,80
		SD	0,54	0,12

OMC (Obat merek C)

Replikasi	Serapan	Kadar rifampisin		
		Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Dalam sediaan (mg)	Kadar ($\%^{b/b}$)
1	0,504	45,84	458,43	101,87
2	0,506	46,03	460,30	102,29
3	0,506	46,03	460,30	102,29
		Rata-rata	459,68	102,15
		SD	1,08	0,24

OGD (Obat generik D)

Replikasi	Serapan	Kadar rifampisin		
		Cx ($\mu\text{g/ml}$)	Dalam sediaan (mg)	Kadar ($\%^{b/b}$)
1	0,506	46,03	460,30	102,29
2	0,503	45,75	457,49	101,66
3	0,502	45,66	456,55	101,46
		Rata-rata	458,11	101,80
		SD	1,95	0,43

OGE (Obat generik E)

Replikasi	Serapan	Kadar rifampisin		
		Cx (µg/ml)	Dalam sediaan (mg)	Kadar (% ^b / _b)
1	0,486	44,16	441,57	98,13
2	0,493	44,81	448,13	99,58
3	0,497	45,19	451,87	100,42
		Rata-rata	447,19	99,38
		SD	5,21	1,16

Contoh Perhitungan penetapan kadar tablet rifampisin OMA replikasi 1

- Bobot rata-rata 20 tablet = 812,44 (tiap tablet mengandung rifampisin 450 mg)

- Serbuk yang diambil = 812,44 mg

- Serapan = 0,486

- $Y = 0,0144 + 0,01068x$

$$0,486 = 0,0144 + 0,01068.Cx$$

$$Cx = \frac{(0,486 - 0,0144)}{0,01068} = 44,16 \mu\text{g/ml}$$

- Kadar dalam sediaan (mg)

$$\begin{aligned} & \frac{Cx(\mu\text{g/ml})}{1000} \times 100\text{ml (volume pembuatan)} \times 100 \text{ (faktor pengenceran)} \\ &= \frac{44,16 \mu\text{g/ml}}{1000} \times 100 \text{ ml} \times 100 = 441,57 \text{ mg} \end{aligned}$$

- Kadar dalam sediaan (%^b/_b)

$$\begin{aligned} \% \text{ } ^b/_b &= \left(\frac{\text{kadar dalam sediaan (mg)}}{\text{dosis (mg)}} \right) \times 100\% \\ &= \left(\frac{441,57 \text{ mg}}{450 \text{ mg}} \right) \times 100\% = 98,13\% \end{aligned}$$

Lampiran 7. Hasil kadar terdisolusi tablet rifampisin
OMA

Waktu (menit)	Disolusi (%)			Rata-rata (%)±SD
	Replikasi			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
5	11,92	7,49	8,96	9,46 ± 2,25
15	41,93	33,95	38,58	38,15 ± 4,01
25	57,15	54,06	62,06	57,76 ± 4,03
35	77,51	68,86	84,51	76,96 ± 7,84
45	93,49	89,35	93,92	92,25 ± 2,52
60	97,08	95,12	100,66	97,62 ± 2,81

OMB

Waktu (menit)	Disolusi (%)			Rata-rata (%)±SD
	Replikasi			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
5	2,13	4,34	5,63	4,03 ± 1,77
15	28,09	29,95	31,08	29,71 ± 1,51
25	59,31	62,64	57,36	59,77 ± 2,67
35	82,22	80,44	79,70	80,79 ± 1,30
45	91,77	90,88	91,24	91,30 ± 0,45
60	97,27	97,02	96,81	96,40 ± 1,39

OMC

Waktu (menit)	Disolusi (%)			Rata-rata (%)±SD
	Replikasi			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
5	0,29	0,11	1,03	0,48 ± 0,49
15	1,95	1,94	1,40	1,77 ± 0,31
25	3,43	3,07	3,25	3,25 ± 0,18
35	4,57	5,48	4,21	4,75 ± 0,66
45	5,54	6,64	6,09	6,09 ± 0,55
60	8,17	8,00	6,17	8,11 ± 0,10

OGD

Waktu (menit)	Disolusi (%)			Rata-rata (%)±SD
	Replikasi			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
5	22,74	23,66	28,07	24,82 ± 2,85
15	45,98	25,07	40,52	43,86 ± 2,92
25	56,24	61,02	59,73	59,00 ± 2,47
35	84,27	83,77	89,08	85,71 ± 2,94
45	90,34	92,41	93,92	92,22 ± 1,80
60	94,99	96,35	97,51	96,29 ± 1,26

OGE

Waktu (menit)	Disolusi (%)			Rata-rata (%)±SD
	Replikasi			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
5	5,27	4,26	4,45	4,66 ± 0,54
15	9,75	8,07	9,58	9,14 ± 0,92
25	13,92	15,89	17,04	15,62 ± 1,58
35	27,34	35,29	28,53	30,39 ± 4,28
45	38,33	42,27	45,62	42,07 ± 3,65
60	61,61	71,56	74,92	69,37 ± 6,94

Contoh perhitungan kadar terdisolusi tablet rifampisin

Tablet OMA replikasi I

Bobot tablet = mg (mengandung rifampisin mg)

Waktu (menit)	Serapan	FP	Kadar sampel (µg/ml)	Kadar (µg/ml)	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
5	0,079	10	6,05	60,49	54,44	0	0	54,44	11,92
15	0,241	10	21,22	212,17	190,96	0,60	0,60	191,56	41,93
25	0,321	10	28,71	287,08	258,37	2,12	2,73	261,10	57,15
35	0,428	10	38,73	387,27	348,54	2,87	5,60	354,14	77,51
45	0,510	10	46,40	464,04	417,64	3,87	9,47	427,11	93,49
60	0,524	10	47,72	477,15	429,44	4,64	14,11	443,55	97,08

Contoh Perhitungan disolusi tablet ODA replikasi 1 :

$$Y = a + bx$$

$$0,510 = 0,0144 + 0,01068X$$

$$x = 46,40 \text{ µg/ml}$$

Kadar = kadar sampel x faktor pengenceran

$$= 46,40 \times 10$$

$$= 460,04 \text{ µg/ml}$$

Jumlah = kadar (µg/ml) x medium disolusi (L)

$$= 460,04 \times 0,9$$

$$= 417,64 \text{ mg}$$

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

$$= \frac{10}{900} \times 348,54$$

$$= 3,87 \text{ mg}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Total koreksi} &= \text{total koreksi pada sampling sebelumnya (mg)} + \text{koreksi (mg)} \\
 &= 5,60 + 3,97 \\
 &= 9,47 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Jumlah obat terdisolusi total} &= \text{obat yang terdisolusi (mg)} + \text{total koreksi (mg)} \\
 &= 417,64 + 9,47 \\
 &= 427,11 \text{ mg}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Persen disolusi} &= \frac{\text{jumlah obat yang terdisolusi total}}{\text{kadar tablet rifampisin}} \times 100\% \\
 &= \frac{427,11}{456,87} \times 100\% \\
 &= 93,49 \%
 \end{aligned}$$

Lampiran 8. Hasil perhitungan Q_{45}

Replikasi	Q_{45} (%)				
	OMA	OMB	OMC	OGD	OGE
1	93,49	91,77	5,54	90,34	38,33
2	89,35	90,88	6,64	92,41	42,27
3	93,92	91,24	6,09	93,92	45,62
Rata-rata	92,25	91,30	6,09	92,22	42,07
SD	2,52	0,45	0,55	1,80	6,94

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Q45
N		15
Normal Parameters ^{a, b}	Mean	64.7640
	Std. Deviation	36.42394
Most Extreme Differences	Absolute	.350
	Positive	.212
	Negative	-.350
Kolmogorov-Smirnov Z		1.356
Asymp. Sig. (2-tailed)		.051

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H_0 = data Q_{45} mengikuti distribusi normal

H_1 = data Q_{45} 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 = $0,051 > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut tidak mengikuti distribusi normal sehingga tidak dapat dilakukan uji ANOVA.

Test of Homogeneity of Variances

Q45

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.558	4	10	.104

Hipotesis :

H_0 = data Q45 memiliki varians yang sama

H_1 = data Q45 memiliki varians yang berbeda

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Nilai probabilitas *Levene Statistic* $0,104 > 0,05$ (H_0 diterima) maka kelima data Q45 tablet mempunyai varians sama, sehingga bisa dilanjutkan uji ANOVA

ANOVA

Q45

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	18529.421	4	4632.355	1042.575	.000
Within Groups	44.432	10	4.443		
Total	18573.853	14			

Hipotesis :

H_0 = data Q45 memiliki tidak ada perbedaan

H_1 = data Q45 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 Q45 memiliki perbedaan yang signifikan

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Q45

LSD

(I) OBAT	(J) OBAT	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
OMA	OMB	.95667	1.72108	.591	-2.8781	4.7915
	OMC	86.16333*	1.72108	.000	82.3285	89.9981
	OGD	.03000	1.72108	.986	-3.8048	3.8648
	OGE	50.29667*	1.72108	.000	46.4619	54.1315
OMB	OMA	-.95667	1.72108	.591	-4.7915	2.8781
	OMC	85.20667*	1.72108	.000	81.3719	89.0415
	OGD	-.92667	1.72108	.602	-4.7615	2.9081
	OGE	49.34000*	1.72108	.000	45.5052	53.1748
OMC	OMA	-86.16333*	1.72108	.000	-89.9981	-82.3285
	OMB	-85.20667*	1.72108	.000	-89.0415	-81.3719
	OGD	-86.13333*	1.72108	.000	-89.9681	-82.2985
	OGE	-35.86667*	1.72108	.000	-39.7015	-32.0319
OGD	OMA	-.03000	1.72108	.986	-3.8648	3.8048
	OMB	.92667	1.72108	.602	-2.9081	4.7615
	OMC	86.13333*	1.72108	.000	82.2985	89.9681
	OGE	50.26667*	1.72108	.000	46.4319	54.1015
OGE	OMA	-50.29667*	1.72108	.000	-54.1315	-46.4619
	OMB	-49.34000*	1.72108	.000	-53.1748	-45.5052
	OMC	35.86667*	1.72108	.000	32.0319	39.7015
	OGD	-50.26667*	1.72108	.000	-54.1015	-46.4319

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

Lampiran 9. Hasil perhitungan DE₄₅ (%)

Replikasi	DE ₄₅ (%)				
	OMA	OMB	OMC	OGD	OGE
1	51,62	48,25	2,88	55,27	16,47
2	46,04	49,27	3,09	56,40	18,57
3	53,07	48,44	2,82	57,19	18,07
Rata-rata	50,24	48,65	2,93	56,29	17,70
SD	3,71	0,54	0,97	0,97	1,10

Contoh perhitungan DE₄₅ OMA replikasi 1

Waktu (menit)	Kadar terdisolusi (%)	Perhitungan	AUC
5	11,92	$\frac{1}{2} \times (5-0) \times (11,92 + 0)$	29,79
15	41,93	$\frac{1}{2} \times (10-5) \times (41,93 + 11,92)$	269,22
25	57,15	$\frac{1}{2} \times (15-10) \times (57,15 + 41,93)$	495,39
35	77,51	$\frac{1}{2} \times (25-15) \times (77,51 + 57,15)$	673,31
45	93,49	$\frac{1}{2} \times (35-25) \times (93,49 + 77,51)$	855,00

Harga DE₄₅ (%) dihitung dari ODA replikasi 1 pada dapar HCl pH 1,2 yaitu:

$$\begin{aligned}
 \text{DE}_{45} (\%) &= \frac{\text{AUC total}}{\text{luas area}} \times 100\% \\
 &= \frac{2322,71}{4500} \times 100\% \\
 &= 51,62 \%
 \end{aligned}$$

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE45
N		15
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	35.1633
	Std. Deviation	21.76287
Most Extreme Differences	Absolute	.291
	Positive	.177
	Negative	-.291
Kolmogorov-Smirnov Z		1.129
Asymp. Sig. (2-tailed)		.157

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Hipotesis :

H_0 = data DE45 mengikuti distribusi normal

H_1 = data QDE45 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 = $0.157 > 0,05$ (H_0 diterima). Disimpulkan data tersebut mengikuti distribusi normal sehingga dapat dilakukan uji ANOVA.

Test of Homogeneity of Variances

DE45

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
6.856	4	10	.006

Hipotesis :

H_0 = data DE45 memiliki varians yang sama

H_1 = data DE45 memiliki varians yang berbeda

Pengambilan keputusan

Berdasarkan nilai probabilitas jika :

Probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Nilai probabilitas *Levene Statistic* $0,006 < 0,05$ (H_0 ditolak) maka kelima data DE45 tablet mempunyai varians yang berbeda, sehingga tidak bisa dilanjutkan uji ANOVA

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

	DE45
Chi-Square	12.900
df	4
Asymp. Sig.	.012

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

OBAT

Hipotesis :

H_0 = data DE45 memiliki tidak ada perbedaan

H_1 = data DE45 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 *Kruskal Wallis* nilai signifikansi $0,022 < 0,05$ (H_0 ditolak) maka kelima data DE45 memiliki perbedaan yang signifikan

OMA-OMB**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	9.000
Z	-.655
Asymp. Sig. (2-tailed)	.513
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.700 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMA dan OMB memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMA dan OMB memiliki mean DE45 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 $0,513 > 0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMA sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OMB

OMA-OMC**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMA dan OMC memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMA dan OMC memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMA tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OMC

OMA-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMA dan OGD memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMA dan OGD memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMA tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OGD

OMA-OGE**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMA dan OGE memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMA dan OGE memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMA tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OGE

OMB-OMC**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMB dan OMC memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMB dan OMC memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMB tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OMC

OMB-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMB dan OGD memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMB dan OGD memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMB tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OGD

OMB-OGE**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMB dan OGE memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMB dan OGE memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMB tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OGE

OMC-OGD**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMC dan OGD memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMC dan OGD memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMC tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OGD

OMC-OGE**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OMC dan OGE memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OMC dan OGE memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OMC tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OGE

OGD-OGE**Mann-Whitney Test****Test Statistics^b**

	DE45
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	6.000
Z	-1.964
Asymp. Sig. (2-tailed)	.050
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.100 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: OBAT

Hipotesis :

H_0 = tablet rifampisin OGD dan OGE memiliki mean DE45 sama

H_1 = tablet rifampisin OGD dan OGE memiliki mean DE45 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 $0,05=0,05$ maka mean DE45 rifampisin OGD tidak sama dengan mean DE45 tablet rifampisin OGE

Lampiran 10. Hasil perhitungan F_1 dan F_2

No	Produk Obat	Parameter	
		F_2 (%)	F_2 (%)
1	OMA-OMB	5,88	66,79
2	OMA-OMC	93,43	9,49
3	OMA-OGD	4,13	55,71
4	OMA-OGE	54,64	21,46
5	OMB-OMC	93,25	9,58
6	OMB-OGD	11,51	48,90
7	OMB-OGE	53,70	21,55
8	OMC-OGD	93,92	8,58
9	OMC-OGE	85,72	25,12
10	OGD-OGE	57,39	19,67

Keterangan :

- Syarat F_1 (*difference factor*) antara 1-15 %
- Syarat F_2 (*similarity factor*) antara 50-100%

Contoh perhitungan nilai F_1 dan F_2

Produk uji OMA-OMB

Waktu (menit)	OMA	OMB	$ OMA-OMB $	$ OMA-OMB ^2$
5	9,46	4,03	5,42	29,40
15	38,15	29,71	8,44	71,31
25	57,76	59,77	2,01	4,06
35	76,96	80,79	3,83	14,63
45	92,25	91,30	0,95	0,91
60	97,62	96,40	1,22	1,49
Jumlah	372,19		21,88	121,80

$$F2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2}{n}}} \right]$$

$$= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{121,80}{6}}} \right]$$

$$= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + 20,30}} \right]$$

$$= 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{21,30}} \right]$$

$$= 50 \log \left[\frac{100}{4,62} \right]$$

$$= 50 \log [21,67]$$

$$= 50. 1,34$$

$$= 66,79 \%$$

$$F1 = \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)}{\sum_{t=1}^{t=n} Rt} \times 100\%$$

$$= \frac{21,88}{372,19} \times 100\%$$

$$= 5,88 \%$$

Lampiran 11. Foto alat

Neraca analitik



Hardness tester



Disintegration tester



pH meter



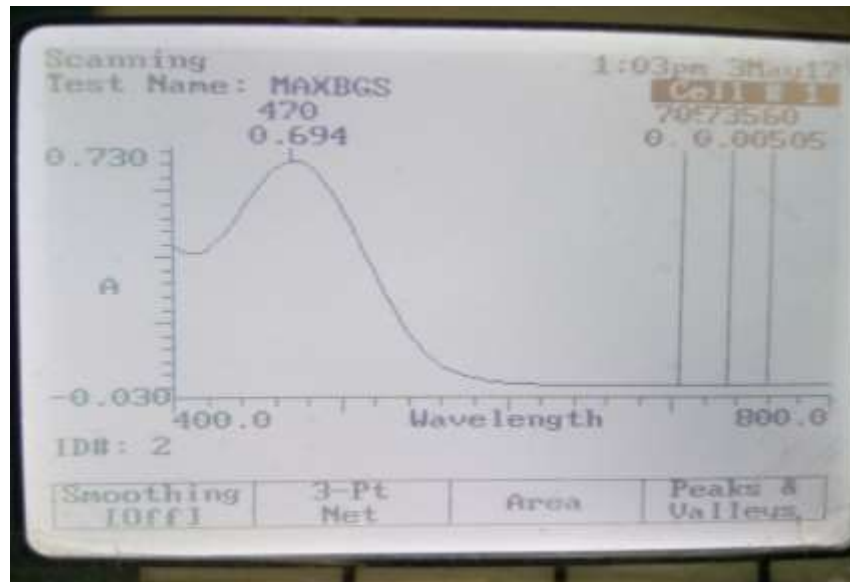
Spektrofotometer Uv-Vis



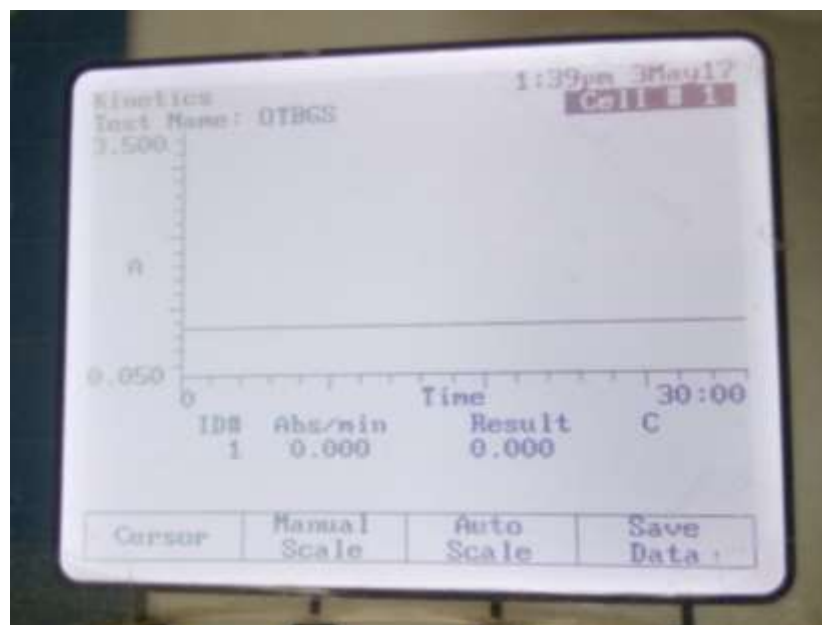
Dissolution tester

Lampiran 12. Penentuan panjang gelombang maksimum dan *operating time*

- Panjang gelombang maksimum rifampisin dalam larutan HCl 0,1 N (pH 1,2)




- *Operating time* rifampisin dalam larutan HCl 0,1 N (pH 1,2)



Lampiran 13. Laporan analisis bahan baku rifampisin

沈阳抗生素厂
SHENYANG ANTIBIOTIC MANUFACTURE
药品检验报告书 (国外)
CERTIFICATE OF ANALYSIS(OUTLAND)

编号: ZL3565-01

 Batch No. Analysis on Factory Standard 样品名称 Source of Sample	80201603604	生产日期 Date of manufacture	2016.04.24
	BP2015	报告日期 Date of report	2016.03.03
	25Kgs / 桶 25Kgs / drum	有效期至 Date of expiry	2020.04.24
	沈阳原料药 Raw material from Shenyang Antibiotic Manufacturer	备注 Remark	
检验项目 Test Item	标准规定 Specifications	检验结果 Results	
鉴别 Identification	阳性 Positive	符合规定 Qualified	
性状 Characteristics	红棕色结晶性粉末 Reddish-brown crystalline powder	符合规定 Qualified	
酸度 pH Acidity pH	pH Between 4.5 and 6.5 pH 在 4.5—6.5	5.6	
相关物质 Related Substances	Rifampicin Quinone (利福平醌式) $\leq 1.5\%$	0.09%	
	Any other individual impurity (单峰) $\leq 1.0\%$	0.53%	
	Total impurities (杂质总和) $\leq 3.5\%$	1.56%	
重金属 Heavy Metals	$\leq 20\text{ppm}$	符合规定 Qualified	
干燥失重 Loss on Drying	$\leq 1.0\%$	0.4%	
硫酸盐灰分 Sulfated Ash	$\leq 0.1\%$	0.06%	
溶解性 Solubility	微溶于水, 溶于甲醇, 微溶于丙酮, 乙醇 96% Slightly soluble in water, soluble in methanol, Slightly soluble in acetone and in 96% alcohol	符合规定 Qualified	
残留溶剂 Residual Solvents	(By GC) 正丁醇 n-Butanol $\leq 5000\text{ppm}$ (By HPLC) DMF N,N-Dimethyl Formamide $\leq 800\text{ppm}$	符合规定 Qualified	
微生物限度 Microbial Limit	需氧菌总数 Aerobe amount 10^3cfu/g	符合规定 Qualified	
	霉菌和酵母菌总数 Mould and yeast 10^3cfu/g	符合规定 Qualified	
	大肠埃希菌不得检出 (1g) E. coli Every 1g shall not be detected	符合规定 Qualified	
含量 (以干燥品计) Assay (Calculated on the Dried basis)	97.0%—103.0%	99.1%	
结论: 本品符合英国药典 2015 规定 Conclusion: The product above-mentioned is in conformity with BP 2015			
备注: 密度 Density 0.55g/cm ³			
Remarks:			
批准人(签字/日期) approved by	审核人(签字/日期) Checked by	打印人(签字/日期) printed by	日期 Date
2016.12.12	2016.12.12	2016.12.12	2016.12.12
地址: 沈阳市新城子区虎石台镇建设北三路 Add: JIANSHE NORTH 1RD ROAD HUSHITAI TOWN, SHENYANG 110122, CHINA 电话 (Tel): 024-89874756 邮编: 110122			
沈阳抗生素厂 Shenyang Antibiotic Manufacturer			
INVOICE NO.: TLC-ID16037 DATE: 2016.12.12 AS PER PO.NO.: A076/2016; A079/2016			