

**DISINTEGRASI DAN DISOLUSI TABLET FUROSEMIDA
DARI BERBAGAI PRODUK GENERIK DAN
PRODUK PATEN YANG BEREDAR**

SKRIPSI



Oleh :

UJI SUKMAWATI

No. Mhs. 99 613 053

NIRM 990051012807120049

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA**

2003

**DISINTEGRASI DAN DISOLUSI TABLET FUROSEMIDA
DARI BERBAGAI PRODUK GENERIK DAN
PRODUK PATEN YANG BEREDAR**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si)
Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

UJI SUKMAWATI

No. Mhs. 99 613 053

NIRM 990051012807120049

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA**

2003

HALAMAN PENGESAHAN

Berjudul

**DISINTEGRASI DAN DISOLUSI TABLET FUROSEMIDA
DARI BERBAGAI PRODUK GENERIK DAN
PRODUK PATEN YANG BEREDAR**

Oleh

UJI SUKMAWATI

No. Mhs. 99 613 053

NIRM 990051012807120049

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

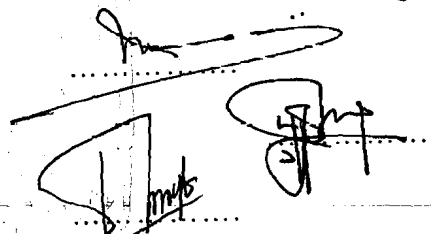
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 27 Juni 2003

Penguji

1. Dr. M. Masri, DEA., Apt.
2. Yandi Syukri, M.Si., Apt.
3. Maryanto, S.Si., Apt.

Tanda tangan



Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia


(Jaka Nugraha, M.Si.)

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam Daftar Pustaka.

Jogjakarta, Juli 2003

Penulis,

Uji Sukmawati

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT atas limpahan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi berjudul **“DISINTEGRASI DAN DISOLUSI TABLET FUROSEMIDA DARI BERBAGAI PRODUK GENERIK DAN PRODUK PATEN YANG BEREDAR”**.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Sains (S.Si) Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini, tidak lepas dari dorongan dan bantuan berbagai pihak, oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibunda dan ayahanda tersayang yang selalu mendukung dengan limpahan kasih sayang dan doa,
2. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini,
3. Bapak Dr. M. Masri, DEA., Apt dan Bapak Maryanto, S.Si., Apt, selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini,

4. Dekan FMIPA yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk menempuh pendidikan di FMIPA UII,
5. Ketua Jurusan dan segenap dosen farmasi yang telah memberikan bekal pengetahuan sampai menyelesaikan studi,
6. Staf dan karyawan Laboratorium Teknologi Farmasi FMIPA UII atas kerjasama dan bantuannya selama penelitian,
7. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas bantuan dorongan dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca sangat diharapkan. Akhirnya penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan kefarmasian. Terima kasih.

Jogjakarta, April 2003

Penulis

Uji Sukmawati

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Pengukuran Kualitas Farmasetika	4
2. Disintegrasi Obat In Vitro	8
3. Disolusi Obat In Vitro	10
4. Furosemida	15
B. Landasan Teori	18
C. Hipotesis	19



BAB III.	CARA PENELITIAN	20
	A. Alat dan Bahan	20
	B. Jalannya Penelitian	20
	1. Uji Disintegrasi 10 Macam Tablet Furosemide 40mg/tablet	20
	2. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 5,8	21
	3. Pembuatan Larutan Stok Furosemide 100 mg%	21
	4. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Furosemide	22
	5. Pembuatan Kurva Baku Furosemide Dalam Dapar Fosfat pH 5,8	22
	6. Uji Disolusi 10 Macam Tablet Furosemide 40mg/tablet	22
	C. Hasil Analisis	24
BAB IV.	HASIL DAN PEMBAHASAN	25
	A. Uji Disintegrasi	25
	B. Uji Disolusi	26
BAB V.	KESIMPULAN DAN SARAN	36
	A. Kesimpulan	36
	B. Saran	36

LAMPIRAN 39

DAFTAR PUSTAKA 37

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
Gambar 1.	Proses Laju Bioavailabilitas Obat	6
Gambar 2.	Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat	10
Gambar 3.	Pelarutan dari suatu partikel obat padat di dalam suatu Medium	12
Gambar 4.	Model kecepatan disolusi menurut teori film	12
Gambar 5.	Rumus bangun furosemide	15
Gambar 6.	Loop diuretik	16
Gambar 7.	Peralatan uji waktu hancur	21
Gambar 8.	Peralatan uji disolusi	23
Gambar 9.	Profil laju disolusi sepuluh produk furosemide 40 mg/tablet pada media dapar fosfat pH 5,8 pada suhu $37 \pm 0,5$ °C	30
Gambar 10.	Scanning panjang gelombang serapan maksimum sinar UV furosemide dalam dapar fosfat pH 5,8	39
Gambar 11.	Kurva baku furosemide	40

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
Tabel I	Waktu hancur sepuluh macam tablet furosemide	25
Tabel II	Seri konsentrasi furosemide dan absorbansinya untuk pembuatan kurva baku	27
Tabel III	Rerata (\pm SD) furosemide terdisolusi dari sepuluh macam produk tablet furosemide selama 60 menit	29
Tabel IV	Hasil penentuan laju disolusi furosemide pada 60 menit	32
Tabel V	Efisiensi Disolusi (ED15, ED45 dan ED60) dari sepuluh macam produk tablet furosemida	34
Tabel VI	Serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60 pada uji disolusi sepuluh produk tablet furosemide	41
Tabel VII	Contoh perhitungan kadar furosemida terdisolusi hasil uji disolusi furosemide 40 mg/tablet	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
Lampiran 1.	Scanning panjang gelombang serapan maksimum sinar UV furosemide dalam dapar fosfat pH 5,8	39
Lampiran 2.	Kurva baku furosemide	40
Lampiran 3.	Tabel serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60 pada uji disolusi sepuluh produk tablet furosemide	41
Lampiran 4.	Contoh perhitungan kadar furosemide terdisolusi	45
Lampiran 5.	Analisis statistik ANAVA satu jalan dan Tuckey HSD terhadap ED ₁₅ , ED ₄₅ dan ED ₆₀	46
Lampiran 6.	Sertifikasi Bahan Baku Pembanding Furosemide	62
Lampiran 7.	Foto Alat Uji Disintegrasi dan Alat Uji Disolusi	63

INTISARI

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kualitas farmasetika secara *in vitro* dari produk tablet furosemide yang beredar di pasaran yang kemungkinan berbeda dalam hal formulasi dan proses manufaktur. Furosemide adalah obat diuretik saluretik kuat yang sangat bermanfaat jika diperlukan kerja yang cepat dan intensif, dan sering digunakan untuk pengobatan hipertensi dan edema.

Uji disintegrasi dan disolusi dilakukan terhadap sampel tablet furosemida 40mg/tablet sesuai dengan ketentuan dalam farmakope. Hasil uji disintegrasi terhadap 10 produk tablet furosemida menunjukkan rentang waktu hancur 0 sampai 8 menit. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan medium dapar fosfat pH 5,8. Uji disolusi dilakukan untuk menunjukkan persentase obat yang terlarut dari sediaannya. Furosemida praktis tidak larut dalam air sehingga laju disolusi menjadi tahap yang paling lambat dan merupakan tahap penentu dalam absorpsinya. Hasil uji disolusi terhadap sepuluh produk tablet furosemida yang beredar menunjukkan jumlah furosemide yang terlarut pada menit ke-60 (Q_{60}) untuk produk A=94,380% , B=91,832% , C=56,381% , D=99,014% , E=97,899% , F=99,872% , G=100,668% , H=79,195% , I=97,149% dan J=76,292%.

Terdapat variasi profil karakteristik disolusi terhadap produk tablet furosemide yang diuji.

Kata kunci : *Furosemida, Waktu hancur, Laju disolusi, Q_{60}*

ABSTRACT

The objective of this research was to know the in vitro pharmaceutical quality of furosemide tablet product that available on the market which has differ on formulation and manufacturing process. Furosemide is a diuretic agent that useful in intensive working and usually used to hypertense and oedema.

Disintegration and dissolution test were performed in which samples of the 40 mg strength of furosemide tablets based on Pharmacopeial. The dissolution studies suggested that disintegration times ranged from 0 (instantaneous) to 8 minute. The drug dissolution testing was conducted with phosphate buffer at pH 5,8. There appears to be remarkable similarity in overall percentage of drug release from the product. The dissolution rate becoming the rate limiting step of furosemide absorption because furosemide is practice can be dissolved in aqueous medium. The result shows that among to products has Q_{60} value for each product are A=94,380% , B=91,832% , C=56,381% , D=99,014% , E=97,899% , F=99,872% , G=100,668% , H=79,195% , I=97,149% and J=76,292%.

The conclusion is there was a variety in dissolution characteristic profile of the products tested.

Key words : *Furosemide, Disintegration times, Dissolution rate, Q_{60}*

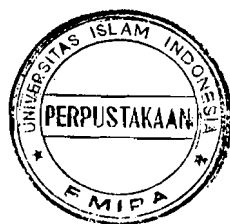
BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pada akhir tahun 1950-an banyak laporan (*report*) dan publikasi yang memuat temuan dari bentuk sediaan dan kandungan yang sama dari suatu obat berkhasiat, tetapi pabrik farmasi yang berbeda memberikan kemanjuran yang berbeda (Sjuib, 2000). Hal ini yang menjadi alasan utama dilakukan studi bioekivalensi

Beberapa obat dibuat dan dipasarkan oleh lebih dari satu pabrik farmasi. Dari studi biofarmasetika memberi fakta yang kuat bahwa metode fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut (Shargel dan Yu, 1985). Karena kebanyakan produk-produk obat mengandung jumlah bahan obat aktif yang sama, maka dokter, farmasis dan orang lain yang menulis resep, menyalurkan atau membeli obat harus memilih produk yang memberikan efek terapeutik yang ekivalen. Untuk memudahkan mengambil keputusan tersebut, suatu pedoman telah dikembangkan oleh FDA (*Food and Drug Administration*). FDA pada tahun 1975 yang dimuat dalam federal register no. 21 mensyaratkan bahwa industri farmasi yang membuat produk yang telah dikeluarkan oleh pabrik lain (*me too product*) baru boleh mengeluarkan produknya sesudah menunjukkan



bahwa produk yang dibuat telah memenuhi syarat bioekivalen dengan produk inovator (Sjuib,2000).

Pada penelitian ini dipilih uji disintegrasi dan uji disolusi untuk mengetahui kualitas *in vitro* produk obat yang ada di pasaran. Dengan alasan uji disintegrasi memberikan pengukuran tepat pada pembentukan fragmen, granul atau agregat dari bentuk sediaan padat; sedangkan uji disolusi memberikan informasi laju pelarutan dari obat aktif dalam media aqueous yang merupakan suatu bagian penting sebelum obat diabsorpsi sistemik.

Penelitian ini dilakukan dengan sampling berbagai sediaan tablet furosemida yang beredar di pasaran. Furosemida adalah obat diuretika saluretik kuat yang sering digunakan untuk pengobatan edema dan dapat pula untuk pengobatan hipertensi ringan (Foye, 1995). Diuretik furosemida merupakan zat yang paling banyak digunakan, terutama karena sangat bermanfaat jika diperlukan kerja yang cepat dan intensif (Mutschler, 1991).

Diharapkan penelitian ini dapat bermanfaat bagi kalangan farmasis di Indonesia khususnya sebagai masukan dan bahan evaluasi bagi instansi yang berwenang.

B. Perumusan Masalah

Persyaratan bioekivalensi produk obat dibuat oleh FDA untuk uji *in vitro* dan atau *in vivo* pada produk-produk obat tertentu yang persyaratan tersebut harus dipenuhi sebagai kondisi untuk pemasaran. Kondisi seperti ini belum begitu menggugah industri farmasi di Indonesia untuk melakukan uji bioavailabilitas komparatif dari produk yang dikeluarkan (Sjuib, 2000).

Diharapkan penelitian ini dapat menjawab permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut

1. Apakah produk obat generik mempunyai kualitas *in vitro* yang setara dengan produk obat paten yang beredar ?
2. Apakah produk tablet furosemida yang beredar di pasaran memenuhi persyaratan kualitas uji *in vitro* sesuai dengan farmakope ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Membandingkan kualitas tablet *in vitro* furosemida generik dengan produk paten yang beredar di pasaran,
2. Untuk mengetahui kualitas furosemida yang beredar di pasaran yang disesuaikan dengan persyaratan farmakope.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Pengukuran Kualitas Farmasetika

Untuk merancang suatu produk obat yang akan melepaskan obat aktif dalam bentuk yang paling banyak berada dalam sistemik, farmasis harus mempertimbangkan jenis produk obat, sifat bahan tambahan dalam produk obat dan sifat fisikokimia obat itu sendiri. Faktor-faktor farmasetika yang mempengaruhi bioavailabilitas obat aktif dalam suatu sediaan padat bergantung pada (1) disintegrasi produk obat dan pelepasan partikel obat aktif; (2) pelarutan obat; dan (3) absorpsi atau permeasi obat melintasi membran sel (Shargel dan Yu, 1988).

Untuk produk-produk obat tertentu bioavailabilitas dapat ditunjukkan dengan fakta yang diperoleh secara *in vitro* yang dilakukan dalam lingkungan seperti *in vivo*. Obat-obat ini bioavailabilitasnya terutama bergantung pada obat yang berada dalam keadaan terlarut. Laju pelarutan obat dari produk obat tersebut diukur secara *in vitro*. Data laju pelarutan *in vitro* harus berhubungan dengan data bioavailabilitas *in vivo* untuk obat tersebut. Ada beberapa pendekatan untuk menetapkan suatu hubungan antara bioavailabilitas *in vivo* dan pelarutan produk obat *in vitro*, meliputi : (1) hubungan antara prosen kandungan obat yang tertera

dalam label yang terlarut dan prosen obat yang terabsorpsi sistemik; (2) hubungan antara laju dan jumlah obat terlarut dan parameter farmakokinetik seperti t_{maks} , AUC, C_{maks} , K_a ; (3) hubungan antara laju atau jumlah obat terlarut dan efek farmakologik akut; dan (4) hubungan antara rata-rata waktu dari pelarutan *in vitro* dan rata-rata waktu tinggal obat *in vivo* (Shargel dan Yu, 1988).

Pengembangan penelitian tentang pelarutan atau penyerapan secara *in vitro* berkaitan dengan sulitnya metode pembakuan sekunder tentang ketersediaan hayati. Dalam suatu penelitian *in vivo* maka parameter yang terkait adalah laju dan rendemen disposisi zat aktif di dalam tubuh dibandingkan dengan parameter yang sama dari obat pembanding. Dalam penelitian *in vitro* dikenal model pelarutan dan model penyerapan. Kriteria jumlah zat aktif yang terlarut dikorelasikan dengan jumlah zat aktif yang terserap dan laju pelarutan dikorelasikan dengan laju penyerapan (Aiache, 1993).

Jika pelarutan obat merupakan laju penentu, maka suatu laju pelarutan yang lebih cepat dapat mengakibatkan laju keberadaan obat dalam plasma yang lebih cepat, sehingga memungkinkan untuk menetapkan korelasi antara laju pelarutan dan laju absorpsi obat. Meskipun ada sejumlah contoh publikasi obat dengan data pelarutan yang mempunyai korelasi baik dengan absorpsi obat dalam tubuh, ada juga beberapa contoh yang menunjukkan adanya korelasi yang jelek dari pelarutan terhadap absorpsi obat. Juga ada obat yang gagal dalam uji pelarutan, tetapi ternyata diabsorpsi dengan baik. Masalah tidak adanya korelasi antara

bioavailabilitas dan pelarutan mungkin disebabkan oleh kekompleksan absorpsi obat dan kelemahan rancangan pelarutan (Shargel dan Yu, 1988).



Gambar 1. Proses laju bioavailabilitas obat (Shargel dan Yu, 1988)

Bioavailabilitas (ketersediaan hayati) menunjukkan suatu pengukuran laju dan jumlah obat aktif terapeutik yang mencapai sirkulasi sistemik. Studi bioavailabilitas dilakukan baik terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui maupun terhadap obat dengan efek terapeutik yang belum disetujui oleh FDA untuk dipasarkan. Formula baru dari bahan obat aktif atau bagian terapeutik sebelum dipasarkan harus disetujui oleh FDA. FDA dalam menyetujui suatu produk obat untuk dipasarkan harus yakin bahwa produk obat tersebut aman dan efektif sesuai label indikasi penggunaan. Selain itu, produk obat juga harus memenuhi seluruh standar yang digunakan dalam identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian. Untuk meyakinkan bahwa standar-standar tersebut telah dipenuhi, FDA menghendaki studi bioavailabilitas/farmakokinetik dan bila perlu persyaratan bioekivalensi untuk semua produk (Shargel dan Yu, 1988).

Dalam kebanyakan pengkajian bioavailabilitas, produk yang dipasarkan secara aslinya dikenal sebagai produk obat yang sudah mantap dan digunakan sebagai standar untuk pengkajian bioavailabilitas perbandingan. Suatu aturan yang

disarankan untuk menilai bioekivalensi antara produk obat mempertimbangkan produk bioekivalen bila perbedaannya serupa dengan perbedaan yang terdapat dalam variasi *batch* ke *batch* produk asli (Ansel, 1989).

Studi bioekivalensi berguna dalam membandingkan bioavailabilitas suatu obat dari berbagai produk obat. Apabila produk-produk obat dinyatakan bioekivalen, maka efikasi dari produk-produk obat itu dianggap sama. Alasan utama dilakukannya studi bioekivalensi karena produk obat yang dianggap ekivalen farmasetik tidak memberikan efek terapeutik yang sebanding pada penderita (Shargel dan Yu, 1988).

Dalam suatu studi bioekivalensi, satu formulasi obat dipilih sebagai standar pembandingan dari formulasi obat lain. Standar pembandingan hendaknya mengandung obat aktif terapeutik dalam formulasi yang paling banyak berada dalam sistemik dan dalam jumlah sama seperti formulasi lain yang dibandingkan. Standar pembandingan dapat berupa suatu formulasi yang sedang dipasarkan yang telah diakui oleh NDA (*New Drug Application*) yang secara ilmiah mempunyai data keamanan dan efikasi yang sah. Produk obat pembandingan hendaknya merupakan produk yang diterima oleh profesi kesehatan dan mempunyai sejarah penggunaan klinik yang panjang. Formulasi pembandingan biasanya produk "*innovator*" atau produk dari pabrik yang pertama memproduksi obat tersebut (Shargel dan Yu, 1985).

Menurut FDA, produk obat adalah ekivalen secara farmasi jika produk tersebut mengandung bahan sama dan sama kekuatan, bentuk sediaan dan rute

pemberiannya. Produk dianggap ekivalen secara terapi jika obat tersebut ekivalen secara farmasi dan dapat diharapkan memberikan efek terapi yang sama bila diberikan ke pasien pada kondisi yang dinyatakan dalam etiket (Ansel, 1989).

2. Disintegrasi Obat *In Vitro*

Uji penghancuran meneliti bagian pertama dari tahap awal pelepasan zat aktif menurut skema Wagner. Tablet yang kontak dengan cairan akan berubah menjadi serpihan kecil atau granul yang dapat melintasi penyaring (Aiache, 1993).

Sebelum absorpsi terjadi, suatu produk obat padat harus mengalami disintegrasi ke dalam partikel-partikel kecil dan melepaskan obat. Untuk maksud pemantauan keseragaman disintegrasi tablet, *United State Pharmacopoeia* (USP) menetapkan suatu uji disintegrasi yang resmi. Produk-produk obat padat yang dibebaskan dari uji disintegrasi meliputi trokhisi, tablet-tablet yang ditujukan untuk dikulum dan produk obat yang ditujukan untuk *sustained release* atau *prolonged-action* atau *repeat-action* (Shargel dan Yu, 1985).

Proses disintegrasi tidak menggambarkan pelarutan sempurna tablet atau obat. Disintegrasi yang sempurna ditakrifkan oleh USP XX sebagai keadaan di mana berbagai residu tablet, kecuali fragmen-fragmen penyalut yang tidak larut, tinggal dalam saringan alat penguji sebagai massa yang lunak dan jelas tidak mempunyai inti yang teraba. Peralatan resmi untuk uji dan prosedur disintegrasi digambarkan dalam USP XX. Spesifikasi terpisah diberikan untuk tablet-tablet yang tidak

disalut, tablet-tablet salut biasa, tablet enterik, tablet bukal dan tablet sublingual (Shargel dan Yu, 1988).

Walau uji disintegrasi memberikan pengukuran tepat pada pembentukan fragmen, granul, atau agregat dari bentuk sediaan padat, tetapi dari uji ini tidak diperoleh informasi laju pelarutan dari obat aktif. Uji disintegrasi dipakai sebagai suatu komponen dari keseluruhan pengendalian kualitas fabrikasi tablet (Shargel dan Yu, 1985).

Harus disadari bahwa percobaan disintegrasi *in vitro* hanya merupakan suatu pendekatan dari kenyataan yang terjadi di dalam tubuh. Percobaan tersebut tidak mengabaikan uji pelarutan dan percobaan fisiologik. Selain itu uji disintegrasi memberikan jaminan teknologi misalnya pada uji reproduibilitas suatu *lot* fabrikasi (Aiache, 1993).

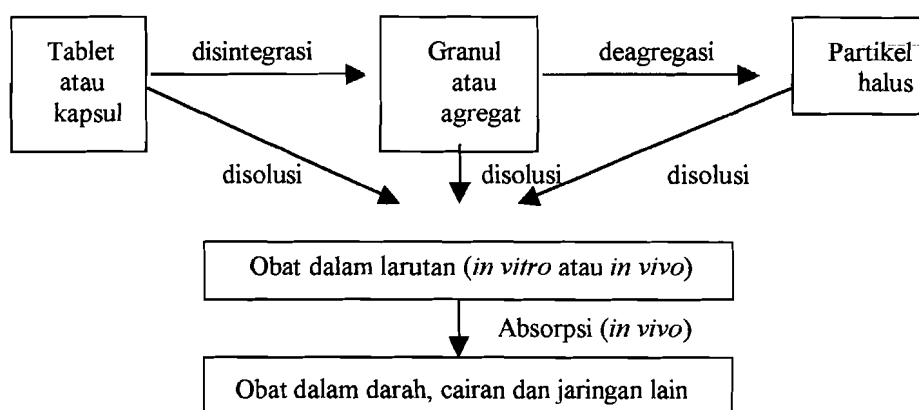
Tergantung pada alat yang digunakan, uji waktu hancur tergantung pula pada parameter farmasetik seperti : berat, bentuk sediaan, ketahanan pada pengikisan, derajat porositas dan lain-lain (Aiache, 1993).

Waktu hancur yang baik belum tentu menjamin efektivitas sediaan obat yang bersangkutan. Untuk pengujian yang diperkirakan lebih menjamin efektivitas suatu sediaan obat, yaitu uji kecepatan melarut zat aktif dari sediaanannya (Siregar, 1996).

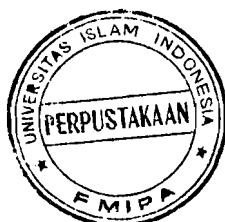
3. Disolusi Obat *In Vitro*

Disolusi didefinisikan sebagai proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Dalam sistem biologik pelarutan obat dalam media aqueous merupakan suatu bagian penting sebelum kondisi absorpsi sistemik. Laju pelarutan obat-obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat (Shargel dan Yu, 1985).

Dalam penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan, proses pembasahan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi ke dalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan, merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan. Wagner (1971) menggambarkan proses disolusi ini seperti terlihat pada gambar 2 berikut (Syukri, 2002)..



Gambar 2. Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat (Wagner, 1971).



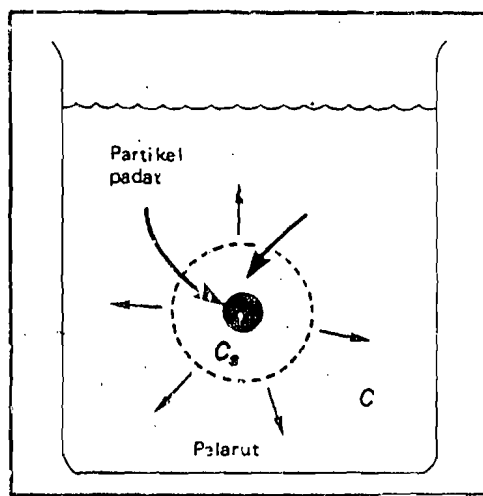
Bila ditinjau secara *in vitro*, absorpsi bahan obat yang sukar larut dalam air dapat digambarkan dengan kecepatan pelarutan bahan obat tersebut dalam medium tertentu. Umumnya untuk obat-obat yang sukar larut, semakin tinggi kecepatan pelarutannya maka akan semakin tinggi pula absorpsi bahan obat tersebut (Wurster dan Taylor, 1965).

Studi pelarutan dapat ditinjau dari tiga tahap pembuatan obat, yaitu (Aiche, 1993) :

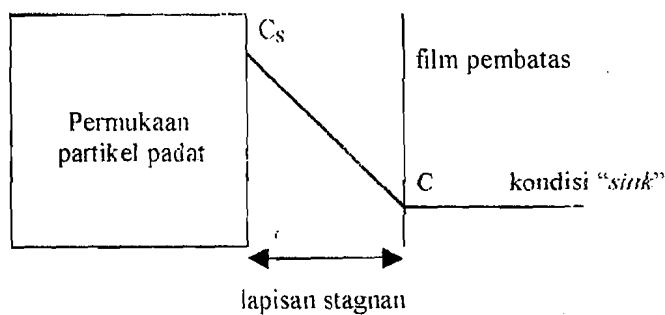
- a. Studi pelarutan senyawa murni / zat aktif (*intrinsic dissolution rate*) dalam satu atau lebih cairan pengujian untuk melihat masalah yang dapat ditimbulkan oleh pemakaian komponen baru atau untuk memilih satu diantara berbagai pilihan molekul zat aktif.
- b. Studi pelarutan berbagai sediaan yang mengandung zat aktif yang sama (*apparent dissolution rate*), dimaksudkan untuk menentukan dalam batas-batas tertentu sediaan mana yang terbaik. Dalam hal ini dilakukan sejumlah penelitian untuk mencari hubungan antara laju pelarutan dan laju penyerapan.
- c. Kontrol kinetik pelarutan dilakukan dalam suatu rangkaian kontrol kualitas untuk memastikan fabrikasi yang baik dari suatu *lot*. Pengujian tersebut dapat memberikan banyak masukan dibandingkan dengan pengujian waktu hancur yang sederhana.

Noyes dan Whitney dan peneliti lain mempelajari laju pelarutan obat-obat bentuk padat. Menurut pengamatan mereka , langkah pelarutan meliputi proses

pelarutan obat pada permukaan partikel padat, yang membentuk larutan jenuh di sekeliling partikel. Obat yang terlarut dalam larutan jenuh dikenal sebagai *stagnant layer*, berdifusi ke pelarut dari daerah konsentrasi obat yang tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah (Shargel dan Yu, 1988).



Gambar 3. Pelarutan dari suatu partikel obat padat di dalam medium (Shargel dan Yu, 1988).



Gambar 4. Model kecepatan disolusi menurut teori film (Shargel dan Yu, 1988).

Dari persamaan Noyes-Whitney terlihat bahwa kinetika pelarutan dapat dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, formulasi, dan pelarut (Shargel dan Yu, 1988).

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DAK}{h}(C_s - C) \quad \dots\dots\dots (1)$$

Dimana, dc/dt = laju pelarutan obat ; D = tetapan laju difusi; A = luas permukaan partikel; C_s = kadar obat dalam stagnant layer; C = konsentrasi obat dalam bagian terbesar pelarut; K = koefisien partisi; h = tebal *stagnant layer*.

Uji pelarutan (disolusi) *in vitro* mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media aqueous dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. Ada sejumlah faktor yang harus dipertimbangkan bila melakukan suatu uji disolusi (Shargel dan Yu, 1988).

Pertama, ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan. Sebagai contoh, wadah dapat mempunyai rentang ukuran dari beberapa milimeter sampai beberapa liter. Bentuk wadah dapat mempunyai alas bulat atau datar, sehingga dalam percobaan yang berbeda tablet dapat berada dalam posisi yang berbeda. Untuk mengamati kemaknaan pelarutan dari obat-obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin perlu menggunakan suatu wadah yang berkapasitas sangat besar.

Pertimbangan kedua adalah jumlah pengadukan dan sifat pengaduk. Kecepatan pengadukan harus dikendalikan, dan spesifikasi yang membedakan antar produk

obat. Suhu media pelarutan juga harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindarkan. Sebagian besar uji disolusi dilakukan pada suhu 37 °C.

Sifat media pelarutan juga akan mempengaruhi uji disolusi. Kelarutan maupun jumlah obat dalam bentuk sediaan harus dipertimbangkan. Media disolusi hendaknya tidak jenuh dengan obat. Dalam uji seperti itu biasanya digunakan suatu volume media yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna. Media mana yang terbaik merupakan suatu persoalan yang diperdebatkan. Beberapa peneliti telah menggunakan cairan lambung yang diencerkan, HCl 0,1N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan, air dan cairan usus tiruan tergantung pada sifat produk obat dan lokasi dalam saluran cerna di mana diperkirakan obat akan melarut (Shargel dan Yu, 1988)

Rancangan alat disolusi, bersama faktor-faktor yang digambarkan di atas, mempunyai pengaruh pada hasil uji disolusi. Tidak satupun alat atau uji yang dapat digunakan untuk seluruh produk obat. Tiap produk obat harus diuji secara individual dengan uji disolusi yang memberikan korelasi yang paling baik dengan bioavailabilitas *in vivo* (Shargel dan Yu, 1985).

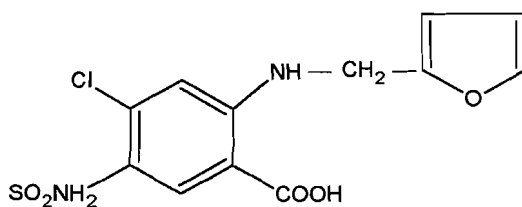
Biasanya laporan uji disolusi akan menyatakan suatu prosentase tertentu dari jumlah obat yang tertera dalam label produk obat yang harus melarut dalam suatu selang waktu tertentu. Dalam praktek, jumlah absolut obat dalam produk obat dari tablet yang satu dengan yang lain dapat bervariasi. Oleh karena itu untuk

mendapatkan suatu laju disolusi yang mewakili produk, biasanya diuji sejumlah tablet dari tiap lot (Shargel dan Yu, 1988).

4. Furosemida

a. Tinjauan Umum

Furosemida merupakan diuretika golongan sulfonamida dengan nama kimia asam-4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoil antranilat. Rumus molekulnya adalah $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, berat molekul 330,74 dan mempunyai rumus bangun sebagai berikut

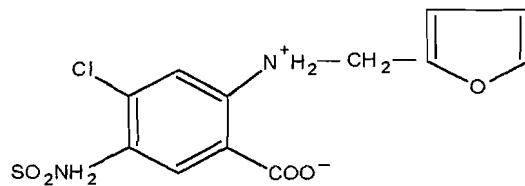


Gambar 5. Rumus Bangun Furosemida (Anonim, 1995).

Furosemida berbentuk kristal, warna putih sampai putih kekuningan dan tidak berbau dengan harga pKa 7,2. Furosemida praktis tidak larut dalam air; mudah larut dalam aseton, dalam dimetilforfamide dan dalam larutan alkali hidroksida; larut dalam metanol; agak sukar larut dalam etanol; sukar larut dalam eter; sangat sukar larut dalam kloroform. (Anonim, 1995)

b. Farmakodinamika

Furosemida merupakan diuretik kuat. Tempat kerja utamanya di bagian cabang menaik yang tebal dari jerat Henle, karena itu disebut sebagai loop diuretik. (Foye, 1995)



Gambar 6. Loop diuretik

Mekanisme kerja dari senyawa ini adalah memblokir pembawa Na^+ , K^+ , Cl^- dari tepi lumen dan dengan cara ini menghambat absorpsi ion natrium, kalium dan klorida dalam cabang tebal jerat Henle menaik. Sifat khas dari senyawa ini adalah kerjanya yang singkat akan tetapi sangat intensif sehingga sangat bermanfaat jika diperlukan kerja diuretik yang cepat dan intensif (Mutschler, 1991).

Timbulnya diuresis cepat, biasanya 30 menit setelah pemberian secara oral, mencapai maksimal dalam 2 atau 3 jam, dan selesai dalam 6 jam. Furosemida terutama bermanfaat seandainya diuretik lain tidak efektif karena terjadinya hiponatremia, hipokalemia dan alkalosis hipokloremik. Obat ini efektif untuk pengobatan edema yang berasal dari jantung, hati atau ginjal (Foye, 1995).

c. Farmakokinetika

i. Absorpsi

Pada pemberian secara oral, furosemida diabsorpsi dengan cepat tetapi tidak sempurna. Furosemida diabsorpsi sekitar 60-69% dari saluran cerna setelah pemberian dosis tunggal 80 mg secara oral. Kadar puncak 2,3 µg/ml dicapai dalam waktu 60-70 menit. Efek diuretik furosemida setelah pemberian secara oral terjadi pada 30 menit sampai 1 jam dan lama kerja obat biasanya 6-8 jam (Siswandono, 1995).

Dengan menggunakan perkiraan pKa 7,2 untuk gugus amin sekunder basa dapat diperkirakan bahwa absorpsi oral pada pH 5 sampai 8 dalam usus kecil mungkin terjadi melalui pembentukan pasangan ion yang mengarahkan kepada bentuk lipofilik furosemida yang dapat diabsorpsi (Foye, 1995).

ii. Distribusi

Furosemida dapat melintasi plasenta dan terdistribusi ke dalam air susu. Obat ini terikat pada protein plasma sekitar 95%. Sebagian disebabkan oleh penarikan ionik antara anion obat dan sisi kation molekul protein (Foye, 1995).

iii. Metabolisme dan Eliminasi

Waktu paro biologis furosemida kurang lebih 2 jam pada beberapa individu sehat yang diberikan secara oral. Pada individu dengan fungsi ginjal normal,

sejumlah kecil furosemida dimetabolisme di hati (10%) dengan penghilangan gugus furfuril. Furosemida dan metabolitnya diekskresi dalam urine melalui filtrasi glomerulus dan sekresi dari tubuli proksimal. Sekitar 50% dari dosis oral dan 80% dari dosis i.v. atau i.m. diekskresi ke dalam urine selama 24 jam.

Kebanyakan obat ini diekskresikan tanpa perubahan dalam urine (90%), kecuali untuk sejumlah kecil yang terdegradasi melalui pemecahan gugus yang tersubstitusi pada atom N (Foye, 1995).

B. Landasan Teori

Tablet furosemida mengandung bahan-bahan tambahan yang berbeda antara pabrik yang satu dengan pabrik yang lain, yang mungkin akan mempengaruhi laju disolusi furosemida itu sendiri. Furosemida di Indonesia diproduksi oleh beberapa industri dalam produk nama dagang maupun produk generik berlogo. Perbedaan proses pada masing-masing pabrik akan berpengaruh terhadap laju disolusi dari sediaan furosemida tersebut.

Karena furosemida sangat bermanfaat jika diperlukan kerja diuretik yang cepat dan intensif maka dianggap perlu untuk melakukan penelitian terhadap furosemida apakah memenuhi syarat farmakope dalam hal waktu hancur dan laju disolusi.

C. Hipotesis

Beberapa obat dibuat dan dipasarkan oleh lebih dari satu pabrik farmasi. Studi biofarmasetika memberi fakta yang kuat bahwa metode fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut.

Tablet furosemida diproduksi oleh beberapa industri dalam produk nama dagang maupun produk generik berlogo. Karena proses formulasi dan pabrikan dapat berpengaruh terhadap laju disolusi obat, dan lebih lanjut akan mempengaruhi tingkat efikasi obat (ekivalen terapeutik) yang dapat dipantau melalui uji disintegrasi dan uji disolusi.

BAB III

CARA PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat uji disintegrasi ZT 502 Erweka, alat uji disolusi DT 700 Erweka, spektrofotometer UV Genesis 10, pH meter, alat-alat gelas, timbangan analitik, mikropipet dan pipet volume.

2. Bahan

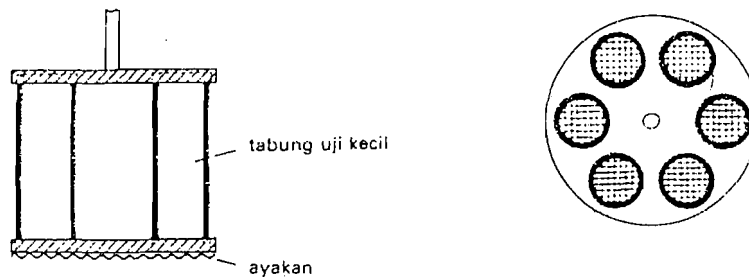
10 macam produk tablet furosemide 40 mg/tablet, media disolusi dapar fosfat pH 5,8, aquadest, bahan baku primer furosemida.

B. Jalannya Penelitian

1. Uji Disintegrasi 10 Macam Produk Tablet Furosemide 40 mg/tablet (Menurut USP XX)

Lima tablet dimasukkan ke dalam keranjang. Keranjang berupa tabung gelas, dengan ujung bawah dilengkapi kawat kasa tahan karat, lubang sesuai pengayak no. 4. Keranjang disisipkan searah di tengah-tengah tabung kaca, dicelupkan ke dalam air suhu 37° - 38°C kira-kira 1000 ml, sedalam tidak kurang 15 cm dan dapat dinaikturunkan dengan teratur 30 kali tiap menit. Tablet dinyatakan hancur jika

tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kasa, kecuali fragmen dari zat penyalut. Bila tidak dinyatakan waktu untuk menghancurkan kelima tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula atau selaput (Anief, 2000).



Gambar 7. Peralatan uji waktu hancur (menurut USP XX)

2. Pembuatan Larutan Dapar Fosfat pH 5,8

Dibuat dengan mencampur 50,0 ml kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dengan 3,6 ml natrium hidroksida 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida P secukupnya hingga 200,0 ml (Anonim, 1979).

3. Pembuatan Larutan Stok Furosemide 100 mg%

Timbang seksama furosemide 10 mg dan masukkan ke dalam labu takar 10 ml. Tambahkan sedikit NaOH untuk membantu melarutkan furosemide. Tambahkan dapar fosfat pH 5,8 sampai tanda (10 ml). Stok dapat disimpan dalam lemari es. Bila akan digunakan dibiarkan dulu dalam suhu kamar.

4. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Furosemide

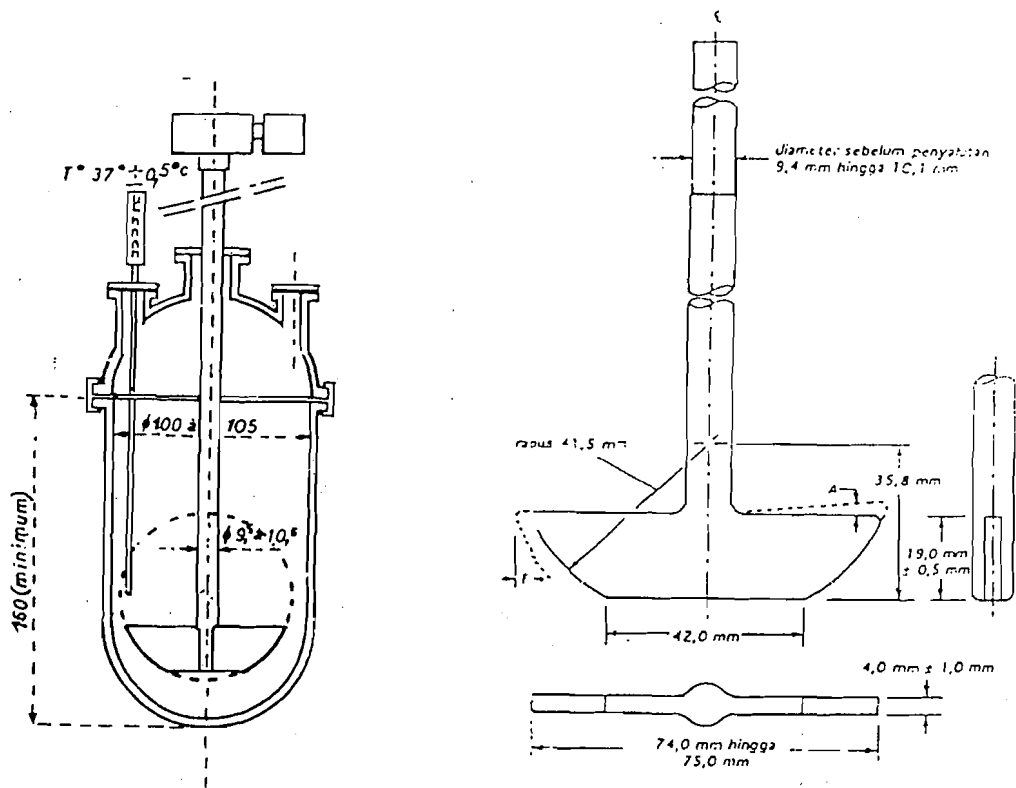
Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan terhadap furosemide dalam dapar fosfat pH 5,8. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada kisaran panjang gelombang 200 – 300 nm.

5. Pembuatan Kurva Baku

Dari larutan stok kerja furosemide, diambil volume tertentu dan diencerkan hingga diperoleh beberapa seri konsentrasi. Kemudian serapan dibaca pada panjang gelombang serapan maksimum. Yang perlu diingat bahwa serapan yang terbaca berada dalam rentang 0,2 - 0,8.

6. Uji Disolusi 10 Macam Tablet Furosemide 40 mg/tablet (Metode Paddle)

Sebagai medium disolusi digunakan dapar fosfat pH 5,8 yang diisikan ke dalam tabung disolusi sebanyak 900 ml, pada suhu $37 \pm 0,5$ °C. Masukkan satu tablet pada masing-masing tabung disolusi, kemudian jalankan alat uji disolusi metode paddle dengan kecepatan pengadukan 50 rpm selama 60 menit. Pengambilan sampel 5 ml dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60. Setiap pengambilan sampel diganti dengan media disolusi dengan volume dan suhu yang sama.



Gambar 8. Alat uji disolusi metode paddle dan pengaduk paddlenya

(Anonim, 1995).

C. Analisis Hasil

Pada uji disintegrasi dicatat waktu hancur tablet. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan yang tertinggal pada kasa keranjang alat uji disintegrasi merupakan massa yang tidak mempunyai inti yang jelas.

Pada uji disolusi diamati kadar furosemide terlarut dengan menggunakan spektrofotometer UV. Parameter yang diamati adalah kadar furosemida yang terlarut hingga 60 menit (Q_{60}) tidak kurang dari 80% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Analisis statistik dilakukan terhadap data ED (Efisiensi Disolusi) dari 10 macam produk tablet furosemide 40 mg/tablet. ED menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pelarutan dalam waktu t terhadap luas daerah persegi empat yang membatasi ordinat 100% dan absis t (Aiche, 1993). Untuk membandingkan variansi dari semua produk dilakukan analisis ANAVA satu jalan pada selang kepercayaan 95%, sedangkan untuk mengetahui produk mana yang menunjukkan perbedaan yang bermakna dilanjutkan dengan uji Post Hoc, dalam hal ini digunakan Tuckey HSD (Honestly Significant Difference).

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Uji Disintegrasi

Uji disintegrasi (waktu hancur) meneliti bagian pertama dalam tahap awal pelepasan zat aktif. Hasil uji disintegrasi dari 10 macam produk tablet furosemide menunjukkan rentang waktu hancur tablet dari 0 sampai 8 menit, seperti terlihat dalam tabel I. Hal ini sesuai dengan ketentuan dalam FI yaitu waktu untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut.

Tabel I. Waktu hancur 10 macam tablet furosemida

Replikasi	Waktu Hancur (menit)									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	2,58	7,68	4,98	1,83	0,85	0,75	6,60	0,35	5,38	0,63
2	3,00	7,62	4,93	2,47	1,02	0,70	6,07	0,30	5,17	0,58
3	2,53	8,03	4,87	2,13	1,10	0,98	6,42	0,20	5,08	0,52
4	3,43	8,07	5,33	2,63	0,88	0,80	6,90	0,35	5,65	0,52
Mean	2,88	7,85	5,03	2,26	0,96	0,81	6,50	0,30	5,32	0,56
SD	0,42	0,23	0,21	0,36	0,12	0,12	0,35	0,07	0,25	0,05

Uji disintegrasi ini dianggap penting karena merupakan salah satu komponen dalam pengendalian kualitas fabrikasi tablet. Selain itu uji disintegrasi memberikan jaminan teknologi misalnya pada reproduibilitas suatu lot fabrikasi. Namun demikian waktu hancur yang baik tidak menjamin efektivitas sediaan obat. Oleh karena itu dilakukan uji disolusi yang diperkirakan lebih menjamin efektivitas suatu sediaan obat.

B. Uji Disolusi

Sebelum melakukan penentuan laju disolusi furosemide, dilakukan *scanning* panjang gelombang serapan maksimum furosemide dalam media disolusi dapar fosfat pH 5,8. Panjang gelombang serapan maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorban yang maksimum. Diperoleh panjang gelombang maksimum furosemide pada 275 nm.

Alasan dilakukan pengukuran pada panjang gelombang serapan maksimum adalah (Mulja dan Suherman, 1995) :

1. Perubahan serapan untuk setiap satuan kadar adalah paling besar pada panjang gelombang serapan maksimum, sehingga akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimum pula.
2. Sekitar panjang gelombang serapan maksimum bentuk pita (kurva) serapan adalah datar atau perubahan serapan dengan perubahan panjang gelombang yang kecil akan minimum sehingga hukum Lambert Beer akan dipenuhi dengan baik.

Sehingga dengan mengukur pada panjang gelombang maksimum akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimal dan perubahan panjang gelombang yang minimum.

Analisis dengan spektrofotometer UV selalu melibatkan pembacaan absorban radiasi elektromagnetik oleh molekul atau radiasi elektromagnetik yang diteruskan (transmittan). Persoalannya adalah bagaimana membaca rentang absorban (A) yang memenuhi syarat sehingga akan meminimumkan galat sistematis. Untuk pembacaan A atau transmittan (T) pada daerah yang terbatas, kesalahan penentuan kadar hasil analisis dinyatakan sebagai



$$\frac{\Delta C}{C} = \frac{0,4343}{\log T} \times \frac{\Delta T}{T}$$

ΔT adalah harga rentang skala transmittan terkecil dari alat yang masih dapat terbaca pada analisis dengan metode spektrofotometer UV. Harga ΔT untuk setiap spektrofotometer UV biasanya bervariasi 0,2 – 1 % dan selalu dicantumkan sebagai spesifikasi instrumen. Dari rumus tersebut di atas dapat diperhitungkan kesalahan pembacaan A atau T pada analisis dengan metode spektrofotometri UV. Pembacaan A (0,2 – 0,8) atau %T (15% - 65%) akan memberikan persentase kesalahan analisis yang dapat diterima (0,5 – 1 %), untuk $\Delta T = 1\%$ (Mulja dan Suherman, 1995).

Kurva baku dibuat dari larutan baku kerja (*reference standard*) furosemide yang diamati dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum yaitu 275 nm. Seri konsentrasi yang digunakan adalah 4, 5, 6, 7 dan 8 $\mu\text{g/ml}$. Diamati absorbansi dari masing-masing larutan seperti yang tertera pada tabel II, kemudian dibuat kurva konsentrasi versus absorbansi.

Tabel II. Seri konsentrasi furosemide dan absorbansinya untuk kurva baku.

C ($\mu\text{g/ml}$)	A (275 nm)
4	0,266
5	0,331
6	0,389
7	0,457
8	0,522

Dari hasil perhitungan diperoleh persamaan garis regresi kurva baku furosemide $y = 0,0638x + 0,0102$, dengan harga koefisien korelasi (r) = 0,9997, yang lebih besar dari r tabel ($\alpha = 0,05$) = 0,9. Harga r hitung yang lebih besar dari r tabel menunjukkan adanya korelasi linier antara konsentrasi dan nilai absorbansi larutan furosemide.

Uji disolusi terhadap 10 macam tablet furosemide dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui bioekivalensi secara *in vitro* antara produk-produk obat tersebut. Laju pelarutan dikorelasikan dengan laju penyerapan dan jumlah zat aktif yang terlarut dikorelasikan dengan jumlah zat aktif yang terserap. Kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatas kecepatan (*rate limiting step*) sebelum obat berada dalam darah. Apabila suatu sediaan padat berada dalam saluran cerna, ada dua kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan, yaitu bahan berkhasiat dari sediaan padat tersebut pertama-tama harus terlarut, sesudah itu barulah obat yang berada dalam larutan melewati membran saluran cerna. Dengan demikian uji disolusi *in vitro* dapat memberikan pengukuran bioavailabilitas obat dan gambaran efektivitas sediaan obat tersebut.

Uji disolusi *in vitro* mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media *aqueous* dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. Sejumlah faktor yang harus dipertimbangkan dalam uji disolusi; pertama, ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan; kedua, jumlah pengadukan dan sifat pengadukan; ketiga, suhu media pelarutan harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindarkan; dan keempat, sifat media pelarutan. Uji disolusi pada penelitian ini menggunakan wadah yang mempunyai alas bulat dengan kapasitas 1000 ml (volume media disolusi 900 ml). Kapasitas yang cukup besar ini untuk mengamati kemaknaan pelarutan furosemida yang sangat sukar larut dalam air. Model pengaduk yang digunakan adalah metode paddle dengan kecepatan pengadukan 50 rpm. Suhu media pelarutan diatur pada $37 \pm 0,5$ °C, mengkondisikan pada suhu tubuh. Sebagai media pelarutan digunakan dapar fosfat karena furosemida

praktis tidak larut dalam air selain itu di tubuh manusia terdapat sistem buffer campuran H_2PO_4^- dan HPO_4^{2-} . Pelarutan dilakukan pada pH tetap, merupakan cara yang paling sederhana dan paling banyak dilakukan. Media dapar fosfat yang digunakan adalah pH 5,8. Dengan perkiraan harga $\text{pK}_a = 7,2$ dengan menggunakan persamaan Handerson-Hasselbach, dapat diperkirakan bahwa absorpsi oral (60 – 69 %) terjadi di duodenum (pH 5 – 6) yang merupakan peralihan antara cairan asam dan basa. Hal ini sesuai dengan teori “difusi non-ionik atau hipotesis pH partisi”.

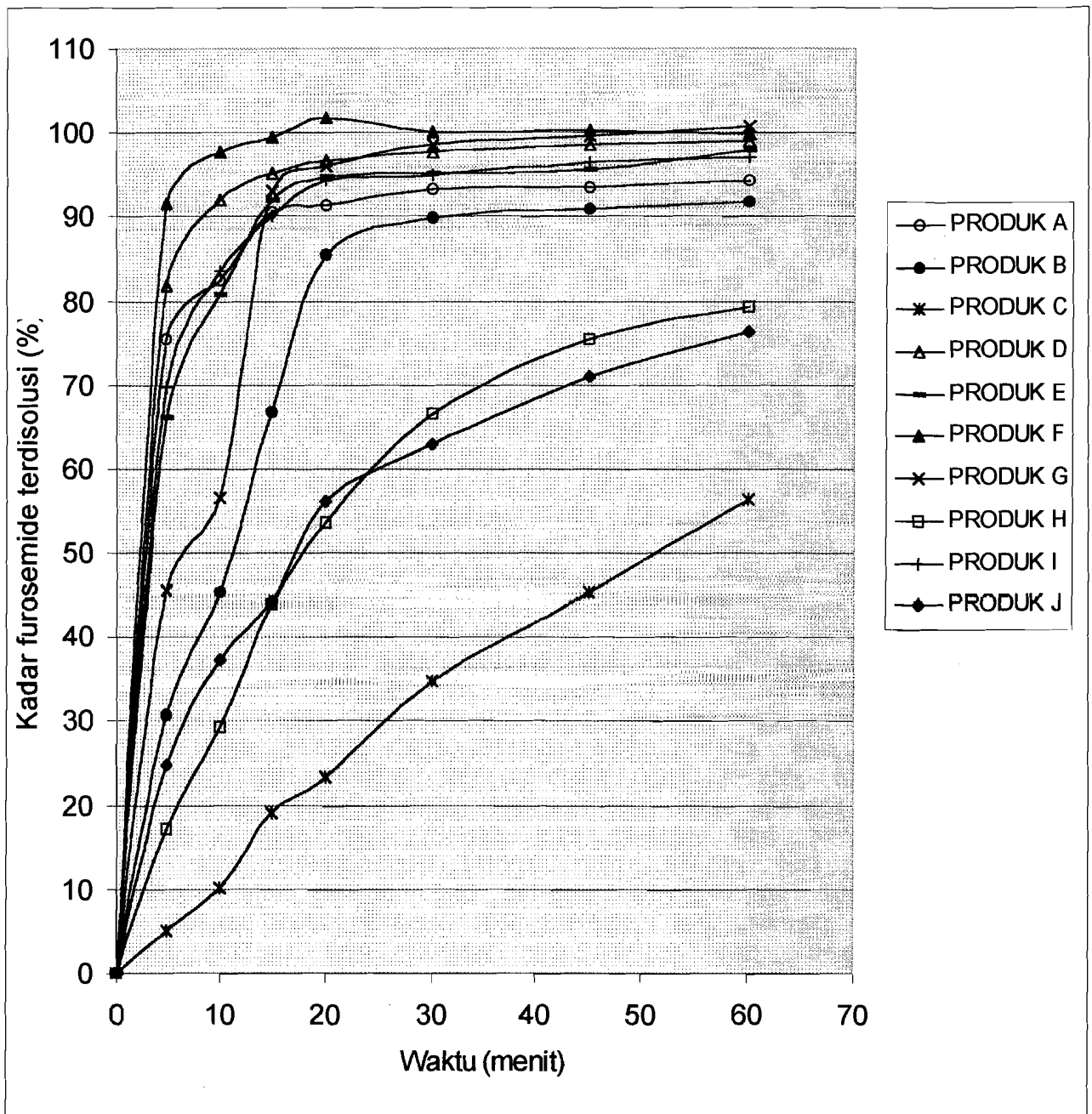
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{\text{C bentuk terionkan (I)}}{\text{C bentuk tak terionkan (NI)}}$$

Penetapan kadar furosemida terlarut dilakukan secara fisiko-kimia dengan mengukur sampel dari masing-masing waktu sampling pada spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum. Laju disolusi kesepuluh macam produk tablet furosemide dapat dilihat pada tabel III berikut ini.

Tabel III. Rerata (\pm SD) furosemide terdisolusi dari 10 macam produk tablet furosemide selama 60 menit.

Produk	Waktu (menit)						
	5	10	15	20	30	45	60
A	75,385 \pm 3,184	82,374 \pm 2,376	90,604 \pm 0,932	91,386 \pm 1,506	93,299 \pm 0,601	93,451 \pm 1,121	94,380 \pm 0,489
B	30,774 \pm 1,198	45,280 \pm 1,739	66,661 \pm 2,228	85,442 \pm 4,416	89,863 \pm 2,577	90,919 \pm 2,630	91,832 \pm 2,242
C	5,001 \pm 1,304	10,203 \pm 1,806	18,978 \pm 2,820	23,294 \pm 1,629	34,796 \pm 2,086	45,286 \pm 0,682	56,381 \pm 1,733
D	81,904 \pm 2,217	91,948 \pm 2,120	95,068 \pm 2,023	96,575 \pm 1,732	97,813 \pm 1,133	98,485 \pm 0,936	99,014 \pm 0,779
E	66,032 \pm 2,474	80,719 \pm 2,212	91,884 \pm 3,383	94,720 \pm 1,865	95,518 \pm 1,425	95,971 \pm 1,269	97,899 \pm 1,405
F	91,526 \pm 1,521	97,674 \pm 2,181	99,493 \pm 2,302	101,663 \pm 2,124	100,060 \pm 1,230	100,162 \pm 1,434	99,872 \pm 1,440
G	45,635 \pm 1,875	56,598 \pm 2,955	92,977 \pm 2,408	96,101 \pm 2,022	98,456 \pm 0,377	99,561 \pm 0,729	100,668 \pm 0,596
H	17,230 \pm 2,227	29,157 \pm 1,753	43,796 \pm 2,070	53,618 \pm 2,576	66,465 \pm 1,458	75,422 \pm 0,854	79,195 \pm 0,812
I	69,833 \pm 2,037	83,582 \pm 1,241	90,089 \pm 2,284	94,275 \pm 2,077	95,052 \pm 1,905	96,410 \pm 1,603	97,149 \pm 1,400
J	24,725 \pm 3,096	37,275 \pm 1,497	44,287 \pm 1,699	56,260 \pm 1,941	62,971 \pm 3,154	71,039 \pm 1,960	76,292 \pm 0,954

Dari data tersebut dapat dibuat kurva profil laju disolusinya, yang dapat dilihat pada gambar 9, yang menunjukkan adanya profil yang bervariasi. Berarti pula adanya variasi dalam bioavailabilitas dari produk- produk obat tersebut.



Gambar 9. Profil laju disolusi sepuluh produk furosemide 40 mg/tablet pada media dapar fosfat pH 5,8 pada suhu $37 \pm 0,5$ °C.

Perbedaan dalam bioavailabilitas antara produk-produk obat dari zat terapeutik sama bisa jadi karena perbedaan preformulasi zat aktif, bahan tambahan dalam formulasi yang digunakan, metode dari produk pabrik pembuat yang digunakan, kerasnya prosedur kontrol kualitas dalam proses pembuatan, dan bahkan metode penanganan, pengemasan, dan penyimpanan (Ansel, 1989). Perkembangan ilmu teknologi modern membuktikan, bahwa formulasi obat yang sudah baik dalam suatu pabrik bisa sama sekali berubah bila dibuat di pabrik lain dengan penggunaan alat-alat yang berbeda (Syukri, 2002).

Variabel-variabel yang dapat membantu ke perbedaan antar produk adalah banyak. Misalnya dalam pembuatan tablet, bahan atau jumlah bahan yang berbeda dari komponen formulasi seperti pengisi, zat pendisintegrasi, pengikat, pelumas, zat warna, pemberi rasa, dan penyalutan yang mungkin digunakan. Ukuran partikel dan bentuk kristal dari suatu komponen farmasi atau terapeutik bisa bervariasi antarformulasi. Tablet bisa bervariasi dalam bentuk, ukuran, dan kekerasan tergantung *punch* dan *die* yang dipilih untuk digunakan oleh pembuat tersebut dan tekanan kompresi yang digunakan dalam proses tersebut. Selama pengemasan, pengapalan, dan penyimpanan, integritas dari tablet tersebut bisa diubah oleh tumbukan fisik yang kuat atau perubahan dalam kondisi kelembapan, temperatur, atau melalui interaksi dengan komponen-komponen wadah. Masing-masing faktor yang dicatat bisa mempunyai pengaruh terhadap laju disintegrasi (penghancuran) tablet, disolusi obat, dan akibatnya terhadap laju dan besarnya absorpsi obat (Ansel, 1989).

Penentuan laju disolusi furosemide berdasarkan parameter persen terlarut pada 60 menit memberikan hasil seperti tertera pada tabel IV.

Tabel IV. Hasil penentuan laju disolusi furosemide pada 60 menit sesuai persyaratan FI edisi IV.

Produk	Hasil (%)	Syarat (%)	Kesimpulan
A	94,380	80	+
B	91,832	80	+
C	56,381	80	-
D	99,014	80	+
E	97,899	80	+
F	99,872	80	+
G	100,668	80	+
H	79,195	80	-
I	97,149	80	+
J	76,292	80	-

Keterangan : + memenuhi syarat

- tidak memenuhi syarat

Dari tabel tersebut dapat dilihat hasil yang bervariasi, dimana tujuh produk memenuhi persyaratan termasuk di dalamnya produk generik (A dan B) dan tiga produk lainnya (C, H dan I) yang semuanya merupakan produk paten tidak memenuhi persyaratan Farmakope. Di dalam FI edisi IV dijelaskan persyaratan disolusi untuk tablet furosemide hingga menit ke-60 adalah tidak kurang dari 80 % dari yang tertera pada etiket (Anonim, 1995). Di antara kesepuluh produk tablet furosemida yang diuji terdapat satu formulasi pembanding yaitu produk E (Lasix® dari Hoesch) karena sejarah penggunaan klinik yang panjang.

Berdasarkan hasil uji disintegrasi dan uji disolusi, dapat diketahui bahwa waktu hancur (disintegrasi) yang singkat tidak menjamin laju pelarutan (disolusi) zat aktif

yang efektif. Hal ini dapat dilihat dari ketiga produk (C, H dan J) yang memiliki waktu hancur rata-rata yang tergolong cepat yaitu masing-masing 5,03 menit, 0,30 menit dan 0,56 menit (*instantaneous*), namun tidak memenuhi persyaratan farmakope dalam hasil laju disolusi.

Seperti penjelasan sebelumnya bahwa waktu hancur yang baik tidak menjamin efektivitas sediaan obat. Uji disintegrasi hanya memberikan pengukuran yang tepat pada pembentukan fragmen, granul, atau agregat dari bentuk sediaan padat, sedangkan proses pelarutan berhubungan dengan luas permukaan efektif obat (ukuran partikel) yang mana semakin besar luas permukaan efektif / semakin kecil ukuran partikel obat maka makin cepat laju pelarutannya. Pada uji disintegrasi, disintegrasi yang sempurna ditakrifkan sebagai keadaan dimana berbagai residu tablet, kecuali fragmen penyalut yang tidak larut, tinggal dalam saringan (pengayak no. 4) alat penguji sebagai massa yang lunak dan tidak mempunyai inti yang teraba. Dari hasil pengamatan proses disintegrasi produk tablet C, H dan J, fragmen-fragmen yang melewati saringan mempunyai ukuran yang sangat kasar sehingga memberikan data laju pelarutan yang lambat.

Untuk analisis statistik digunakan analisis varian satu jalan (*one-way ANOVA*) terhadap Efisiensi Disolusi (ED), karena melibatkan hanya satu peubah bebas. Efisiensi Disolusi (ED) menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva pelarutan dalam waktu t terhadap luas daerah persegi empat yang membatasi ordinat 100% dan absis t (Aiache, 1993). Nilai ED dari 10 produk tablet furosemida disajikan dalam tabel V berikut ini.

Tabel V. Efisiensi Disolusi (ED_{15} , ED_{45} dan ED_{60}) dari 10 macam produk tablet

furosemida

Replikasi	ED_{15} dari 10 produk tablet furosemida (%)									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	66,516	36,731	6,376	73,435	65,811	78,569	50,323	21,110	67,356	27,684
2	70,116	36,065	8,162	74,943	62,221	81,140	48,315	23,831	64,674	29,312
3	67,240	36,146	8,677	73,611	65,769	78,068	48,254	22,231	65,394	27,771
4	66,877	36,897	9,708	73,192	63,123	80,818	51,403	23,873	67,188	27,425
Mean	67,687	36,460	8,231	73,795	64,231	79,649	49,574	22,761	66,153	28,048
SD	1,646	0,416	1,394	0,784	1,837	1,555	1,553	1,340	1,327	0,855

Replikasi	ED_{45} dari 10 produk tablet furosemida (%)									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	83,597	68,303	22,882	89,253	86,858	92,017	81,151	48,186	86,508	49,231
2	85,833	69,958	25,479	89,610	83,509	94,733	81,078	51,334	83,160	49,613
3	84,296	69,911	24,996	88,995	85,048	92,334	81,424	50,194	84,670	51,599
4	83,547	72,676	26,217	90,383	83,903	94,952	82,943	50,265	86,607	51,630
Mean	84,318	70,212	24,893	89,560	84,829	93,509	81,649	49,995	85,236	50,518
SD	1,066	1,814	1,432	0,604	1,502	1,548	0,875	1,314	1,646	1,275

Replikasi	ED_{60} dari 10 produk tablet furosemida (%)									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	86,083	73,461	29,605	91,744	89,676	93,625	85,676	55,248	89,413	54,829
2	87,922	74,887	31,767	91,705	86,465	96,320	85,833	58,065	86,135	55,686
3	86,927	75,732	31,343	91,271	88,167	94,043	86,199	56,953	87,524	57,218
4	85,939	77,933	32,800	92,710	87,117	96,557	87,354	57,028	89,416	57,487
Mean	86,718	75,503	31,379	91,857	87,856	95,136	86,265	56,823	88,122	56,305
SD	0,913	1,871	1,331	0,607	1,401	1,516	0,758	1,166	1,596	1,264

Hasil analisis statistik test of homogeneity of variances terhadap ED_{15} , ED_{45} dan ED_{60} diperoleh informasi bahwa data mempunyai varian yang sama atau data terdistribusi normal, sehingga berlaku asumsi untuk Anava.

Anava memandang variasi data bersumber dari dua hal yaitu perbedaan antarkelompok dan perbedaan di dalam kelompok. Asumsi yang digunakan pada pengujian Anava yaitu (1) populasi-populasi yang akan diuji berdistribusi normal;

(2) varians dari populasi-populasi tersebut adalah sama; dan (3) sampel tidak berhubungan satu dengan yang lain. Anava kemudian dilanjutkan dengan Post Hoc yaitu Tuckey HSD (*Honestly Significant Difference*) dengan interval kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) untuk menunjukkan tingkat kemaknaan perbedaan antara dua produk. Dari hasil analisis statistik penelitian ini menunjukkan sebagian besar produk berbeda bermakna / signifikan dengan produk lain.

Penilaian klinik penting dalam mengevaluasi hasil dari studi bioekivalensi. Perbedaan kecil antarproduk, sekalipun bermakna secara statistik, dapat menghasilkan perbedaan yang kecil dalam respon terapeutik. Namun demikian bukan berarti dapat diabaikan karena banyak pula kasus bahwa variasi dalam bioavailabilitas dari produk-produk obat telah menghasilkan kegagalan terapi pada pasien yang makan dua produk obat yang tidak ekivalensi dalam waktu terapinya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Produk tablet furosemida generik yang diuji (A dan B) memenuhi persyaratan Q_{60} sesuai dengan ketentuan Farmakope Indonesia yaitu tidak kurang dari 80% dari jumlah yang tertera pada etiket.
2. Terdapat tiga produk tablet furosemida paten (C, H dan J) yang tidak memenuhi persyaratan Q_{60} .
3. Diperoleh profil disolusi yang bervariasi dari 10 macam produk tablet furosemida yang diuji. Hal ini memberikan fakta yang kuat bahwa metode pabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi disolusi obat tersebut.

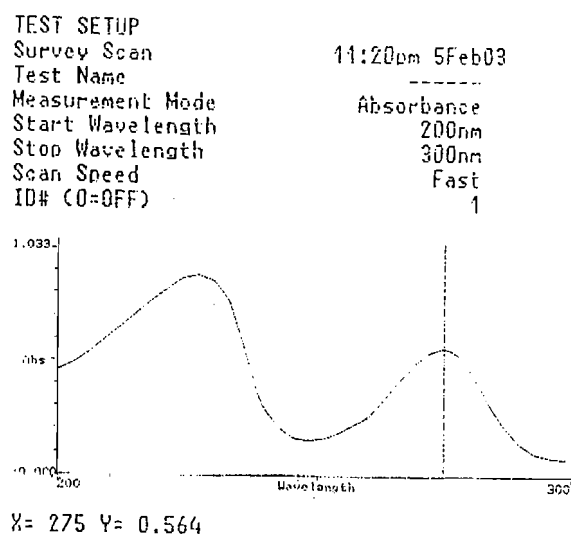
B. Saran

Disarankan peneliti selanjutnya untuk melakukan uji bioekivalensi produk menggunakan data darah atau data urine.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H.M., 1989, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, 481, Mack Publishing Company: Easton-Pensylvania.
- Aiache, J.M., Devissaguet, J.Ph., dan Guyot-Hermann, A.-M., 1993, *Farmasetika 2 Biofarmasetika*, diterjemahkan oleh Dr. Widji Soeratri, edisi II, 133-135, 372-399, Airlangga University Press: Surabaya.
- Avanti Christina, S. Dewi Maria, T. Yenny Nancy, dan Moegihardjo, 2000, Disolusi Piroksikam dari Berbagai Sediaan Kapsul yang Beredar, *Prosiding Forum Temu Ilmiah Farmasetika*, 136-142, Bandung : Fakultas Farmasi UBAYA dan Fakultas Farmasi UNAIR
- Anief, Moh, 2000, *Ilmu Meracik Obat*, edisi VIII, 214-216, Gadjah Mada University Press: Jogjakarta
- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta
- Anonim, 1982, *Buku Teks Wilson dan Gisvold Kimia Farmasi dan Medisinal Organik*, jilid kedua, diterjemahkan oleh Mustofa Fatah, Apt., edisi VIII, 531, J.B. Lippincott Company: Philadelphia-Toronto.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, 400-402, 1083-1087, Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
- Ansel, C., Howard, 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, edisi IV, 131-134, UI Press: Jakarta.
- Chow, S.C., Liu, J.P., 1992, *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, Marcel Dekker Inc.: New York, Basel, H.K.
- Foye , O. William, 1995, *Prinsip-Prinsip Kimia Medisinal*, jilid I, 865-867, Gadjah Mada University Press: Jogjakarta.
- Ganiswara, G., Sulistia, 1995, *Farmakologi dan Terapi*, edisi IV, 389-393, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran- Universitas Indonesia: Jakarta.
- Hanson, William, A., 1991, *Handbook Of Dissolution Testing*, 21-24, Aster Publishing Corporation: USA.
- Mulja, H., dan Suherman, 1995, *Analisis Instrumental*, 26-39, Airlangga University Press: Surabaya.

- Mutschler, Ernst, 1991, *Dinamika Obat*, diterjemahkan oleh Dr. Mathilda B. Widiyanto dan Dr. Anna Setiadi Ranti, edisi V, 571-572, Penerbit ITB: Bandung.
- Noviandi, Yudi, 1998, Peningkatan Kecepatan Disolusi Intrinsik Propifenazon Melalui Pembentukan Dispersi Padat Dengan Parasetamol, *Skripsi*, Fakultas Farmasi : UGM
- Qureshi, S., A., dan McGilveray, I., J., 1998, Assessment of Pharmaceutical Quality of Furosemide Tablets from Multinational Markets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 24(11), 995-1005, Marcel Dekker Inc. : New York.
- Sastrohamidjojo, H., 1991, *Spektroskopi*, edisi II, 571-572, Liberty: Jogjakarta.
- Shargel, dan Yu, 1988, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, diterjemahkan oleh Dr. Fasich, Apt. dan Dra. Siti Sjamsiah, Apt., edisi II, 96-100, 167-169, 181-189, Airlangga University Press: Surabaya.
- Siregar, Charles, et.all, 1996, Uji Disolusi 21 Macam Tablet/Kapsul Yang Termasuk Obat Esensial Nasional, *Prosiding Kongres Ilmiah XI Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia*, Semarang : Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA ITB
- Siswondo, dan Soekarjo, B., 1995, *Kimia Medisinal*, 463, Airlangga University Press: Surabaya.
- Sjuib, Fauzi, 2000, Biofarmasi di Indonesia Menghadapi Era Globalisasi, *Prosiding Forum Temu Ilmiah Farmasetika*, Bandung : Jurusan Farmasi FMIPA ITB
- Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, 31-61, UII Press: Jogjakarta
- Wurster, D., E., dan Taylor, P., W., 1965, Dissolution Rates, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 54 number 2, 169-175

LAMPIRAN 1**Scanning Panjang Gelombang Serapan Maksimum Sinar UV Furosemide Dalam Larutan Dapar Fosfat pH 5,8**

Gambar 10. Scanning panjang gelombang serapan maksimum sinar UV furosemide dalam dapar fosfat pH 5,8

LAMPIRAN 2

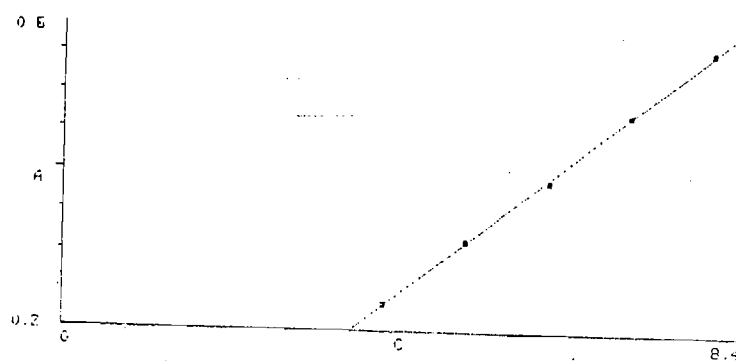
Kurva Baku Furosemide Dalam Dapar Fosfat pH 5,8

Std Curve - Standards 9:24pm 7Mar03
Test Name KURVA BAKU
Date Standards Measured 7Mar03
Wavelength 275nm
Ref. Wavelength Correction Off
Curve Fit Linear

Std#	C	A(275nm)
1	4.000	0.266
2	5.000	0.331
3	6.000	0.389
4	7.000	0.457
5	8.000	0.522

Curve Fit = Linear

Slope	0.064
Intercept	0.010
Std Dev	0.003
Corr Coeff	1.000



Gambar 11. Kurva baku furosemide

LAMPIRAN 3

Tabel VI. Serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60 pada uji disolusi sepuluh macam produk tablet furosemide

Produk Tablet Furosemide A

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,425	5x	0,462	5x	0,423	5x	0,441	5x
10	0,469	5x	0,488	5x	0,484	5x	0,459	5x
15	0,327	8x	0,333	8x	0,326	8x	0,327	8x
20	0,326	8x	0,337	8x	0,326	8x	0,328	8x
30	0,333	8x	0,336	8x	0,336	8x	0,332	8x
45	0,332	8x	0,335	8x	0,337	8x	0,328	8x
60	0,333	8x	0,334	8x	0,337	8x	0,334	8x

Produk Tablet Furosemide B

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,432	2x	0,440	2x	0,471	2x	0,443	2x
10	0,347	4x	0,325	4x	0,318	4x	0,330	4x
15	0,241	8x	0,245	8x	0,238	8x	0,256	8x
20	0,295	8x	0,320	8x	0,299	8x	0,327	8x
30	0,315	8x	0,320	8x	0,326	8x	0,336	8x
45	0,316	8x	0,321	8x	0,333	8x	0,335	8x
60	0,321	8x	0,321	8x	0,334	8x	0,335	8x

Produk Tablet Furosemide C

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,118	1x	0,124	1x	0,172	1x	0,194	1x
10	0,225	1x	0,305	1x	0,327	1x	0,338	1x
15	0,447	1x	0,578	1x	0,525	1x	0,634	1x
20	0,311	2x	0,330	2x	0,346	2x	0,364	2x
30	0,461	2x	0,531	2x	0,496	2x	0,508	2x
45	0,636	2x	0,646	2x	0,641	2x	0,657	2x
60	0,395	4x	0,401	4x	0,400	4x	0,422	4x

LAMPIRAN 3 (Lanjutan)

Produk Tablet Furosemide D

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,302	8x	0,310	8x	0,291	8x	0,299	8x
10	0,332	8x	0,340	8x	0,341	8x	0,325	8x
15	0,338	8x	0,338	8x	0,346	8x	0,353	8x
20	0,340	8x	0,347	8x	0,347	8x	0,355	8x
30	0,352	8x	0,348	8x	0,345	8x	0,354	8x
45	0,352	8x	0,348	8x	0,347	8x	0,354	8x
60	0,352	8x	0,347	8x	0,349	8x	0,353	8x

Produk Tablet Furosemide E

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,247	8x	0,233	8x	0,254	8x	0,243	8x
10	0,301	8x	0,286	8x	0,302	8x	0,291	8x
15	0,349	8x	0,331	8x	0,332	8x	0,320	8x
20	0,350	8x	0,338	8x	0,342	8x	0,335	8x
30	0,349	8x	0,339	8x	0,338	8x	0,343	8x
45	0,348	8x	0,338	8x	0,342	8x	0,340	8x
60	0,349	8x	0,340	8x	0,351	8x	0,348	8x

Produk Tablet Furosemide F

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,524	5x	0,535	5x	0,520	5x	0,538	5x
10	0,555	5x	0,576	5x	0,548	5x	0,566	5x
15	0,555	5x	0,578	5x	0,560	5x	0,581	5x
20	0,566	5x	0,588	5x	0,569	5x	0,588	5x
30	0,558	5x	0,569	5x	0,562	5x	0,573	5x
45	0,554	5x	0,568	5x	0,559	5x	0,571	5x
60	0,550	5x	0,565	5x	0,553	5x	0,565	5x

LAMPIRAN 3 (Lanjutan)

Produk Tablet Furosemide G

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,282	5x	0,268	5x	0,256	5x	0,270	5x
10	0,334	5x	0,310	5x	0,325	5x	0,350	5x
15	0,332	8x	0,337	8x	0,332	8x	0,350	8x
20	0,339	8x	0,343	8x	0,354	8x	0,352	8x
30	0,352	8x	0,354	8x	0,353	8x	0,355	8x
45	0,352	8x	0,356	8x	0,356	8x	0,358	8x
60	0,355	8x	0,357	8x	0,360	8x	0,358	8x

Produk Tablet Furosemide H

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,425	1x	0,570	1x	0,473	1x	0,527	1x
10	0,404	2x	0,442	2x	0,398	2x	0,445	2x
15	0,598	2x	0,607	2x	0,657	2x	0,648	2x
20	0,362	4x	0,403	4x	0,397	4x	0,385	4x
30	0,466	4x	0,489	4x	0,478	4x	0,470	4x
45	0,531	4x	0,543	4x	0,533	4x	0,540	4x
60	0,555	4x	0,567	4x	0,563	4x	0,557	4x

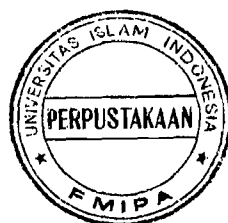
Produk Tablet Furosemide I

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,420	5x	0,394	5x	0,400	5x	0,411	5x
10	0,485	5x	0,472	5x	0,483	5x	0,488	5x
15	0,331	8x	0,323	8x	0,317	8x	0,335	8x
20	0,345	8x	0,330	8x	0,338	8x	0,345	8x
30	0,345	8x	0,331	8x	0,341	8x	0,345	8x
45	0,347	8x	0,337	8x	0,341	8x	0,349	8x
60	0,350	8x	0,339	8x	0,342	8x	0,346	8x

LAMPIRAN 3 (Lanjutan)

Produk Tablet Furosemide J

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,393	2x	0,402	2x	0,337	2x	0,311	2x
10	0,505	2x	0,550	2x	0,544	2x	0,548	2x
15	0,601	2x	0,631	2x	0,643	2x	0,658	2x
20	0,399	4x	0,392	4x	0,422	4x	0,410	4x
30	0,441	4x	0,423	4x	0,467	4x	0,470	4x
45	0,486	4x	0,507	4x	0,508	4x	0,519	4x
60	0,525	4x	0,541	4x	0,542	4x	0,545	4x



LAMPIRAN 4

Tabel VII. Contoh perhitungan kadar furosemida terdisolusi hasil uji disolusi furosemida 40 mg/tablet

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar furosemide terdisolusi					
			mg/1000ml	mg/1000 x pengenceran	mg/900ml	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,247	8x	3,712	29,696	26,726	0,000	26,726	66,815
10	0,301	8x	4,558	36,464	32,818	0,148	32,966	82,415
15	0,349	8x	5,310	42,480	38,232	0,330	38,562	96,405
20	0,350	8x	5,326	42,608	38,347	0,542	38,889	97,222
30	0,349	8x	5,310	42,480	38,232	0,755	38,987	97,467
45	0,348	8x	5,295	42,360	38,124	0,967	39,091	97,727
60	0,349	8x	5,310	42,480	38,232	1,179	39,411	98,527

1. Kadar mg/900ml diperoleh dengan memasukkan serapan yang diperoleh pada persamaan garis lurus x 0,9 (karena kurva baku dalam mg/1000ml).
2. Pengambilan medium tiap selang waktu sebanyak 5 ml, lalu diganti dengan medium disolusi yang baru dengan volume dan suhu yang sama, sehingga tiap pengambilan terjadi pengurangan konsentrasi dalam medium disolusi. Agar konsentrasi dalam medium dapat dianggap tetap maka konsentrasi medium disolusi yang diambil tersebut dijadikan faktor koreksi. Faktor koreksi ini dijumlahkan dengan konsentrasi yang didapatkan pada pengukuran selanjutnya.
Faktor koreksi pada menit ke-10 = $5\text{ml}/900\text{ml} \times 26,726 = 0,148$
3. Persentase furosemide terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar furosemide terdisolusi dengan kadar awal furosemide.

Persentase furosemide terdisolusi pada menit ke-5 adalah :

$$26,726 / 40 \times 100\% = 66,815$$

LAMPIRAN 5

Analisis Statistik ANAVA Satu Jalan dan Tuckey HSD terhadap ED₁₅, ED₄₅ dan

ED₆₀

ED₁₅

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
ED15	4	67.68725	1.64592	.82296	65.06826	70.30624	66.516	70.116
Produk A	4	36.45975	.41595	.20797	35.79790	37.12160	36.065	36.897
Produk B	4	8.23075	1.39358	.69679	6.01328	10.44822	6.376	9.708
Produk C	4	73.79525	.78421	.39211	72.54741	75.04309	73.192	74.943
Produk D	4	64.23100	1.83754	.91877	61.30711	67.15489	62.221	65.811
Produk E	4	79.64875	1.55516	.77758	77.17417	82.12333	78.068	81.140
Produk F	4	49.57375	1.56282	.77641	47.10291	52.04459	48.254	51.403
Produk G	4	22.76125	1.34017	.67008	20.62878	24.89372	21.110	23.873
Produk H	4	66.15300	1.32690	.66345	64.04164	68.26436	64.674	67.356
Produk I	4	28.04800	.85538	.42769	26.68691	29.40909	27.425	29.312
Produk J	4	28.04800	.85538	.42769	26.68691	29.40909	27.425	29.312
Total	40	49.65888	23.50310	3.71617	42.14222	57.17553	6.376	81.140

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		ED15
N		40
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	49.65887
	Std. Deviation	23.50310
Most Extreme Differences	Absolute	.203
	Positive	.107
	Negative	-.203
Kolmogorov-Smirnov Z		1.287
Asymp. Sig. (2-tailed)		.073

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Analisis One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

1. Hipotesis

H_0 : fungsi distribusi populasi normal

H_1 : fungsi distribusi populasi tidak normal

2. Pengambilan Keputusan

- Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima
- Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Terlihat bahwa pada kolom asymptomatic significant dua sisi adalah 0,073, atau probabilitas di atas 0,05. Maka H_0 diterima atau distribusi populasi ED₁₅ kesepuluh produk adalah normal.

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ED15	Between Groups	21489.633	9	2387.737	1331.415	.000
	Within Groups	53.802	30	1.793		
	Total	21543.435	39			

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Analisis ANOVA**1. Hipotesis**

H_0 : Kesepuluh rata-rata populasi adalah identik

H_1 : Kesepuluh rata-rata populasi adalah tidak identik

2. Pengambilan keputusan

- Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima
- Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan :

Terlihat bahwa nilai probabilitas 0,000. Karena probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak, atau rata-rata ED₁₅ kesepuluh produk tersebut memang berbeda nyata.

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk A	Produk B	31.22750*	.947	.000	27.99729	34.45771
	Produk C	59.45650*	.947	.000	56.22629	62.68671
	Produk D	-6.10800*	.947	.000	-9.33821	-2.87779
	Produk E	3.45625*	.947	.028	.22604	6.68646
	Produk F	-11.96150*	.947	.000	-15.19171	-8.73129
	Produk G	18.11350*	.947	.000	14.88329	21.34371
	Produk H	44.92600*	.947	.000	41.69579	48.15621
	Produk I	1.53425	.947	.828	-1.69596	4.76446
	Produk J	39.63925*	.947	.000	36.40904	42.86946
Produk B	Produk A	-31.22750*	.947	.000	-34.45771	-27.99729
	Produk C	28.22900*	.947	.000	24.99879	31.45921
	Produk D	-37.33550*	.947	.000	-40.56571	-34.10529
	Produk E	-27.77125*	.947	.000	-31.00146	-24.54104
	Produk F	-43.18900*	.947	.000	-46.41921	-39.95879
	Produk G	-13.11400*	.947	.000	-16.34421	-9.88379
	Produk H	13.69850*	.947	.000	10.46829	16.92871
	Produk I	-29.69325*	.947	.000	-32.92346	-26.46304
	Produk J	8.41175*	.947	.000	5.18154	11.64196
Produk C	Produk A	-59.45650*	.947	.000	-62.68671	-56.22629
	Produk B	-28.22900*	.947	.000	-31.45921	-24.99879
	Produk D	-65.56450*	.947	.000	-68.79471	-62.33429
	Produk E	-56.00025*	.947	.000	-59.23046	-52.77004
	Produk F	-71.41800*	.947	.000	-74.64821	-68.18779
	Produk G	-41.34300*	.947	.000	-44.57321	-38.11279
	Produk H	-14.53050*	.947	.000	-17.76071	-11.30029
	Produk I	-57.92225*	.947	.000	-61.15246	-54.69204
	Produk J	-19.81725*	.947	.000	-23.04746	-16.58704
Produk D	Produk A	6.10800*	.947	.000	2.87779	9.33821
	Produk B	37.33550*	.947	.000	34.10529	40.56571
	Produk C	65.56450*	.947	.000	62.33429	68.79471
	Produk E	9.56425*	.947	.000	6.33404	12.79446
	Produk F	-5.85350*	.947	.000	-9.08371	-2.62329
	Produk G	24.22150*	.947	.000	20.99129	27.45171
	Produk H	51.03400*	.947	.000	47.80379	54.26421
	Produk I	7.64225*	.947	.000	4.41204	10.87246
	Produk J	45.74725*	.947	.000	42.51704	48.97746

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk E	Produk A	-3.45625*	.947	.028	-6.68646	-.22604
	Produk B	27.77125*	.947	.000	24.54104	31.00146
	Produk C	56.00025*	.947	.000	52.77004	59.23046
	Produk D	-9.56425*	.947	.000	-12.79446	-6.33404
	Produk F	-15.41775*	.947	.000	-18.64796	-12.18754
	Produk G	14.65725*	.947	.000	11.42704	17.88746
	Produk H	41.46975*	.947	.000	38.23954	44.69996
	Produk I	-1.92200	.947	.586	-5.15221	1.30821
	Produk J	36.18300*	.947	.000	32.95279	39.41321
Produk F	Produk A	11.96150*	.947	.000	8.73129	15.19171
	Produk B	43.18900*	.947	.000	39.95879	46.41921
	Produk C	71.41800*	.947	.000	68.18779	74.64821
	Produk D	5.85350*	.947	.000	2.62329	9.08371
	Produk E	15.41775*	.947	.000	12.18754	18.64796
	Produk G	30.07500*	.947	.000	26.84479	33.30521
	Produk H	56.88750*	.947	.000	53.65729	60.11771
	Produk I	13.49575*	.947	.000	10.26554	16.72596
	Produk J	51.60075*	.947	.000	48.37054	54.83096
Produk G	Produk A	-18.11350*	.947	.000	-21.34371	-14.88329
	Produk B	13.11400*	.947	.000	9.88379	16.34421
	Produk C	41.34300*	.947	.000	38.11279	44.57321
	Produk D	-24.22150*	.947	.000	-27.45171	-20.99129
	Produk E	-14.65725*	.947	.000	-17.88746	-11.42704
	Produk F	-30.07500*	.947	.000	-33.30521	-26.84479
	Produk H	26.81250*	.947	.000	23.58229	30.04271
	Produk I	-16.57925*	.947	.000	-19.80946	-13.34904
	Produk J	21.52575*	.947	.000	18.29554	24.75596
Produk H	Produk A	-44.92600*	.947	.000	-48.15621	-41.69579
	Produk B	-13.69850*	.947	.000	-16.92871	-10.46829
	Produk C	14.53050*	.947	.000	11.30029	17.76071
	Produk D	-51.03400*	.947	.000	-54.26421	-47.80379
	Produk E	-41.46975*	.947	.000	-44.69996	-38.23954
	Produk F	-56.88750*	.947	.000	-60.11771	-53.65729
	Produk G	-26.81250*	.947	.000	-30.04271	-23.58229
	Produk I	-43.39175*	.947	.000	-46.62196	-40.16154
	Produk J	-5.28675*	.947	.000	-8.51696	-2.05654

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED15

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk I	Produk A	-1.53425	.947	.828	-4.76446	1.69596
	Produk B	29.69325*	.947	.000	26.46304	32.92346
	Produk C	57.92225*	.947	.000	54.69204	61.15246
	Produk D	-7.64225*	.947	.000	-10.87246	-4.41204
	Produk E	1.92200	.947	.586	-1.30821	5.15221
	Produk F	-13.49575*	.947	.000	-16.72596	-10.26554
	Produk G	16.57925*	.947	.000	13.34904	19.80946
	Produk H	43.39175*	.947	.000	40.16154	46.62196
	Produk J	38.10500*	.947	.000	34.87479	41.33521
Produk J	Produk A	-39.63925*	.947	.000	-42.86946	-36.40904
	Produk B	-8.41175*	.947	.000	-11.64196	-5.18154
	Produk C	19.81725*	.947	.000	16.58704	23.04746
	Produk D	-45.74725*	.947	.000	-48.97746	-42.51704
	Produk E	-36.18300*	.947	.000	-39.41321	-32.95279
	Produk F	-51.60075*	.947	.000	-54.83096	-48.37054
	Produk G	-21.52575*	.947	.000	-24.75596	-18.29554
	Produk H	5.28675*	.947	.000	2.05654	8.51696
	Produk I	-38.10500*	.947	.000	-41.33521	-34.87479

* The mean difference is significant at the .05 level.

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

ED₄₅

Oneway

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
ED45	Produk A	4	84.31825	1.06614	.53307	82.62180	86.01470	83.547	85.833
	Produk B	4	70.21200	1.81390	.90695	67.32572	73.09828	68.303	72.676
	Produk C	4	24.89350	1.43191	.71596	22.61504	27.17196	22.882	26.217
	Produk D	4	89.56025	.80368	.30184	88.59967	90.52083	88.995	90.383
	Produk E	4	84.82950	1.50163	.75081	82.44011	87.21889	83.509	86.858
	Produk F	4	93.50900	1.54781	.77390	91.04613	95.97187	92.017	94.952
	Produk G	4	81.64900	.87542	.43771	80.25602	83.04198	81.078	82.943
	Produk H	4	49.99475	1.31376	.65688	47.90429	52.08521	48.186	51.334
	Produk I	4	85.23625	1.64598	.82299	82.61717	87.85533	83.160	86.607
	Produk J	4	50.51825	1.27547	.63774	48.48872	52.54778	49.231	51.630
	Total	40	71.47208	21.56566	3.40983	64.57504	78.36911	22.882	94.952

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
ED45	.829	9	30	.595

Analisis Test of Homogeneity of Variances

1. Hipotesis

H_0 : Kesepuluh varians populasi adalah identik

H_1 : Kesepuluh varians populasi adalah tidak identik

2. Pengambilan keputusan

- Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima
- Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Keputusan :

Terlihat bahwa Levene Test hitung adalah 0,829 dengan nilai probabilitas 0,595.

Karena probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima, atau kesepuluh varians adalah identik.

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ED45	Between Groups	18083.061	9	2009.229	1096.698	.000
	Within Groups	54.962	30	1.832		
	Total	18138.023	39			

Analisis ANOVA

1. Hipotesis

H_0 : Kesepuluh rata-rata populasi adalah identik

H_1 : Kesepuluh rata-rata populasi adalah tidak identik

2. Pengambilan keputusan

- Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima
- Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan:

Terlihat bahwa nilai probabilitas 0,000. Karena probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak, atau rata-rata ED₆₀ kesepuluh produk tersebut memang berbeda nyata.

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED45

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk A	Produk B	14.10625*	.957	.000	10.84139	17.37111
	Produk C	59.42475*	.957	.000	56.15989	62.68961
	Produk D	-5.24200*	.957	.000	-8.50686	-1.97714
	Produk E	-.51125	.957	1.000	-3.77611	2.75361
	Produk F	-9.19075*	.957	.000	-12.45561	-5.92589
	Produk G	2.66925	.957	.186	-.59561	5.93411
	Produk H	34.32350*	.957	.000	31.05864	37.58836
	Produk I	-.91800	.957	.993	-4.18286	2.34686
	Produk J	33.80000*	.957	.000	30.53514	37.06486
	Produk B	Produk A	-14.10625*	.957	.000	-17.37111
Produk C		45.31850*	.957	.000	42.05364	48.58336
Produk D		-19.34825*	.957	.000	-22.61311	-16.08339
Produk E		-14.61750*	.957	.000	-17.88236	-11.35264
Produk F		-23.29700*	.957	.000	-26.56186	-20.03214
Produk G		-11.43700*	.957	.000	-14.70186	-8.17214
Produk H		20.21725*	.957	.000	16.95239	23.48211
Produk I		-15.02425*	.957	.000	-18.28911	-11.75939
Produk J		19.69375*	.957	.000	16.42889	22.95861
Produk C		Produk A	-59.42475*	.957	.000	-62.68961
	Produk B	-45.31850*	.957	.000	-48.58336	-42.05364
	Produk D	-64.66675*	.957	.000	-67.93161	-61.40189
	Produk E	-59.93600*	.957	.000	-63.20086	-56.67114
	Produk F	-68.61550*	.957	.000	-71.88036	-65.35064
	Produk G	-56.75550*	.957	.000	-60.02036	-53.49064
	Produk H	-25.10125*	.957	.000	-28.36611	-21.83639
	Produk I	-60.34275*	.957	.000	-63.60761	-57.07789
	Produk J	-25.62475*	.957	.000	-28.88961	-22.35989
	Produk D	Produk A	5.24200*	.957	.000	1.97714
Produk B		19.34825*	.957	.000	16.08339	22.61311
Produk C		64.66675*	.957	.000	61.40189	67.93161
Produk E		4.73075*	.957	.001	1.46589	7.99561
Produk F		-3.94875*	.957	.009	-7.21361	-.68389
Produk G		7.91125*	.957	.000	4.64639	11.17611
Produk H		39.56550*	.957	.000	36.30064	42.83036
Produk I		4.32400*	.957	.003	1.05914	7.58886
Produk J		39.04200*	.957	.000	35.77714	42.30686

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED45

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk E	Produk A	.51125	.957	1.000	-2.75361	3.77611
	Produk B	14.61750*	.957	.000	11.35264	17.88236
	Produk C	59.93600*	.957	.000	56.67114	63.20086
	Produk D	-4.73075*	.957	.001	-7.99561	-1.46589
	Produk F	-8.67950*	.957	.000	-11.94436	-5.41464
	Produk G	3.18050	.957	.061	-8.44E-02	6.44536
	Produk H	34.83475*	.957	.000	31.56989	38.09961
	Produk I	-.40675	.957	1.000	-3.67161	2.85811
	Produk J	34.31125*	.957	.000	31.04639	37.57611
Produk F	Produk A	9.19075*	.957	.000	5.92589	12.45561
	Produk B	23.29700*	.957	.000	20.03214	26.56186
	Produk C	68.61550*	.957	.000	65.35064	71.88036
	Produk D	3.94875*	.957	.009	.68389	7.21361
	Produk E	8.67950*	.957	.000	5.41464	11.94436
	Produk G	11.86000*	.957	.000	8.59514	15.12486
	Produk H	43.51425*	.957	.000	40.24939	46.77911
	Produk I	8.27275*	.957	.000	5.00789	11.53761
	Produk J	42.99075*	.957	.000	39.72589	46.25561
Produk G	Produk A	-2.66925	.957	.186	-5.93411	.59561
	Produk B	11.43700*	.957	.000	8.17214	14.70186
	Produk C	56.75550*	.957	.000	53.49064	60.02036
	Produk D	-7.91125*	.957	.000	-11.17611	-4.64639
	Produk E	-3.18050	.957	.061	-.644536	0,438E-02
	Produk F	-11.86000*	.957	.000	-15.12486	-8.59514
	Produk H	31.65425*	.957	.000	28.38939	34.91911
	Produk I	-3.58725*	.957	.022	-6.85211	-.32239
	Produk J	31.13075*	.957	.000	27.86589	34.39561
Produk H	Produk A	-34.32350*	.957	.000	-37.58836	-31.05864
	Produk B	-20.21725*	.957	.000	-23.48211	-16.95239
	Produk C	25.10125*	.957	.000	21.83639	28.36611
	Produk D	-39.56550*	.957	.000	-42.83036	-36.30064
	Produk E	-34.83475*	.957	.000	-38.09961	-31.56989
	Produk F	-43.51425*	.957	.000	-46.77911	-40.24939
	Produk G	-31.65425*	.957	.000	-34.91911	-28.38939
	Produk I	-35.24150*	.957	.000	-38.50636	-31.97664
	Produk J	-.52350	.957	1.000	-3.78836	2.74136

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED45

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk I	Produk A	.91800	.957	.993	-2.34686	4.18286
	Produk B	15.02425*	.957	.000	11.75939	18.28911
	Produk C	60.34275*	.957	.000	57.07789	63.60761
	Produk D	-4.32400*	.957	.003	-7.58886	-1.05914
	Produk E	.40675	.957	1.000	-2.85811	3.67161
	Produk F	-8.27275*	.957	.000	-11.53761	-5.00789
	Produk G	3.58725*	.957	.022	.32239	6.85211
	Produk H	35.24150*	.957	.000	31.97664	38.50636
	Produk J	34.71800*	.957	.000	31.45314	37.98286
	Produk J	Produk A	-33.80000*	.957	.000	-37.06486
Produk B		-19.69375*	.957	.000	-22.95861	-16.42889
Produk C		25.62475*	.957	.000	22.35989	28.88961
Produk D		-39.04200*	.957	.000	-42.30686	-35.77714
Produk E		-34.31125*	.957	.000	-37.57611	-31.04639
Produk F		-42.99075*	.957	.000	-46.25561	-39.72589
Produk G		-31.13075*	.957	.000	-34.39561	-27.86589
Produk H		.52350	.957	1.000	-2.74136	3.78836
Produk I		-34.71800*	.957	.000	-37.98286	-31.45314

*. The mean difference is significant at the .05 level.



LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

ED₆₀

Oneway

Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
ED60	Produk A	4	86.71775	.91348	.45674	85.26421	88.17129	85.939	87.922
	Produk B	4	75.50325	1.87141	.93571	72.52546	78.48104	73.461	77.933
	Produk C	4	31.37875	1.33143	.66572	29.26017	33.49733	29.605	32.800
	Produk D	4	91.85750	.60742	.30371	90.89097	92.82403	91.271	92.710
	Produk E	4	87.85625	1.40120	.70060	85.62665	90.08585	86.465	89.676
	Produk F	4	95.13625	1.51645	.75823	92.72327	97.54923	93.625	96.557
	Produk G	4	86.26550	.75803	.37901	85.05933	87.47167	85.676	87.354
	Produk H	4	56.82350	1.16649	.58325	54.96738	58.67962	55.248	58.065
	Produk I	4	88.12200	1.59655	.79827	85.58157	90.66243	86.135	89.416
	Produk J	4	56.30500	1.26391	.63196	54.29386	58.31614	54.829	57.487
	Total	40	75.59657	19.95725	3.15552	69.21394	81.97921	29.605	96.557

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
ED60	1.098	9	30	.394

Analisis Test of Homogeneity of Variances

1. Hipotesis

H_0 : Kesepuluh varians populasi adalah identik

H_1 : Kesepuluh varians populasi adalah tidak identik

2. Pengambilan keputusan

- Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima
- Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Keputusan :

Terlihat bahwa Levene Test hitung adalah 1,098 dengan nilai probabilitas 0,394.

Karena probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima, atau kesepuluh varians adalah identik.

ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ED60	Between Groups	15482.908	9	1720.323	1022.598	.000
	Within Groups	50.469	30	1.682		
	Total	15533.377	39			

Analisis ANOVA

1. Hipotesis

H_0 : Kesepuluh rata-rata populasi adalah identik

H_1 : Kesepuluh rata-rata populasi adalah tidak identik

2. Pengambilan keputusan

- Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima
- Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Keputusan:

Terlihat bahwa nilai probabilitas 0,000. Karena probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak, atau rata-rata ED₆₀ kesepuluh produk tersebut memang berbeda nyata.

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED60

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk A	Produk B	11.21450*	.917	.000	8.08593	14.34307
	Produk C	55.33900*	.917	.000	52.21043	58.46757
	Produk D	-5.13975*	.917	.000	-8.26832	-2.01118
	Produk E	-1.13850	.917	.959	-4.26707	1.99007
	Produk F	-8.41850*	.917	.000	-11.54707	-5.28993
	Produk G	.45225	.917	1.000	-2.67632	3.58082
	Produk H	29.89425*	.917	.000	26.76568	33.02282
	Produk I	-1.40425	.917	.869	-4.53282	1.72432
	Produk J	30.41275*	.917	.000	27.28418	33.54132
Produk B	Produk A	-11.21450*	.917	.000	-14.34307	-8.08593
	Produk C	44.12450*	.917	.000	40.99593	47.25307
	Produk D	-16.35425*	.917	.000	-19.48282	-13.22568
	Produk E	-12.35300*	.917	.000	-15.48157	-9.22443
	Produk F	-19.63300*	.917	.000	-22.76157	-16.50443
	Produk G	-10.76225*	.917	.000	-13.89082	-7.63368
	Produk H	18.67975*	.917	.000	15.55118	21.80832
	Produk I	-12.61875*	.917	.000	-15.74732	-9.49018
	Produk J	19.19825*	.917	.000	16.06968	22.32682
Produk C	Produk A	-55.33900*	.917	.000	-58.46757	-52.21043
	Produk B	-44.12450*	.917	.000	-47.25307	-40.99593
	Produk D	-60.47875*	.917	.000	-63.60732	-57.35018
	Produk E	-56.47750*	.917	.000	-59.60607	-53.34893
	Produk F	-63.75750*	.917	.000	-66.88607	-60.62893
	Produk G	-54.88675*	.917	.000	-58.01532	-51.75818
	Produk H	-25.44475*	.917	.000	-28.57332	-22.31618
	Produk I	-56.74325*	.917	.000	-59.87182	-53.61468
	Produk J	-24.92625*	.917	.000	-28.05482	-21.79768
Produk D	Produk A	5.13975*	.917	.000	2.01118	8.26832
	Produk B	16.35425*	.917	.000	13.22568	19.48282
	Produk C	60.47875*	.917	.000	57.35018	63.60732
	Produk E	4.00125*	.917	.005	.87268	7.12982
	Produk F	-3.27875*	.917	.034	-6.40732	-1.15018
	Produk G	5.59200*	.917	.000	2.46343	8.72057
	Produk H	35.03400*	.917	.000	31.90543	38.16257
	Produk I	3.73550*	.917	.010	.60693	6.86407
	Produk J	35.55250*	.917	.000	32.42393	38.68107

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED60

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk E	Produk A	1.13850	.917	.959	-1.99007	4.26707
	Produk B	12.35300*	.917	.000	9.22443	15.48157
	Produk C	56.47750*	.917	.000	53.34893	59.60607
	Produk D	-4.00125*	.917	.005	-7.12982	-.87268
	Produk F	-7.28000*	.917	.000	-10.40857	-4.15143
	Produk G	1.59075	.917	.768	-1.53782	4.71932
	Produk H	31.03275*	.917	.000	27.90418	34.16132
	Produk I	-.26575	.917	1.000	-3.39432	2.86282
	Produk J	31.55125*	.917	.000	28.42268	34.67982
Produk F	Produk A	8.41850*	.917	.000	5.28993	11.54707
	Produk B	19.63300*	.917	.000	16.50443	22.76157
	Produk C	63.75750*	.917	.000	60.62893	66.88607
	Produk D	3.27875*	.917	.034	.15018	6.40732
	Produk E	7.28000*	.917	.000	4.15143	10.40857
	Produk G	8.87075*	.917	.000	5.74218	11.99932
	Produk H	38.31275*	.917	.000	35.18418	41.44132
	Produk I	7.01425*	.917	.000	3.88568	10.14282
	Produk J	38.83125*	.917	.000	35.70268	41.95982
Produk G	Produk A	-.45225	.917	1.000	-3.58082	2.67632
	Produk B	10.76225*	.917	.000	7.63368	13.89082
	Produk C	54.88675*	.917	.000	51.75818	58.01532
	Produk D	-5.59200*	.917	.000	-8.72057	-2.46343
	Produk E	-1.59075	.917	.768	-4.71932	1.53782
	Produk F	-8.87075*	.917	.000	-11.99932	-5.74218
	Produk H	29.44200*	.917	.000	26.31343	32.57057
	Produk I	-1.85650	.917	.590	-4.98507	1.27207
	Produk J	29.96050*	.917	.000	26.83193	33.08907
Produk H	Produk A	-29.89425*	.917	.000	-33.02282	-26.76568
	Produk B	-18.67975*	.917	.000	-21.80832	-15.55118
	Produk C	25.44475*	.917	.000	22.31618	28.57332
	Produk D	-35.03400*	.917	.000	-38.16257	-31.90543
	Produk E	-31.03275*	.917	.000	-34.16132	-27.90418
	Produk F	-38.31275*	.917	.000	-41.44132	-35.18418
	Produk G	-29.44200*	.917	.000	-32.57057	-26.31343
	Produk I	-31.29850*	.917	.000	-34.42707	-28.16993
	Produk J	.51850	.917	1.000	-2.61007	3.64707

LAMPIRAN 5 (Lanjutan)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: ED60

Tukey HSD

(I) Produk	(J) Produk	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Produk I	Produk A	1.40425	.917	.869	-1.72432	4.53282
	Produk B	12.61875*	.917	.000	9.49018	15.74732
	Produk C	56.74325*	.917	.000	53.61468	59.87182
	Produk D	-3.73550*	.917	.010	-6.86407	-.60693
	Produk E	.26575	.917	1.000	-2.86282	3.39432
	Produk F	-7.01425*	.917	.000	-10.14282	-3.88568
	Produk G	1.85650	.917	.590	-1.27207	4.98507
	Produk H	31.29850*	.917	.000	28.16993	34.42707
	Produk J	31.81700*	.917	.000	28.68843	34.94557
	Produk J	Produk A	-30.41275*	.917	.000	-33.54132
Produk B		-19.19825*	.917	.000	-22.32682	-16.06968
Produk C		24.92625*	.917	.000	21.79768	28.05482
Produk D		-35.55250*	.917	.000	-38.68107	-32.42393
Produk E		-31.55125*	.917	.000	-34.67982	-28.42268
Produk F		-38.83125*	.917	.000	-41.95982	-35.70268
Produk G		-29.96050*	.917	.000	-33.08907	-26.83193
Produk H		-.51850	.917	1.000	-3.64707	2.61007
Produk I		-31.81700*	.917	.000	-34.94557	-28.68843

*. The mean difference is significant at the .05 level.

SERTIFIKAT PENGUJIAN

Nomor : 01/SR/OS/03

DATA CONTOH

Nomor Kode : 01/O.S/03
 Nama Contoh : Furosemid
 Jenis : Serbuk
 Pabrik : -
 No.Pendaftaran : -
 No.Batch/Kode Produksi : -
 Kemasan : Kantong plastik
 Bobot bersih : 13 gram
 Komposisi : Furosemid

DATA ASAL CONTOH

Pengirim contoh : Uji Sukmawati Jl. Kaliurang K.n. 13,5
 Jumlah contoh : 13 gram
 No. dan tanggal surat : PO.07.01.082. 21 Januari 2003
 Tanggal diterima : 21 Januari 2003
 Tanggal-tempat sampling : -

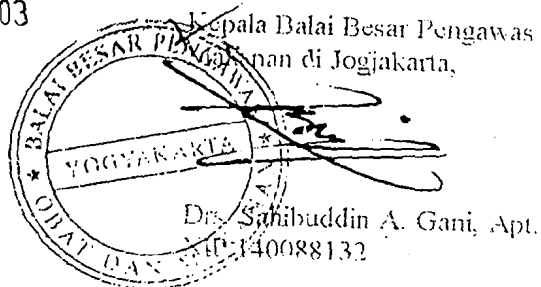
HASIL PENGUJIAN :

Pemerian : Serbuk halus berwarna putih
 Kadar : 99,37 % $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$
 Syarat Kadar : 98,0 % - 101,0 %

Metoda/pustaka : Alkalimetri FI Edisi IV

Kesimpulan : Contoh tersebut diatas Memenuhi Syarat terhadap uji yang dilakukan

Sertifikat pengujian ini dikeluarkan
 Di Jogjakarta tanggal : 28 JAN 2003

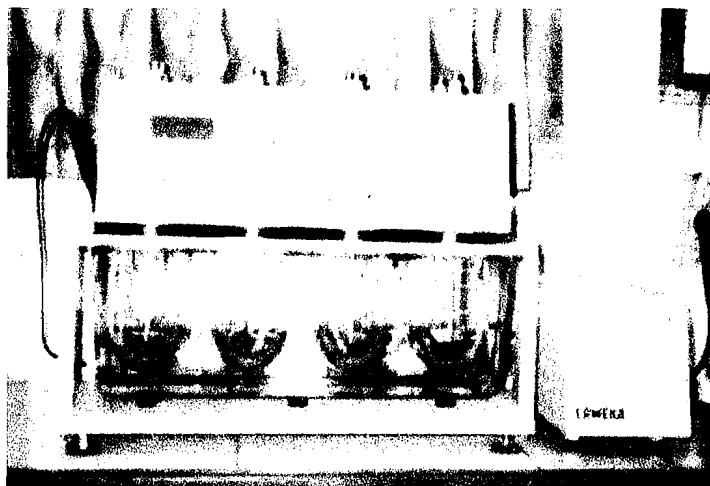


Dilarang mengutip/memperbanyak dan mempublikasikan
 Tanpa seijin dari Balai Besar POM di Jogjakarta

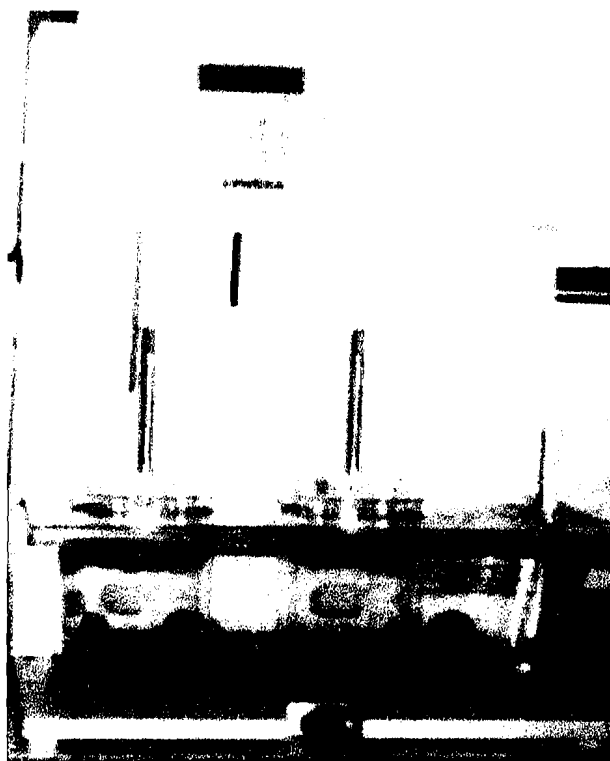
Lampiran I dari I halaman

LAMPIRAN 7

Foto Alat Uji Disintegrasi Spesifikasi ZT 502 Erweka dan Alat Uji Disolusi Spesifikasi DT 700 Erweka



Alat Uji Disolusi Tipe DT 700 Erweka



Alat Uji Disintegrasi ZT 502 Erweka