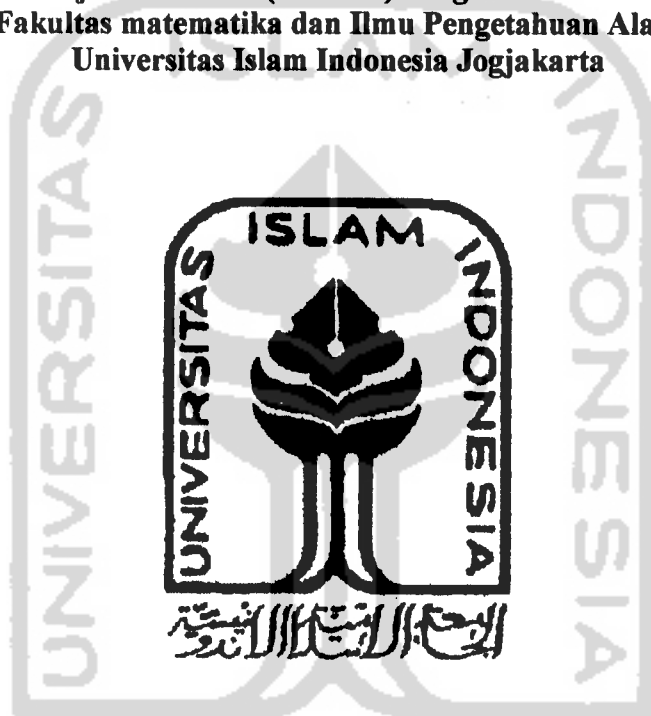


**UJI DISOLUSI BEBERAPA PRODUK PATEN DAN GENERIK KAPLET
AMPISILIN 500 mg DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA
TERHADAP *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli***

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
gelar Sarjana Farmasi (S. Farm) Program Studi Farmasi
Fakultas matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta**



Oleh:

ENDANG RATNA PUSPITA DEWI

00 613 036

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
JOGJAKARTA
DESEMBER 2004**

SKRIPSI

UJI DISOLUSI BEBERAPA PRODUK PATEN DAN GENERIK
KAPLET AMPISILIN 500 mg DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA
TERHADAP *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli*



Yang diajukan oleh:

ENDANG RATNA PUSPITA DEWI
00 613 036

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Yandi Syukri'.

Yandi Syukri, M.Si., Apt

Pembimbing Pendamping,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sri Mulyaningsih'.

Sri Mulyaningsih, M.Si., Apt



SKRIPSI

UJI DISOLUSI BEBERAPA PRODUK PATEN DAN GENERIK KAPLET
AMPISILIN 500 mg DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA TERHADAP
Staphylococcus aureus DAN *Escherichia coli*

Oleh :

ENDANG RATNA PUSPITA DEWI
00 613 036

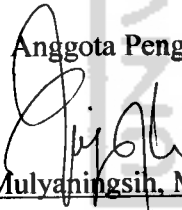
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 20 Desember 2004
Ketua Penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Anggota Penguji,



Sri Mulyaningsih, M.Si., Apt

Anggota Penguji,



Dra. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia



Jaka Nugraha, M.Si.

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, Desember 2004

Penulis



M O T T O

*"Dan bersabarlah kamu bersama - sama dengan orang - orang yang
menyera Tabahnya di pagi dan senja hari dengan mengharap keridhaan-*

Nya..."

(Q.P. Al Kahfi: 28)

*"Janganlah kamu bersikap lemah, dan janganlah (pula) kamu bersedih hati, padahal kamulah
orang - orang yang paling tinggi (derajatnya), jika kamu orang - orang yang beriman"*

(QS. Ali 'Imran : 139)

**"Di sana pertolongan itu hanya dari Allah Yang Hak. Dia adalah sebaik -
baik Pemberi pahala dan sebaik - baik Pemberi balasan"**

(QS. Al Kahfi : 44)

"Hidup kita ini dibentuk oleh pikiran kita sendiri"

(Marcus Aurelius)

"If you're not careful, work can take over your life"

PERSEMBAHAN

*Alhamdulillah atas segala limpahan rahmat, hidayah, dan rezeki dari-Nya, hanya kepadaMu
ya Robbi Aku kembali*

*Tak terhingga rasa terima kasihku untuk kedua orang tuaku
Atas segenap cinta, kasih, dan sayang sampai detik ini, baru ini yang dapat Dewi berikan.*

*Bambang, Yuni, dan Inung
Terima kasih untuk selalu menjadi bagian terbaikku, atas dukungan dan doanya. Kalian
kubanggakan.*

Sahabat terbaikku : Asih, Yanti, Linda, Vika

Thanx untuk segala kebaikan, kesabaran, kelucuan, dan keindahan persahabatan kita.

Untuk seorang Tri Rancoko Adi Nugroho: "Maz_koe"

Thanx untuk tetap ada di sampingku, atas kesabaran, wejangan, perhatian, dan kesetiiaannya

Alnamaterku

Special thanks to :

Asih (lagi), Yai, Lala. Finally ... I've finished it!!!

Anak – anak Minggiran 54 : Didit, Bejo, Fani, Adi, Deni, ... thanx! That's all!

Buat yang jauh di sana: Fitri, Serli, Owin, Aking, Chang wun.

Anak – anak SL-39 angk.28 : Asti (si "ACO"), Feby (si kecil), Suci, Lusi, Anco (Maz_kpe), Lian, Totok (sang ketua), Aris, Ronggo "cool". Thanx buat kebersamaannya.

Buat yang pernah serumah denganku :Mbak Ida, mbak Vivi, Lina, Dian, Riri, Yulia, Lisa, Rahma, Mia, Apri, Ifa, Dina, Rida. Ga bosan kan ma aku???

Buat yang dah datang tgl 20 Des '04, juga yang dah doain aku dari jauh :Amin, Evin, Herinya Vika, Agus Eko... thanx a lot!!

Buat kamu, kalian, dia, dan mereka, Thanx for all!!!!

Teman – teman Farmasi 2000...



KATA PENGANTAR



Assalamu 'alaikum Wr.Wb

Puji syukur kehadiran Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya yang telah dilimpahkan kepada kami, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Adapun skripsi dengan judul **“UJI DISOLUSI BEBERAPA PRODUK PATEN DAN GENERIK KAPLET AMPISILIN 500 mg DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA TERHADAP *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli*”** ini adalah sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata – 1 (S.Farm) pada Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Penelitian dan penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan tentunya tidak lepas dari bimbingan, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak, baik moral maupun material. Untuk itu pada kesempatan ini dengan penuh rasa hormat, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing utama, yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini.
2. Ibu Sri Mulyaningsih, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing pendamping, Dosen Pembimbing Akademik, sekaligus sebagai koordinator Laboratorium Farmasi, yang telah membimbing, memberikan arahan dan masukan.

3. Ibu Dra. Mimiek Murrukmihadi, SU., Apt selaku dosen penguji atas masukan, saran dan kritik untuk kesempurnaan skripsi ini.
4. Bapak Jaka Nugraha, M.Si., selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
5. Ibu Farida Hayati, M.Si., Apt selaku ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
6. PT. Kimia Farma, yang telah memberikan bantuan bahan penelitian.
7. Segenap karyawan dan laboran Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.
8. Semua pihak yang tidak mampu penulis sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT melimpahkan anugerah, rahmat dan hidayahNya kepada semua pihak yang telah membantu penulis sehingga penelitian dan penyusunan skripsi ini dapat berjalan dengan baik dan lancar. Dan akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalammu 'alaikum Wr.Wb

Jogjakarta Desember 2004

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| KATA PENGANTAR | viii |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiv |
| INTISARI..... | xv |
| <i>ABSTRACT</i> | xvi |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang Masalah | 1 |
| B. Perumusan Masalah | 3 |
| C. Tujuan Penelitian | 3 |
| BAB II STUDI PUSTAKA | 4 |
| A. Tinjauan Pustaka | 4 |
| 1. Disolusi | 4 |
| 2. Uji Mikrobiologi | 8 |
| 3. Monografi Ampisilin Trihidrat | 11 |
| 4. <i>Staphylococcus aureus</i> | 12 |
| 5. <i>Escherichia coli</i> | 13 |
| B. Landasan Teori | 15 |
| C. Hipotesis | 15 |

| | |
|---|----|
| BAB III METODE PENELITIAN | 16 |
| A. Bahan dan Alat | 16 |
| 1. Bahan | 16 |
| 2. Alat | 16 |
| B. Cara Penelitian | 17 |
| 1. Penentuan λ Maksimal Ampisilin | 17 |
| 2. Pembuatan Kurva Baku Ampisilin | 17 |
| 3. Uji Disolusi | 17 |
| 4. Uji Mikrobiologi..... | 18 |
| C. Analisis Hasil..... | 20 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 21 |
| A. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimal | 21 |
| B. Hasil Pembuatan Kurva Baku | 22 |
| C. Uji Disolusi | 23 |
| D. Uji Mikrobiologi | 30 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 34 |
| A. Kesimpulan | 34 |
| B. Saran | 34 |
| DAFTAR PUSTAKA | 35 |

DAFTAR TABEL

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabel I. | Data kadar (mg/ml) ampisilin dan absorbansinya pada pengamatan dengan spektrofotometer λ 260 nm..... | 22 |
| Tabel II. | Hasil disolusi 6 produk kaplet ampisilin 500 mg | 25 |
| Tabel III. | Data DE ₁₀ , DE ₂₀ , DE ₃₀ , DE ₄₅ | 26 |
| Tabel IV. | Data DE ₄₅ dan hasil toleransinya terhadap FI IV | 26 |
| Tabel V. | Signifikasi antar produk terhadap DE ₁₀ hasil uji <i>Tukey</i> | 27 |
| Tabel VI. | Signifikasi antar produk terhadap DE ₂₀ hasil uji <i>Tukey</i> | 28 |
| Tabel VII. | Signifikasi antar produk terhadap DE ₃₀ hasil uji <i>Mann-Whitney</i> | 28 |
| Tabel VIII. | Signifikasi antar produk terhadap DE ₄₅ hasil uji <i>Tukey</i> | 29 |
| Tabel IX. | Diameter zona hambatan terhadap <i>S.aureus</i> dan <i>E.coli</i> | 31 |
| Tabel X. | Signifikasi antar produk terhadap <i>S.aureus</i> | 32 |
| Tabel XI. | Signifikasi antar produk terhadap <i>E.coli</i> | 33 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 1. Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat | 5 |
| Gambar 2. Struktur ampisilin trihidrat | 11 |
| Gambar 3. Panjang gelombang ampisilin trihidrat dalam aquadest | 21 |
| Gambar 4. Kurva baku ampisilin, hubungan antara kadar dengan serapan | 23 |
| Gambar 5. Kurva % ampisilin terdisolusi versus waktu dari 6 kaplet ampisilin 500 mg | 24 |



DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1. Sertifikat analisis serbuk ampisilin trihidrat (PT.Kimia Farma) | 37 |
| Lampiran 2. <i>Scanning</i> λ maksimal ampisilin trihidrat | 38 |
| Lampiran 3. Kurva baku ampisilin | 39 |
| Lampiran 4. Hasil perhitungan persentase ampisilin terdisolusi | 40 |
| Lampiran 5. Contoh perhitungan % ampisilin terdisolusi | 48 |
| Lampiran 6. Hasil perhitungan DE_{10} , DE_{20} , DE_{30} , DE_{45} | 50 |
| Lampiran 7. Contoh perhitungan AUC_{0-45} dan DE | 51 |
| Lampiran 8. Hasil analisis statistik DE_{10} , DE_{20} , DE_{30} , DE_{45} | 52 |
| Lampiran 9. Hasil analisis statistik diameter zona hambatan pada <i>S.aureus</i> dan <i>E.coli</i> | 67 |
| Lampiran 10. Foto uji aktivitas antibakteri 6 produk kaplet ampisilin serta kontrol negatifnya terhadap <i>S.aureus</i> dan <i>E.coli</i> | 71 |

**UJI DISOLUSI BEBERAPA PRODUK PATEN DAN GENERIK
KAPLET AMPISILIN 500 mg DAN UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERINYA
TERHADAP *Staphylococcus aureus* DAN *Escherichia coli***

INTISARI

Ampisilin adalah antibiotik yang sukar larut dalam air. Ampisilin dapat diberikan secara oral sebagai bentuk sediaan padat. Bentuk sediaan padat dapat memberikan perbedaan terhadap kecepatan disolusi dan aktivitas antibakterinya, terutama jika produk tersebut diproduksi oleh metode fabrikasi dan formulasi yang berbeda – beda. Uji disolusi dilakukan menggunakan *dissolution tester* (metode dayung), kecepatan 100 rpm, dalam medium aquadest pada temperatur $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Uji aktivitas antibakteri terhadap *S.aureus* dan *E.coli* dilakukan dengan metode difusi. Hasil uji disolusi dianalisis secara statistik dengan *one way ANOVA*, taraf kepercayaan 95% terhadap DE_{10} , DE_{20} , DE_{30} , DE_{45} sedangkan uji aktivitas antibakterinya dianalisis terhadap diameter zona hambatan. Hasil uji disolusi pada menit ke-45 menunjukkan bahwa 6 produk kaplet ampisilin 500 mg telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV, dan terdapat variasi pada kecepatan disolusinya, baik itu produk paten maupun generik. Hasil uji aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa diameter zona hambatannya bervariasi, dimana hambatan terhadap *E.coli* lebih besar daripada *S.aureus*.

Kata kunci: ampisilin, disolusi, aktivitas antibakteri.

**THE DISSOLUTION OF PATENT AND GENERIC PRODUCT OF
AMPICILLIN CAPLET 500 mg AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY
AGAINST *Staphylococcus aureus* AND *Escherichia coli***

ABSTRACT

Ampicillin is a water-insoluble antibiotic. Ampicillin can administered by orally, as solid dosage form. The solid dosage form can cause differences to dissolution rate and antibacterial activity, especially if it was produced with different manufacture and formulation method. The dissolution test has done using dissolution tester (paddle method), at the rotation rate 100 rpm, in aquadest medium at temperature $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. The antibacterial activity test against *S.aureus* and *E.coli* has done with diffusion method. The result of dissolution test analysed statistically uses one way ANOVA, the confidence level at 95%, to DE_{10} , DE_{20} , DE_{30} , DE_{45} while antibacterial activity analysed statistically to diameter of inhibitory zone. The result of dissolution test at the 45th minutes shows that the 6 product of ampicillin caplet 500mg have qualified to the Indonesian Pharmacopoeia 4th edition, and there are varieties of their dissolution rate, include patent and generic products. The result of antibacterial activity test of 6 products of ampicillin caplet 500 mg shows that the diameter of inhibitory zone are varieties, which the inhibition of *E.coli* more wide than the inhibition to *S.aureus*.

Key word: ampicillin, dissolution, antibacterial activity.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penggunaan antibiotik kini semakin luas, baik untuk tujuan terapi ataupun non terapi. Antibiotik digunakan untuk mengobati berbagai jenis infeksi akibat kuman atau juga untuk prevensi infeksi misal pada pembedahan besar (Tjay dan Rahardja, 2002).

Ampisilin sebagai salah satu turunan penisilin, merupakan antibiotik yang banyak digunakan. Ampisilin termasuk antibiotik berspektrum luas. Keuntungan ampisilin adalah tahan asam lambung sehingga dapat digunakan per oral dan relatif aman karena efek sampingnya kecil. Bentuk sediaan obat per oral merupakan pilihan utama penggunaan obat. Beragamnya bentuk sediaan per oral ampisilin menyebabkan pabrik – pabrik farmasi banyak memproduksi obat ini sehingga di pasaran dapat kita temui berbagai macam merek dagang ampisilin dengan kemasan dan harga yang variatif. Pabrik – pabrik farmasi memiliki metode pabrikasi dan formulasi tersendiri dalam memproduksi suatu obat sehingga dapat menimbulkan perbedaan pada efek obat.

Berdasarkan penelitian Siregar, dkk (1996) disimpulkan bahwa ternyata cukup banyak produk – produk dari golongan obat esensial yang beredar di pasaran yang memiliki kecepatan disolusi zat aktif belum baik. Melihat kenyataan ini perlu adanya suatu penelitian (*in vivo* atau *in vitro*) terhadap obat – obat yang beredar di pasaran

baik obat generik maupun obat paten sehingga dapat memberikan informasi pada masyarakat tentang obat yang bermutu.

Pada penelitian ini dilakukan uji disolusi dan uji aktivitas antibakteri secara *in vitro* terhadap obat paten dan obat generik kaplet ampisilin. Uji disolusi penting artinya bagi obat yang sukar larut dalam air. Ampisilin merupakan antibiotik yang sukar larut dalam air (1: 150), oleh karena itu perlu uji disolusi untuk mengetahui apakah jumlah zat yang terlarut sesuai seperti yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV dan apakah ada perbedaan yang signifikan antara produk generik dan paten. Pada uji disolusi akan diketahui kecepatan obat yang merupakan faktor penentu dalam ketersediaan hayati. Sesuai dengan kemampuannya untuk menghambat atau membunuh bakteri maka perlu dilakukan uji aktivitas antibakteri secara *in vitro* yaitu untuk menentukan kepekaan bakteri terhadap antibiotik dengan mengukur diameter hambatan ampisilin. Pada penelitian ini digunakan *S.aureus* untuk mewakili bakteri gram positif dan *E.coli* untuk mewakili bakteri gram negatif. Dari uji aktivitas antibakteri akan diketahui kemampuan ampisilin sebagai antibiotik dalam menghambat pertumbuhan bakteri.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dirumuskan hal – hal sebagai berikut :

1. Apakah kecepatan disolusi produk paten dan generik kaplet ampisilin sesuai seperti yang tertera pada Farmakope Indonesia IV?
2. Apakah ada perbedaan yang signifikan antara produk paten dan paten generik ampisilin ditinjau dari uji disolusi dan uji aktivitas antibakteri secara *in vitro*?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan antara produk generik dan paten ditinjau dari uji disolusi dan aktivitas antibakterinya (*in vitro*).
2. Untuk mengetahui apakah produk paten dan generik kaplet ampisilin yang ada di pasaran memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV.

BAB II

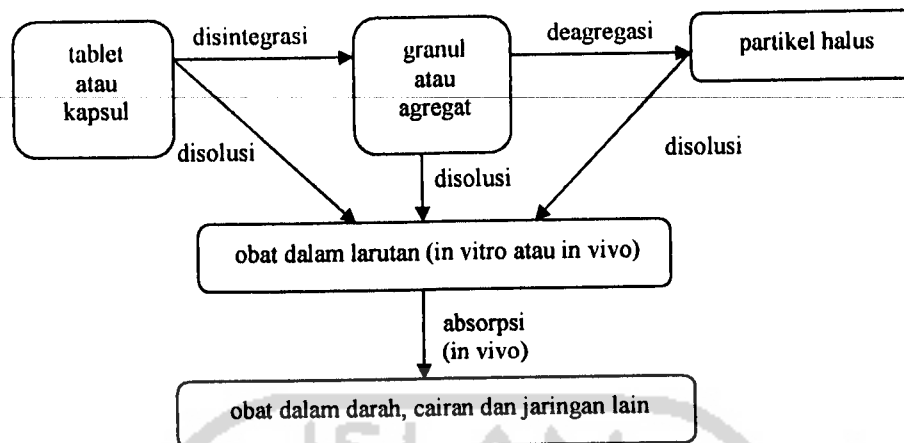
STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Disolusi

Obat – obat yang diberikan dalam bentuk sediaan padat harus dapat larut dalam cairan tubuh sebelum diabsorpsi dan memberikan efek terapi yang diinginkan. Disolusi menunjukkan akhir dari proses pelepasan bahan aktif, dilanjutkan dengan absorpsi (Koatma, 1992).

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan (Abdou, 1995; Syukri, 2002). 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 terintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat. Pada umumnya produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses. Proses tersebut meliputi (1) disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat; (2) pelarutan obat dalam media “*aqueous*”; (3) absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik (Shargel dan Yu, 1993).



Gambar 1. Ilustrasi skema proses disolusi sediaan padat (Syukri, 2002 *cit* Wagner, 1971)

Dari skema gambar 1, dapat disimpulkan bahwa kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatas kecepatan sebelum obat berada dalam darah. Apabila suatu sediaan padat berada dalam saluran cerna, ada 2 kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan. Bahan berkhasiat dari sediaan padat tersebut pertama – tama harus terlarut, sesudah itu barulah obat yang berada dalam larutan melewati membran saluran cerna. Obat yang larut baik dalam air akan melarut cepat, obat akan berdifusi secara pasif atau transpor aktif, kelarutan obat merupakan pembatas kecepatan absorpsi melalui membran saluran cerna. Sebaliknya, kecepatan obat yang kelarutannya kecil akan dibatasi, karena kecepatan disolusi dari obat tidak larut atau disintegrasi sediaan relatif pengaruhnya kecil terhadap disolusi zat aktif (Syukri, 2002).

Berdasarkan penelitian Noyes dan Whitney (1897) tentang laju disolusi dari asam benzoat dan timah klorida, maka dibuat suatu persamaan berdasar hukum Fick II untuk melukiskan fenomena disolusi :

$$\frac{dc}{dt} = k(C_s - C_t) \quad (1)$$

dimana dc adalah kecepatan disolusi, k adalah konstanta secara proporsional, C_s adalah konsentrasi kejenuhan (kelarutan maksimal), C_t adalah konsentrasi pada waktu t dan $(C_s - C_t)$ adalah gradien konsentrasi. Konstanta secara proporsional, k , juga disebut konstanta disolusi. Brunner dan Tolloczko mengubah persamaan 1 untuk menggabungkan daerah permukaan, S , sebagai variabel terpisah :

$$\frac{dc}{dt} = k_1 S (C_s - C_t) \quad (2)$$

Brunner memperluas persamaan 2 dengan memasukkan koefisien difusi, D , ketebalan dari lapisan difusi yang diam, h , dan volume media disolusi, v , sehingga menghasilkan :

$$\frac{dc}{dt} = k_2 DS (C_s - C_t) \quad (3)$$

Sejauh ini parameter yang sesuai untuk evaluasi disolusi *in vitro* telah diusulkan oleh Khan dan Rhodes (1972), yang memperkenalkan efisiensi disolusi. Efisiensi disolusi didefinisikan sebagai luas area di bawah kurva disolusi sampai waktu tertentu, t , dinyatakan sebagai persentase daerah persegi empat dari 100 % disolusi pada waktu yang sama (Khan, 1974).

$$DE = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100-t}} \times 100\% \quad (4)$$

Uji disolusi *in vitro* dapat mengukur kecepatan dan besarnya disolusi zat aktif obat ke dalam media disolusi dengan adanya satu atau lebih eksipien yang terkandung dalam sediaan padat. Terdapat sejumlah faktor – faktor yang harus diperhatikan dalam melakukan suatu uji disolusi, seperti pelepasan zat aktif obat dari sediaan yang sangat dipengaruhi oleh faktor – faktor fisikakimia zat aktif obat dan metode formulasi yang digunakan dalam membuat sediaan obat. Uji disolusi (*in vitro*) yang digunakan untuk meneliti pelepasan zat aktif obat haruslah dapat membuktikan adanya perbedaan secara *in vivo* yang timbul akibat variasi dalam formulasi. Untuk menjamin bahwa hasil uji disolusi sediaan padat dapat dipercaya dan diandalkan dalam rangka pengambilan keputusan untuk menentukan bahwa suatu sediaan padat memenuhi persyaratan disolusi atau tidak maka perlu dilakukan validasi terhadap alat disolusi, pelaksanaan uji disolusi maupun metode yang digunakan.

Secara singkat, alat untuk menguji karakteristik disolusi dan sediaan padat kapsul atau tablet terdiri dari (1) motor pengaduk dengan kecepatan yang dapat diubah, (2) keranjang baja *stainless* berbentuk silinder atau dayung untuk ditempelkan ke ujung batang pengaduk, (3) bejana dari gelas, atau bahan lain yang *inert* dan transparan dengan volume 1000 ml, bertutup sesuai dengan di tengah – tengahnya ada tempat untuk menempelkan pengaduk, dan ada lubang tempat masuk pada 3 tempat, dua untuk memindahkan contoh dan satu untuk menempatkan termometer, dan (4) penangas air yang sesuai untuk menjaga temperatur pada media disolusi dalam bejana (Ansel, 1989).

2. Uji Mikrobiologi

Aktivitas antimikrobia diukur untuk menentukan (1) potensi agen antimikrobia dalam larutan (2) konsentrasinya dalam cairan tubuh (3) kepekaan mikroorganisme penyebab terhadap obat yang diketahui (Jawetz dkk, 2001).

Pada pemeriksaan uji kepekaan dapat dikerjakan dengan beberapa cara :

1. Dilusi cair atau dilusi padat.

Pada prinsipnya antibiotika diencerkan hingga diperoleh beberapa konsentrasi. Pada dilusi cair, masing – masing konsentrasi obat ditambah suspensi kuman dalam media; sedangkan pada dilusi padat tiap konsentrasi obat dicampur dengan media agar, lalu ditanami kuman (Anonim, 1993). Uji kepekaan cara dilusi agar memakan waktu dan penggunaannya dibatasi pada keadaan tertentu. Uji kepekaan cara dilusi cair dengan menggunakan tabung reaksi, tidak praktis dan jarang dipakai (Jawetz dkk, 2001).

2. Difusi

Media yang dipakai adalah agar *Mueller Hinton*. Pada metode difusi ini ada beberapa cara yaitu :

a. Cara *Kirby Bauer*

- 1) Diambil beberapa koloni kuman dari pertumbuhan 24 jam pada agar, disuspensikan ke dalam 0,5 ml BHI cair, diinkubasikan 5 – 8 jam pada 37 °C.

- 2) Suspensi di atas ditambah aquades steril hingga kekeruhan tertentu sesuai dengan standar konsentrasi kuman 10^8 CFU per ml (CFU = *Coloni Forming Unit*).
 - 3) Kapas lidi steril dicelupkan ke dalam suspensi kuman lalu ditekan-tekan pada dinding tabung hingga kapasnya tidak terlalu basah, kemudian dioleskan pada permukaan media agar hingga rata.
 - 4) Kemudian diletakkan kertas samir (*disk*) yang mengandung antibiotika di atasnya; diinkubasikan pada 37°C selama 19 – 24 jam.
- b. Cara sumuran
- 1), 2), dan 3), sama dengan cara *Kirby Bauer*
 - 4) Pada agar tersebut dibuat sumuran dengan garis tengah tertentu menurut kebutuhan. Ke dalam sumuran tersebut diteteskan larutan antibiotika yang digunakan. Diinkubasikan pada 37°C selama 18 – 24 jam. Dibaca hasilnya, seperti pada cara *Kirby Bauer*.
- c. Cara *Pour Plate*
- 1), dan 2), sama dengan cara *Kirby Bauer*.
 - 3) Dengan menggunakan ose khusus, diambil satu mata ose dan masukkan dalam 4 ml agar base 1,5 % yang mempunyai temperatur 50°C (diambil dari *waterbath*).
 - 4) Setelah suspensi kuman tersebut dibuat homogen, dituang pada media *Mueller Hinton* agar.
 - 5) Ditunggu sebentar sampai agar tersebut membeku, diletakkan *disk* antibiotik.

6) Dieramkan selama 15 – 20 jam dengan temperatur 37 °C.

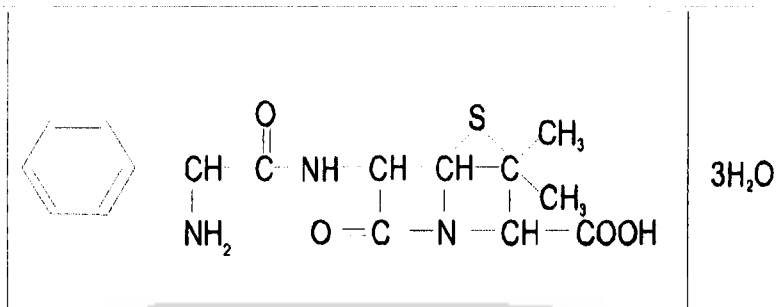
7) Dibaca dengan disesuaikan standar masing – masing antibiotik.

Dibaca hasilnya :

- a. Zona radikal = suatu daerah di sekitar *disk* di mana sama sekali tidak diketemukan adanya pertumbuhan bakteri. Potensi antibiotik diukur dengan mengukur diameter dari zona radikal.
- b. Zona irradikal = suatu daerah di sekitar disk menunjukkan pertumbuhan bakteri dihambat oleh antibiotik tersebut, tetapi tidak dimatikan. Di sini akan terlihat adanya pertumbuhan yang kurang subur/lebih jarang, dibanding dengan daerah di luar pengaruh antibiotik tersebut (Anonim, 1993).

Penentuan kepekaan mikroba terhadap antibiotik harus dilakukan *in vitro* yang dinyatakan dalam KMI dan aktivitas penghambatannya pada KMI tersebut. KMI ini tidak dapat dianggap akan setara dengan KMI *in vivo* karena dalam tubuh manusia terjadi biotransformasi antibiotik, terjadi penguraian atau fiksasi antibiotik pada protein plasma sehingga aktivitas akan berkurang. Setiap antibiotik mempunyai sifat farmakokinetika yang berbeda tergantung pada sifat fisikokimianya dan karakteristik fisiologi individual pemakai antibiotik (Wattimena dkk, 1991).

3. Monografi Ampisilin Trihidrat



Gambar 2. Struktur ampisilin trihidrat (Anonim, 1979)

Pemerian : serbuk hablur, putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, rasa pahit, stabil pada suhu kamar.

Kelarutan : 1 dalam 150 air, praktis tidak larut dalam alkohol, aseton, kloroform, eter, karbon tetraklorida, dan minyak – minyak tertentu.

Penyimpanan : dalam wadah tertutup baik, pada suhu tidak lebih dari 25⁰ di dalam wadah kedap udara (Anonim, 1979; Anonim, 1982).

Ampisilin sering menyebabkan mual, muntah, diare ringan, hipersensitivitas, demam, kejang perut, rasa nyeri, penurunan bobot badan, kelemahan, dan kelelahan (Wattimena dkk, 1991).

Ampisilin merupakan penisilin semisintetik, berspektrum luas, bersifat bakterisid. Untuk mengatasi masalah aktivitas berspektrum sempit dari penisilin alami, penisilin berspektrum luas telah dikembangkan. Penisilin – penisilin baru ini efektif melawan bakteri gram negatif maupun bakteri gram positif, meskipun penisilin tersebut tidak tahan terhadap penisilinase. Penisilin pertamanya adalah aminopenisilin, seperti ampisilin dan amoksisilin (Tortora dkk, 2001).

Keefektifan penisilin melawan batang gram negatif telah ditingkatkan dengan perubahan kimia pada rantai samping. Ini dapat dilihat pada ampisilin dan amoksisilin yang mempunyai aktivitas melawan beberapa batang gram negatif yang pada awalnya tidak dimiliki oleh penisilin. Walaupun obat – obat ini tidak berguna melawan *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumoniae* (Levinson dan Jawetz, 2002).

Kelompok ampisilin walaupun spektrum antimikrobanya lebar, aktivitasnya terhadap mikroba gram positif tidak sekuat penisilin G, tetapi efektif terhadap beberapa mikroba gram negatif dan tahan asam sehingga dapat diberikan per oral. Ampisilin untuk pemberian per oral tersedia dalam bentuk tablet atau kapsul sebagai ampisilin trihidrat atau ampisilin anhidrat 125 mg, 250 mg, 500 mg, dan 1000 mg sedangkan untuk bubuk suspensi sirup mengandung 125 atau 500 mg/5 ml. Selain itu ampisilin tersedia juga untuk suntikan dalam ukuran 0,1; 0,25; 0,5; dan 1 gram per vial (Anonim; 1995^a).

4. *Staphylococcus aureus*

Klasifikasi *S.aureus* adalah sebagai berikut (Salle, 1961):

Divisio : Procaryota
 Subdivisio : Schizomycetes
 Ordo : Eubacteriales
 Familia : Micrococcaceae
 Genus : *Staphylococcus*
 Spesies : *Staphylococcus aureus*



Morfologi : bentuknya bulat atau lonjong (0,8 sampai 0,9 μ), jenis yang tidak bergerak, tidak bersimpai, tidak berspora dan gram positif. Tersusun dalam kelompok (seperti buah anggur) (Gupte, 1990).

Staphylococcus aureus menyebabkan abses, infeksi (seperti endokarditis dan osteomielitis), keracunan makanan, dan sindrom syok racun (Levinson dan Jawetz, 2002).

Benzil penisilin merupakan obat yang amat efektif terhadap jenis – jenis yang peka. Metisilin dan kloksasilin efektif terhadap jenis – jenis penghasil penisilinase. Pada saat ini vankomisin merupakan obat yang paling efektif terhadap stafilokokus. Jika diperlukan obat topikal cukup diberikan basitrasin (Gupte, 1990).

5. *Escherichia coli*

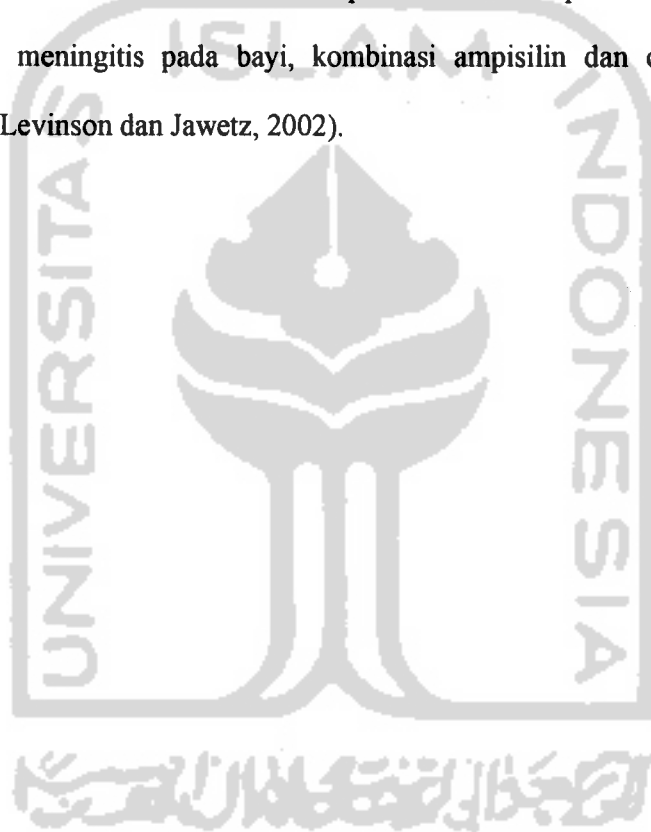
Klasifikasi *E.coli* adalah sebagai berikut (Salle, 1961; Tortora dkk, 2001):

Divisio : Procaryota
 Subdivisio : Eubacteriales
 Familia : Enterobacteriaceae
 Genus : *Escherichia*
 Spesies : *Escherichia coli*

Morfologi : kuman ini berbentuk batang pendek gemuk berukuran 2,4 μ x 0,4 sampai 0,7 μ , gram negatif, tak bersimpai, bergerak aktif, dan tidak berspora (Gupte, 1990).

Sifatnya unik karena dapat menyebabkan infeksi primer pada usus misalnya diare pada anak dan *travelers diarrhea*, seperti juga kemampuannya menimbulkan infeksi pada jaringan tubuh lain di luar usus (Anonim, 1994).

Pengobatan *E.coli* tergantung dari jenis penyakit, resistensi dari isolat spesifik. Contoh infeksi saluran kemih dapat diobati dalam 1 – 3 hari dengan trimetoprim – sulfametoksazol atau penisilin oral seperti ampisilin. Untuk pengobatan meningitis pada bayi, kombinasi ampisilin dan cefotaxim sering diberikan (Levinson dan Jawetz, 2002).



B. Landasan Teori

Kaplet ampisilin banyak diproduksi oleh beberapa pabrik farmasi, baik dalam bentuk obat paten maupun obat generik. Walaupun zat aktifnya sama, tiap – tiap pabrik farmasi mempunyai formulasi dan metode pabrikasi yang berbeda dengan pabrik lain, termasuk dalam hal bahan – bahan tambahan yang digunakan. Akibatnya, antara obat yang satu dengan yang lainnya kemungkinan berbeda bioavailabilitasnya. Hal ini secara *in vitro* dapat dilihat dari kecepatan uji disolusi dan aktivitas antibakterinya.

C. Hipotesis

Berdasarkan perbedaan faktor formulasi dan pabrikasi dari tiap – tiap pabrik, maka diperkirakan produk kaplet ampisilin memiliki kecepatan disolusi dan aktivitas antibakteri yang bervariasi.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Uji disolusi : 3 macam produk paten kaplet ampisilin, 3 macam produk generik kaplet ampisilin, serbuk ampisilin trihidrat murni (diperoleh dari PT. Kimia Farma, sertifikat terlampir), aquadest.

Uji mikrobiologi : larutan hasil uji disolusi produk paten dan generik kaplet ampisilin menit ke 45, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 35218, media *Mueller Hinton* (Oxoid), *Brain Heart Infusion* (Oxoid), NaCl teknis, aquadest.

2. Alat

Uji disolusi : *Dissolution tester* (Erweka DT 708), spektrofotometer UV (Genesys 10), spektrofotometer UV (Hitachi), alat - alat gelas, pipet volum, pipet.

Uji mikrobiologi : *Laminar Air Flow*, lemari inkubator (Memert), autoklaf (*Made in China*), alat - alat gelas, ose, lampu spiritus, mikropipet 5-40 μ l (*Finnpipette*), mikropipet 100-1000 μ l (*Transferpette*), *yellow tip*, *blue tip*, pelubang gabus, jangka sorong.

B. Cara Penelitian

1. Penentuan λ Maksimal Ampisilin

Dilakukan terhadap serbuk ampisilin trihidrat murni yang dilarutkan dalam aquadest. Diukur serapannya dengan spektrofotometer UV (Hitachi) pada kisaran 250 - 300 nm, serapan yang dihasilkan berada pada kisaran 0,2 - 0,8. Panjang gelombang maksimal ampisilin secara teoritis adalah 258 nm.

2. Pembuatan Kurva Baku Ampisilin

Sejumlah lebih kurang 100 mg serbuk ampisilin trihidrat murni dilarutkan dalam 100 ml aquadest (sebagai larutan stok). Dari larutan stok tersebut diambil volume masing - masing sebanyak 1 ml; 1,5 ml; 2 ml; 2,5 ml; 3ml, kemudian diencerkan dengan aquadest dalam labu takar 5 ml, sehingga diperoleh kadar 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6 $\frac{mg}{ml}$. Diukur serapannya pada λ maksimal ampisilin.

3. Uji Disolusi

Dilakukan dengan menggunakan alat tipe 2 (dayung). Di dalam tabung disolusi dimasukkan 900 ml aquadest sebagai medium disolusi. Suhu diatur pada $37^{\circ}C \pm 0,5^{\circ}C$, dipertahankan selama percobaan dengan menggunakan termostat. Kaplet dimasukkan ke dalam medium disolusi. Digerakkan motor pemutar dengan kecepatan 100 rpm. Cuplikan diambil 5 ml, masing - masing pada menit ke -5, 10, 15, 20, 30, 45. Setiap cuplikan yang diambil, diganti dengan medium disolusi dalam

volum dan suhu yang sama. Masing – masing cuplikan dari beberapa macam produk kaplet ampisilin diukur serapannya dengan spektrofotometer UV. Jika serapannya lebih dari 0,8, diencerkan dengan aquadest. Kadar ampisilin terlarut ditentukan dengan menggunakan persamaan kurva baku, sampai dengan diperoleh % ampisilin terdisolusi. Kemudian dilanjutkan dengan menghitung DE untuk masing – masing produk.

4. Uji Mikrobiologi

- a. Sterilisasi alat dan bahan
 - i. *Laminar Air Flow* disterilkan dengan sinar UV selama ± 3 jam.
 - ii. Media MH, BHI, NaCl, aquadest, alat – alat gelas, *yellow tip* dan *blue tip* disterilkan dengan menggunakan autoklaf (sterilisasi panas basah) pada suhu 121°C selama 10 – 30 menit.
 - iii. Ose, pelubang gabus, mulut alat – alat gelas disterilkan dengan pembakaran setiap kali akan digunakan.
- b. Pembuatan media MH, BHI, dan NaCl
 - i. Dilarutkan 0,76 gram MH dalam 20 ml aquadest (untuk 1 petri), disterilkan dengan autoklaf, didinginkan, dan dituang secara steril ke dalam petri.
 - ii. Dilarutkan 0,37 gram BHI dalam 10 ml aquadest, disterilkan dengan autoklaf.

iii. Dilarutkan 0,9 gram NaCl dalam 100 ml aquadest, disterilkan dengan autoklaf.

c. Penyiapan bakteri

Satu ose bakteri dari biakan murni disuspensikan ke dalam ± 1 ml BHI, inkubasi pada suhu 37°C selama 5 – 8 jam. Suspensi tersebut disesuaikan kekeruhannya dengan standar Brown III (10^8 CFU/ml), jika terlalu keruh, diencerkan dengan NaCl steril. Kemudian 200 μl suspensi bakteri tersebut dicampur ke dalam 20 ml media *Mueller Hinton*.

d. Uji aktivitas antibakteri dengan metode difusi

Media MH yang telah bercampur bakteri dituang ke dalam petri, masing – masing petri sebanyak 20 ml, biarkan hingga media memadat. Dengan pelubang gabus, dibuat sumuran pada media MH, tiap – tiap media sebanyak 3 – 4 sumuran. Pada tiap – tiap sumuran dimasukkan 20 μl larutan ampisilin dari hasil uji disolusi menit ke-45. Diinkubasi pada suhu $35 - 37^{\circ}\text{C}$ selama 18 – 24 jam.

e. Pengamatan dan pembacaan hasil

Diamati terjadinya penghambatan pertumbuhan bakteri dengan melihat zona radikal yaitu daerah jernih di sekitar sumuran. Daerah jernih tersebut diukur diameternya dengan menggunakan jangka sorong berskala mm.

C. Analisis Hasil

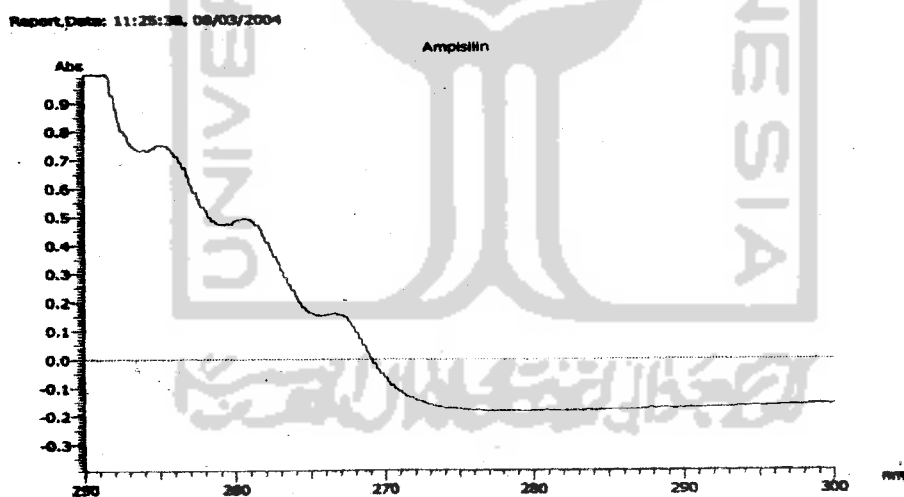
Pada uji disolusi, diamati kadar ampisilin yang terlarut dengan spektrofotometer UV. Dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % (Q) $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 1995^b). Dari beberapa macam kaplet ampisilin 500 mg, dilakukan analisis statistik terhadap data $DE_{10\%}$, $DE_{20\%}$, $DE_{30\%}$, dan $DE_{45\%}$. Sedangkan pada uji mikrobiologi, dilakukan analisis statistik terhadap diameter hambatannya. Untuk mengetahui perbandingan disolusi maupun aktivitas antibakteri dari semua produk kaplet ampisilin 500 mg, dilakukan uji *one way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95 %. Jika ternyata dari semua produk tersebut, memiliki perbedaan yang signifikan maka dilanjutkan dengan uji t untuk mengetahui produk mana saja yang berbeda signifikan.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimal

Sebelum melakukan penentuan laju disolusi kaplet ampisilin, dilakukan *scanning* λ maksimal serbuk ampisilin trihidrat murni dalam medium aquadest. *Scanning* dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV pada kisaran 250 – 300 nm. Panjang gelombang maksimal ampisilin secara teoritis adalah 258 nm. Dari hasil *scanning* diperoleh λ maksimal serbuk ampisilin trihidrat murni adalah 255 nm dengan nilai absorban (A) 0,752.



Gambar 3. Panjang gelombang maksimal ampisilin trihidrat dalam aquadest

Penentuan λ maksimal ampisilin ini menggunakan spektrofotometer UV (Hitachi), sedangkan penentuan kadar zat aktifnya menggunakan spektrofotometer UV (Genesys), hal ini dikarenakan spektrofotometer UV (Hitachi) lebih sensitif,

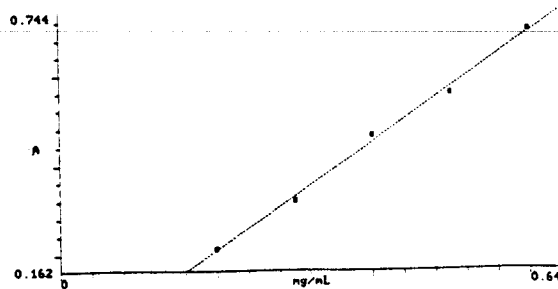
sehingga spektrum ampisilin yang memiliki tiga puncak dapat terlihat dengan jelas. Penentuan panjang gelombang maksimal penting dilakukan agar diperoleh kepekaan analisis yang maksimal dan perbedaan panjang gelombang yang minimal. Perbedaan panjang gelombang maksimal suatu sampel diusahakan seminimal mungkin dengan panjang gelombang teoritisnya sehingga nilai absorbansi yang dihasilkan tidak berbeda jauh, dan untuk selanjutnya tidak mempengaruhi kadar suatu sampel.

B. Hasil Pembuatan Kurva Baku

Setelah melakukan *scanning* panjang gelombang maksimal, dilanjutkan dengan pembuatan kurva baku. Kurva baku dibuat dari hasil analisis regresi serbuk ampisilin trihidrat murni yang dilarutkan dalam aquadest (disebut sebagai larutan stok). Dari larutan stok tersebut, dibuat beberapa seri kadar yaitu 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6 mg/ml, diamati nilai absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimal yaitu 255 nm. Kemudian dibuat kurva kadar versus absorbansi. Berikut adalah data kadar dan nilai absorbansi, serta kurva hubungan kadar versus nilai absorbannya:

Tabel I. Data kadar (mg/ml) ampisilin dan absorbansinya pada pengamatan spektrofotometer UV λ 255 nm

| Kadar (mg/ml) | Absorbansi |
|---------------|------------|
| 0,2 | 0,211 |
| 0,3 | 0,319 |
| 0,4 | 0,464 |
| 0,5 | 0,555 |
| 0,6 | 0,696 |



Gambar 4. Kurva baku ampisilin, hubungan antara kadar dan serapan

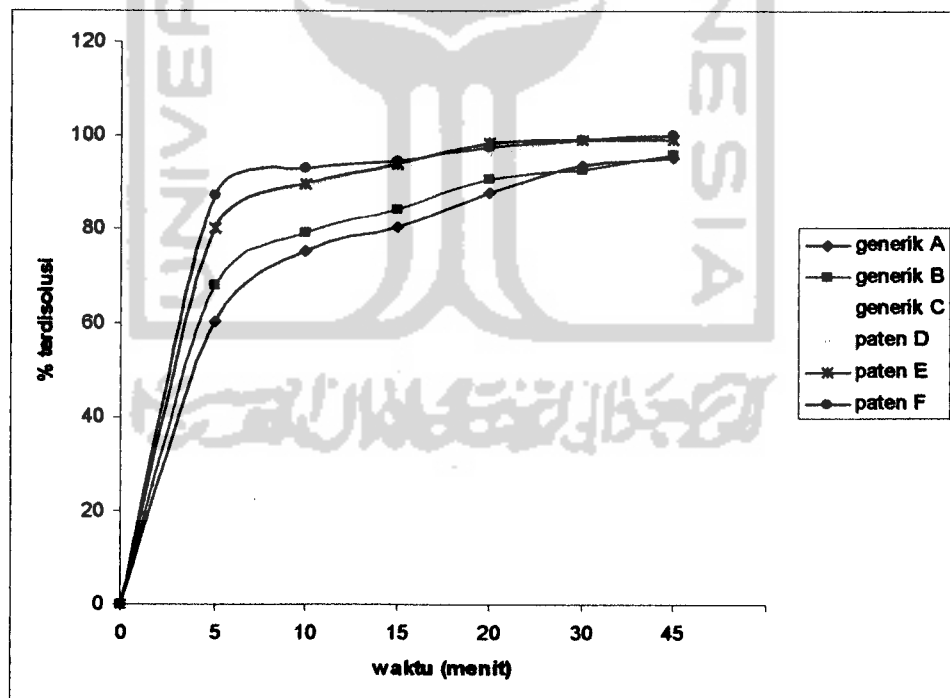
Dari hasil analisis regresi linier diperoleh persamaan kurva baku ampisilin yaitu $y = 1,21x - 0,0334$ dan harga koefisien korelasi (r) = 0,998 dimana y = absorbansi larutan disolusi ampisilin pada $\lambda = 255$ nm; x = kadar larutan ampisilin (mg/ml). Persamaan kurva baku ini selanjutnya digunakan untuk menentukan kadar larutan ampisilin dari hasil uji disolusi.

C. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk memantau bioekivalensi (*in vitro*) dari suatu produk yang berasal dari pabrik yang berbeda, walaupun pada akhirnya untuk menetapkan bioekivalensi antara suatu produk dengan produk lainnya hanya dapat ditetapkan melalui percobaan *in vivo* di dalam tubuh manusia (Koatma, 1992).

Uji disolusi pada penelitian ini dilakukan terhadap produk generik dan paten kaplet ampisilin 500 mg, dimana ampisilin adalah antibiotik yang sukar larut dalam air (1:150), sehingga laju disolusi menjadi tahap penentu dalam proses absorpsinya.

Penelitian ini menggunakan *dissolution tester* metode dayung, dengan kecepatan pengadukan 100 rpm, dalam medium aquadest 900 ml pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Uji disolusi ini dilakukan selama 45 menit, dengan sampling pada menit ke- 5, 10, 15, 20, 30, 45. Setiap sampling diambil larutan disolusi sebanyak 5 ml, kemudian diganti dengan volume yang sama dari medium disolusi (aquadest) sehingga volume medium disolusinya tetap. Larutan hasil disolusi diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV pada λ 255 nm. Nilai absorbansi tersebut disubstitusikan pada persamaan kurva baku sehingga diperoleh % ampisilin terdisolusi. Hubungan antara % ampisilin terdisolusi dengan waktu sampling diinterpretasikan dalam bentuk kurva sehingga terbentuk profil disolusi.



Gambar 5. Kurva % ampisilin terdisolusi versus waktu dari 6 produk kaplet ampisilin 500mg



Tabel II. Hasil disolusi 6 produk kaplet ampisilin 500mg

| t | % ampisilin terdisolusi \pm SD | | | | | |
|----|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | G-A | G-B | G-C | P-D | P-E | P-F |
| 5 | 60,13 | 68,01 | 85,27 | 79,68 | 80,15 | 87,26 |
| | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm |
| | 3,18 | 7,58 | 3,80 | 2,75 | 3,55 | 4,94 |
| 10 | 75,37 | 79,01 | 95,11 | 89,05 | 89,91 | 92,98 |
| | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm |
| | 2,22 | 3,69 | 1,08 | 2,97 | 5,13 | 2,62 |
| 15 | 80,52 | 84,15 | 97,93 | 93,26 | 93,98 | 94,48 |
| | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm |
| | 4,43 | 4,50 | 0,67 | 1,43 | 2,03 | 2,70 |
| 20 | 87,93 | 90,57 | 98,92 | 95,79 | 98,42 | 97,47 |
| | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm |
| | 2,81 | 4,25 | 0,49 | 2,54 | 0,47 | 0,37 |
| 30 | 93,49 | 90,70 | 99,19 | 98,97 | 99,07 | 99,19 |
| | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm |
| | 2,89 | 4,59 | 0,42 | 0,63 | 0,65 | 0,50 |
| 45 | 95,07 | 95,73 | 99,73 | 99,23 | 99,05 | 99,91 |
| | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm | \pm |
| | 3,69 | 2,73 | 0,24 | 0,78 | 1,31 | 0,10 |

Keterangan: G-A : Produk generik A

P-D : Produk paten D

G-B : Produk generik B

P-E : Produk paten E

G-C : Produk generik C

P-F : Produk paten F

Parameter yang digunakan untuk disolusi adalah *Dissolution Efficiency* (DE), yang menggambarkan luas area di bawah kurva disolusi sampai waktu tertentu, t, dinyatakan sebagai persentase daerah persegi empat dari 100% disolusi pada waktu yang sama (Khan, 1974). DE yang digunakan sebagai parameter pada penelitian ini adalah DE₁₀, DE₂₀, DE₃₀, DE₄₅ (%), ini dilakukan untuk melihat apakah perbedaan persentase terdisolusi terjadi sejak awal atau pada menit terakhir saja, sehingga laju disolusinya dapat terkontrol dengan jelas. Pada DE₂₀ dapat diketahui bahwa persentase ampisilin yang terdisolusi > 75% artinya pada saat itu hampir seluruh ampisilin sudah terlarut sempurna.

Tabel III. Data DE₁₀, DE₂₀, DE₃₀, DE₄₅ (%) kaplet ampisilin 500mg

| Produk | DE ₁₀ (%) ± SD | DE ₂₀ (%) ± SD | DE ₃₀ (%) ± SD | DE ₄₅ (%) ± SD |
|-----------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Generik A | 67,75 ± 2,64 | 86,94 ± 3,16 | 96,92 ± 3,04 | 80,45 ± 2,52 |
| Generik B | 73,51 ± 5,06 | 91,75 ± 4,99 | 99,79 ± 4,68 | 82,48 ± 3,40 |
| Generik C | 90,19 ± 2,39 | 106,67 ± 1,22 | 112,45 ± 0,95 | 91,58 ± 0,65 |
| Paten D | 84,36 ± 2,51 | 101,41 ± 2,11 | 108,84 ± 1,47 | 89,10 ± 1,08 |
| Paten E | 85,03 ± 4,27 | 102,92 ± 2,47 | 109,89 ± 1,59 | 89,77 ± 0,96 |
| Paten F | 90,12 ± 3,31 | 105,23 ± 2,25 | 111,48 ± 1,34 | 90,97 ± 0,91 |

Toleransi persentase obat terdisolusi pada waktu tertentu disyaratkan dalam Farmakope Indonesia edisi IV. Toleransi untuk ampisilin adalah dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 75 % dari jumlah yang tertera pada etiket, oleh karena itu digunakan DE₄₅ (%) sebagai parameter untuk mengetahui apakah produk ampisilin tersebut memenuhi persyaratan atau tidak. Dari hasil perhitungan terhadap DE₄₅ (%), ternyata semua produk ampisilin tersebut telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi IV.

Tabel IV. Data DE₄₅ (%) dan hasil toleransi terhadap FI IV

| Produk | DE ₄₅ (%) ± SD | Kesimpulan |
|-----------|---------------------------|----------------------|
| Generik A | 80,45 ± 2,52 | Memenuhi persyaratan |
| Generik B | 82,48 ± 3,40 | Memenuhi persyaratan |
| Generik C | 91,58 ± 0,65 | Memenuhi persyaratan |
| Paten D | 89,10 ± 1,08 | Memenuhi persyaratan |
| Paten E | 89,77 ± 0,96 | Memenuhi persyaratan |
| Paten F | 90,97 ± 0,91 | Memenuhi persyaratan |

Selanjutnya untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan antara produk yang satu dengan yang lainnya, dilakukan analisis statistik *one way ANOVA* terhadap DE₁₀, DE₂₀, DE₃₀, DE₄₅ (%). Syarat – syarat data dapat dianalisis dengan *ANOVA* adalah populasi – populasi yang akan diuji terdistribusi normal, varian dari

populasi – populasi tersebut sama, sampel tidak berhubungan satu sama lain. Jika syarat tersebut terpenuhi, maka selanjutnya untuk mengetahui produk – produk mana saja yang berbeda dilakukan uji t (*Tukey*). DE_{10} , DE_{20} , DE_{30} , DE_{45} (%) dapat dianalisis dengan *ANOVA*, hal ini dapat dilihat pada *output Kolmogorov-Smirnov test*, yang artinya bahwa populasi terdistribusi normal, pada *output test of homogeneity of variances* (t hitung $> 0,05$), yang artinya bahwa varian dari populasi tersebut sama, dan pada *output ANOVA* (t hitung $< 0,05$), yang berarti bahwa ada perbedaan yang signifikan antara produk – produk tersebut.

Berikut akan disajikan produk – produk yang berbeda signifikan hasil uji *Tukey*:

Tabel V. Signifikansi antar produk terhadap DE_{10} (%) hasil uji *Tukey*

| Produk | | Generik | | | Paten | | |
|---------|---|---------|---|---|-------|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F |
| Generik | A | - | - | + | + | + | + |
| | B | - | - | + | + | + | + |
| | C | + | + | - | - | - | - |
| Paten | D | + | + | - | - | - | - |
| | E | + | + | - | - | - | - |
| | F | + | + | - | - | - | - |

Keterangan:

+ : berbeda signifikan

- : tidak berbeda

Tabel VI. Signifikasi antar produk terhadap DE_{20} (%) hasil uji *Tukey*

| Produk | | Generik | | | Paten | | |
|---------|---|---------|---|---|-------|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F |
| Generik | A | - | - | + | + | + | + |
| | B | - | - | + | + | + | + |
| | C | + | + | - | - | - | - |
| Paten | D | + | + | - | - | - | - |
| | E | + | + | - | - | - | - |
| | F | + | + | - | - | - | - |

Keterangan:

+ : berbeda signifikan

- : tidak berbeda

Tabel VII. Signifikasi antar produk terhadap DE_{30} (%) hasil uji *Tukey*

| Produk | | Generik | | | Paten | | |
|---------|---|---------|---|---|-------|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F |
| Generik | A | - | - | + | + | + | + |
| | B | - | - | + | + | + | + |
| | C | + | + | - | - | - | - |
| Paten | D | + | + | - | - | - | - |
| | E | + | + | - | - | - | - |
| | F | + | + | - | - | - | - |

Keterangan:

+ : berbeda signifikan

- : tidak berbeda

Tabel VIII. Signifikansi antar produk terhadap DE₄₅ (%) hasil uji *Tukey*

| Produk | | Generik | | | Paten | | |
|---------|---|---------|---|---|-------|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F |
| Generik | A | - | - | + | + | + | + |
| | B | - | - | + | + | + | + |
| | C | + | + | - | - | - | - |
| Paten | D | + | + | - | - | - | - |
| | E | + | + | - | - | - | - |
| | F | + | + | - | - | - | - |

Keterangan:

+ : berbeda signifikan

- : tidak berbeda

Dari ke-6 produk tersebut, beberapa produk memberikan beda yang signifikan dan beberapa produk yang lain tidak memberikan beda, baik itu terhadap DE₁₀, DE₂₀, DE₃₀, DE₄₅ (%). Produk yang paling banyak berbeda dengan produk lainnya adalah generik A dan generik B. Sedangkan generik C memberikan beda yang sama dengan paten D, paten E, dan paten F yaitu perbedaan terhadap generik A dan generik B.

Hasil analisis tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan baik antar produk generik dan produk paten maupun sesama produk generik. Sedangkan sesama produk paten tidak memberikan beda yang signifikan. Banyak faktor yang mempengaruhi perbedaan ini, secara garis besar perbedaan ini adalah karena faktor formulasi dan faktor pabrikasi. Untuk sediaan padat, faktor formulasi dan pabrikasi dapat mempengaruhi pelepasan zat aktif dari obatnya, terutama untuk obat – obat yang sukar larut dalam air, oleh karena itu perlu dikontrol kecepatan disolusinya

dengan melakukan uji disolusi. Dengan demikian akan dapat diketahui bahwa tidak semua produk generik memiliki khasiat yang lebih rendah dibandingkan produk paten jika ditinjau dari kecepatan disolusinya.

D. Uji Mikrobiologi

Tahap awal sebelum melakukan uji mikrobiologi adalah sterilisasi. Sterilisasi dilakukan untuk menghindari kontaminan yang dapat mengganggu hasil uji. Ada 3 cara sterilisasi yang dilakukan terhadap bahan dan alat dalam penelitian ini yaitu dengan sinar UV, autoklaf, dan pembakaran. Sinar UV digunakan untuk *Laminar Air Flow*, autoklaf untuk media, alat – alat gelas, *yellow tip* dan *blue tip*, sedangkan pembakaran untuk mulut alat – alat gelas, ose, dan pelubang gabus.

Uji aktivitas antibakteri ini dilakukan untuk membandingkan diameter zona hambatan dari produk paten dan generik kaplet ampisilin, mengingat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kecepatan disolusinya. Uji ini menggunakan metode difusi cara *pour plate*. Cara *pour plate* sebenarnya hampir sama dengan cara *Kirby Bauer* dan cara sumuran, bedanya hanya pada saat penyebaran bakteri. Pada *pour plate* dilakukan dengan mencampur suspensi bakteri ke dalam media agar, kemudian dituang ke petri, sedangkan cara *Kirby Bauer* dan cara sumuran dilakukan dengan mengoleskan bakteri di atas permukaan media agar yang telah padat. Media yang digunakan untuk uji ini adalah media *Mueller Hinton* karena media ini sesuai untuk mengetahui potensi kepekaan bakteri terhadap suatu antibiotik. Adapun bakteri

yang digunakan adalah *Staphylococcus aureus* (bakteri gram positif) dan *Eschericia coli* (bakteri gram negatif).

Sampel yang akan diuji aktivitas antibakterinya adalah larutan hasil disolusi dari 6 produk kaplet ampisilin pada menit ke-45, selain itu juga diujikan aquadest sebagai kontrol negatif. Kontrol negatif ini penting sekali dilakukan untuk mengetahui bahwa pelarut yang digunakan benar – benar tidak memiliki aktivitas antibakteri. Jika ternyata pelarut memiliki aktivitas antibakteri maka akan sulit untuk menentukan apakah terjadinya penghambatan bakteri karena larutan uji atau pelarutnya, sehingga mengakibatkan data hasil pengukuran diameter hambatan menjadi tidak akurat.

Parameter yang digunakan untuk mengetahui aktivitas antibakteri adalah diameter zona hambatan radikal yaitu daerah jernih di sekitar sumuran sebagai akibat berdifusinya larutan uji dari sumuran ke media agar yang telah bercampur dengan bakteri. Diameter zona hambatan diukur dengan menggunakan jangka sorong berskala millimeter. Berikut ini adalah data hasil pengukuran diameter zona hambatan:

Tabel IX. Diameter zona hambatan terhadap *S.aureus* dan *E.coli*

| Produk | Diameter zona hambatan (mm) | |
|-----------|-----------------------------|--------------------|
| | <i>S.aureus</i> ± SD | <i>E.coli</i> ± SD |
| Generik A | 26,16 ± 0,16 | 27,23 ± 0,06 |
| Generik B | 26,21 ± 0,09 | 27,22 ± 0,06 |
| Generik C | 26,54 ± 0,12 | 27,44 ± 0,27 |
| Paten D | 27,23 ± 0,09 | 28,01 ± 0,25 |
| Paten E | 27,44 ± 0,10 | 27,76 ± 0,11 |
| Paten F | 26,38 ± 0,21 | 27,89 ± 0,17 |
| Kontrol - | 0 | 0 |

Seperti halnya uji disolusi, diameter zona hambatan terhadap *S.aureus* dan *E.coli* juga dianalisis dengan *one way ANOVA* untuk mengetahui apakah ada perbedaan dari 6 produk tersebut ($t_{hitung} < t_{tabel}$). Kemudian dilanjutkan ke uji *t* (*Tukey*) untuk mengetahui produk mana saja yang berbeda.

Berikut adalah signifikansi antar produk terhadap diameter zona hambatan dari *S.aureus* dan *E.coli* hasil dari uji *Tukey*:

Tabel X. Signifikansi antar produk terhadap *S.aureus*

| Produk | | Generik | | | Paten | | |
|---------|---|---------|---|---|-------|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F |
| Generik | A | - | - | + | + | + | - |
| | B | - | - | + | + | + | - |
| | C | + | + | - | + | + | - |
| Paten | D | + | + | + | - | - | + |
| | E | + | + | + | - | - | + |
| | F | - | - | - | + | + | - |

Keterangan:

+: berbeda signifikan

-: tidak berbeda

Tabel XI. Signifikasi antar produk terhadap *E.coli*

| Produk | | Generik | | | Patén | | |
|---------|---|---------|---|---|-------|---|---|
| | | A | B | C | D | E | F |
| Generik | A | - | - | - | + | + | + |
| | B | - | - | - | + | + | + |
| | C | - | - | - | + | - | + |
| Patén | D | + | + | + | - | - | - |
| | E | + | + | - | - | - | - |
| | F | + | + | + | - | - | - |

Keterangan:

+: berbeda signifikan

-: tidak berbeda

Produk patén E memiliki daya hambat terbesar terhadap *S.aureus* yaitu $27,44\text{mm} \pm 0,10$ sedangkan daya hambat terkecil dimiliki oleh produk generik A sebesar $26,16\text{mm} \pm 0,16$. Untuk daya hambat terbesar terhadap *E.coli* dimiliki oleh produk patén D yaitu $28,01\text{mm} \pm 0,25$, sedangkan daya hambat terkecil dimiliki oleh produk generik B sebesar $27,22\text{mm} \pm 0,06$. Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa tidak semua produk memberikan perbedaan yang signifikan. Berbeda dengan daya hambat terhadap *S.aureus*, daya hambat terhadap *E.coli* menunjukkan bahwa sesama produk generik tidak memberikan perbedaan yang signifikan, begitu juga dengan produk patén. Perbedaan ini bisa terjadi karena larutan hasil disolusi yang digunakan juga memberikan perbedaan yang signifikan sehingga mempengaruhi daya hambatnya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Dari data DE₄₅ menunjukkan bahwa persentase terdisolusi semua produk paten maupun generik telah memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV yaitu lebih dari 75%.
2. Tidak semua produk paten maupun generik kaplet ampisilin memberikan beda yang signifikan, ada beberapa yang tidak memberikan beda, baik terhadap DE₁₀, DE₂₀, DE₃₀, maupun DE₄₅.
3. Hasil uji aktivitas antibakteri menunjukkan bahwa tidak semua produk kaplet ampisilin memberikan beda yang signifikan, baik itu terhadap *S.aureus* maupun *E.coli*.

B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui bioavailabilitas produk paten dan generik ampisilin dengan menggunakan hewan uji.
2. Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui uji aktivitas antibakteri dengan menggunakan lebih dari satu larutan hasil sampling pada uji disolusi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M., 1995, *Dissolution, Remington : The Science and Practice of Pharmacy Vol. I 19th Ed.*, Mack Publishing Company Easton Pennsylvania 18042, 589 – 599.
- Anonim 1979, *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 92
- Anonim, 1982, *Martindale The Extra Pharmacopeia 28th Ed.*, Edited by: J. E. F. Reynolds, The Pharmaceutical Press, London, 1091,1092.
- Anonim, 1993, *Dasar -- Dasar Pemeriksaan Mikrobiologi*, Fak. Kedokteran UGM Bag. Mikrobiologi, 115,116.
- Anonim, 1994, *Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran Edisi Revisi*, Binarupa Aksara, Jakarta, 163 – 165..
- Anonim, 1995^a, *Farmakologi dan Terapan Edisi IV*, Editor Utama: Sulistia G. Ganiswara, Bag. Farmakologi Fak. Kedokteran Ui, Jakarta, 3, 630.
- Anonim, 1995^b, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 103, 104.
- Ansel, H. C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi IV*, Penerjemah: Farida Ibrahim, Universitas Indonesia Press 259.
- Banakar, U. V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker Inc., New York, 265, 266.
- Gupte, S., 1990, *Mikrobiologi Dasar Edisi III*, Alih Bahasa: Dr. Julius, ES, Binarupa Aksara, Jakarta, 181, 187, 263.
- Jawetz, Melnick, dan Adelberg's, 2001, *Mikrobiologi Kedokteran*, Penerjemah dan Editor: Bag. Mikrobiologi Fak. Kedokteran Univ. Airlangga, Salemba Medika, 235.
- Khan, K. A., 1975, The Concept of Dissolution Efficiency, *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, The Pharmaceutical Society of Great Britain Vol. 27, 48 – 59.
- Koatma, I., 1992, Validasi Uji Disolusi, *Validasi di Industri Farmasi Sebagai Pendukung Pelaksanaan CPOB*, Jur. Farmasi Fak. MIPA ITB, Bandung, 55 – 64.

Levinson, W., Jawetz, E., 2002, *Medical Microbiology & Immunology 7th Ed.*, Mc Graw Hill, 59, 61, 91, 120, 121.

Salle, A. J., 1961, *Fundamental Principles of Bacteriology 5th Ed.*, Mc Graw Hill Book Company Inc., New York, 405 – 418.

Shargel, L., Yu, A. B. C., 1985, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan Edisi II*, Airlangga University Press, Surabaya, 86.

Siregar, C., Cahyati, Y., Jessie, Nurono, S., Mar'u, U., 1996, Uji Disolusi 21 Macam Tablet/ Kapsul yang Termasuk Obat Esensial Nasional, *Prosiding Kongres Ilmiah XI ISFI Jateng*, Semarang, 117 – 124.

Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, UII Press, Yogyakarta, 31 – 35.

Tjay, T., Kirana, R., 2002, *Obat – Obat Penting Khasiat dan Penggunaannya Edisi V*, 65, 67.

Tortora, G. J., Funke, B. R., Case, C. L., 2001, *Microbiology An Introduction 7th Ed.*, An Imprint of Addison Wesley Longman Inc., 283, 555 – 558.

Wattimena, J. R., Sugiarso, N. C., Widiyanto, M. B., Sukandar, E. Y., Soemardji, A. A., Setiadi, A. R., 1991, *Farmakodinami & Terapi Antibiotik*, Fak. MIPA ITB, CMU Press, Bandung, 58, 62, 75.

Lampiran 1. Sertifikat analisis serbuk ampisilin trihidrat (PT. Kimia Farma)



Plant Produksi Jakarta
Jl. Rawapetam V No. 1 Kawasan Industri Pulogadung
Telp. +62 21 4603354, 4603144 Fax. +62 21 4603143
Jakarta Timur 13930

No.Pemeriksaan : 40332/DD/04
Tgl.Permohonan : 13 April 2004
Tgl.Pemeriksaan : 14 April 2004
C.A : Ada

HASIL PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

| | | | |
|-----------------|---|---------------|-----------------------|
| NAMA BAHAN BAKU | AMPI TRIHYD COMP (1003010) AMPICILLIN TRIHYDRATE COMPACTED | TGL PEMBUATAN | Maret 2004 |
| MERK BAHAN BAKU | PT Novartis Biochemie | DALUARSA | Maret 2008 |
| JUMLAH KEMASAN | 20 vat @ 20 kg = 700 kg | PFMASDK | PT Novartis Biochemie |
| JUMLAH CONTOH | 4 x 20 g (1-4) | No BATCH | 051 M 40 |

| Pemeriksaan | Hasil | Syarat | Metode |
|--|--|--|----------------------------------|
| Pemeriksaan | 1-4 = Serbuk granul berwarna putih sedikit kekuningan, berbau khas | Serbuk granul berwarna putih sedikit kekuningan, berbau khas | USP 24 |
| Identifikasi | 1-4 = benar <HPLC> | | USP 24 |
| Kecampuran Larutan - Dalam HCl - Dalam Ammonia | 1-4 = Memenuhi syarat 1-4 = Memenuhi syarat | | BP 1999 |
| Optical Rotation (Degree) | 1-4 = Memenuhi syarat | +290° s/d +315° | BP 1999 |
| pH | 1-4 = 4,61 | 3,5 - 6,0 | USP 24/MPP0006 |
| Kadar Air (%) | 1-4 = 12,54 | 11,5 % - 14,5 % | USP 24 |
| Unit Bulk Density (g/ml) | 1-4 = 0,61 | 0,53 - 0,75 g/ml | MPP0006 |
| Abu Sulfat (%) | 1-4 = Kurang dari 0,1 | Max 1,0 % | BP 1999 |
| Logam Berat (ppm) | 1-4 = Kurang dari 20 | Max 20 ppm | BP 1993 |
| Kadar (HPLC) (%) | 1-4 = 98,66 | 97,0 % - 100,5 % | USP 24 dan Novartis Biochemie |

Kesimpulan : **DILULISKAN/OK**
Catatan : **Bagian Pergudangan**
Diperiksa ulang
Tgl. 14 April 2004

Apoteker Penanggung Jawab PM

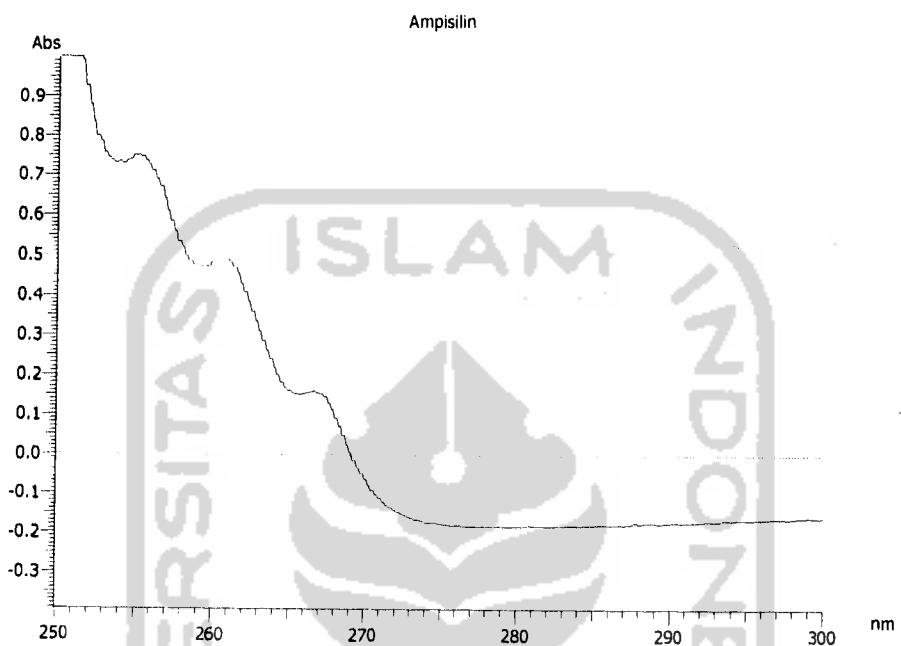
Drs. Agung Sisworo

Jakarta, 14 April 2004
Asisten Lab. Pengujian

Dra. Tia Mutianingsih

Lampiran 2. Hasil *scanning* λ maksimal ampisilin trihidrat

Report Date: 11:25:38, 08/03/2004



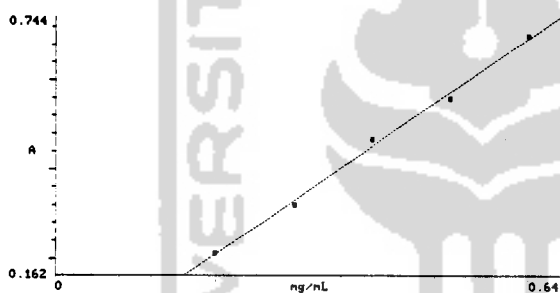
Instrument
 Model: U-2010 Spectrophotometer
 Serial Number: 0000-000
 ROM Version: 2550 01

| Peaks Peak # | Start (nm) | Apex (nm) | End (nm) | Height (Abs) | Area (Abs*nm) | Valley (nm) | Valley (Ab: |
|-----------------|------------|-----------|----------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 1 | 300.0 | 300.0 | 279.4 | -0.159 | -3.583 | 279.4 | -0.184 |
| 2 | 279.4 | 260.7 | 259.2 | 0.495 | 1.148 | 259.2 | 0.473 |
| 3 | 259.2 | 255.1 | 254.1 | 0.752 | 3.301 | 254.1 | 0.733 |

Lampiran 3. Kurva baku ampisilin

TEST SETUP
GENESYS 10 v2.021 2H5F155001

Standard Curve 11:04 5Jan05
Test Name DEWI[Saved]
Date Standards Measured 5Jan05
Wavelength 255nm
Ref. Wavelength Correction Off
Curve Fit Linear
Number of Standards 5
Units mg/mL
Sample Positioner Manual 6
ID# (0=OFF) 1
Low/High Limits -9999/9999
Statistics Off
Auto Print Off



Curve Fit Linear
Slope 1.21
Intercept -0.0334
Std Dev 0.014
Corr Coeff 0.998

| Std # | Conc. mg/mL | Abs 255nm |
|-------|-------------|-----------|
| 1 | 0.200 | 0.211 |
| 2 | 0.300 | 0.319 |
| 3 | 0.400 | 0.464 |
| 4 | 0.500 | 0.555 |
| 5 | 0.600 | 0.696 |

Lampiran 4. Hasil perhitungan persentase ampisilin terdisolusi

$$\begin{aligned} \text{Kurva baku: } y &= bx + a \\ &= 1,21x - 0,0334 \end{aligned}$$

Produk A (Generik) Replikasi 1

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.353 | 0.32 | 287.40 | 0.00 | 287.40 | 57.48 |
| 10 | 0.469 | 0.42 | 373.69 | 1.60 | 375.28 | 75.06 |
| 15 | 0.526 | 0.46 | 416.08 | 3.67 | 419.76 | 83.95 |
| 20 | 0.567 | 0.50 | 446.58 | 5.98 | 452.56 | 90.51 |
| 30 | 0.581 | 0.51 | 456.99 | 8.47 | 465.46 | 93.09 |
| 45 | 0.585 | 0.51 | 459.97 | 11.00 | 470.97 | 94.19 |

Produk A (Generik) Replikasi 2

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.36 | 0.33 | 292.61 | 0.00 | 292.61 | 58.52 |
| 10 | 0.456 | 0.40 | 364.02 | 1.63 | 365.64 | 73.13 |
| 15 | 0.466 | 0.41 | 371.45 | 3.65 | 375.10 | 75.02 |
| 20 | 0.536 | 0.47 | 423.52 | 5.71 | 429.23 | 85.85 |
| 30 | 0.576 | 0.50 | 453.27 | 8.06 | 461.34 | 92.27 |
| 45 | 0.602 | 0.53 | 472.61 | 10.58 | 483.19 | 96.64 |

Produk A (Generik) Replikasi 3

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.384 | 0.34 | 310.46 | 0.00 | 310.46 | 62.09 |
| 10 | 0.479 | 0.42 | 381.12 | 1.72 | 382.85 | 76.57 |
| 15 | 0.513 | 0.45 | 406.41 | 3.84 | 410.26 | 82.05 |
| 20 | 0.548 | 0.48 | 432.45 | 6.10 | 438.55 | 87.71 |
| 30 | 0.612 | 0.53 | 480.05 | 8.50 | 488.55 | 97.71 |
| 45 | 0.605 | 0.53 | 474.84 | 11.17 | 486.01 | 97.20 |

Produk A (Generik) Replikasi 4

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.355 | 0.32 | 288.89 | 0.00 | 288.89 | 57.78 |
| 10 | 0.459 | 0.41 | 366.25 | 1.60 | 367.85 | 73.57 |
| 15 | 0.477 | 0.42 | 379.64 | 3.64 | 383.28 | 76.66 |
| 20 | 0.526 | 0.46 | 416.08 | 5.75 | 421.83 | 84.37 |
| 30 | 0.56 | 0.49 | 441.37 | 8.06 | 449.43 | 89.89 |
| 45 | 0.551 | 0.48 | 434.68 | 10.51 | 445.19 | 89.04 |

Lampiran 4. (lanjutan)

Produk A (Generik) Replikasi 5

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.402 | 0.36 | 323.85 | 0.00 | 323.85 | 64.77 |
| 10 | 0.492 | 0.43 | 390.79 | 1.80 | 392.59 | 78.52 |
| 15 | 0.532 | 0.47 | 420.55 | 3.97 | 424.52 | 84.90 |
| 20 | 0.568 | 0.50 | 447.32 | 6.31 | 453.63 | 90.73 |
| 30 | 0.59 | 0.52 | 463.69 | 8.79 | 472.48 | 94.50 |
| 45 | 0.612 | 0.53 | 480.05 | 11.37 | 491.42 | 98.28 |

Produk B (Generik) Replikasi 1

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.35 | 0.32 | 285.17 | 0.00 | 285.17 | 57.03 |
| 10 | 0.488 | 0.43 | 387.82 | 1.58 | 389.40 | 77.88 |
| 15 | 0.496 | 0.44 | 393.77 | 3.74 | 397.51 | 79.50 |
| 20 | 0.562 | 0.49 | 442.86 | 5.93 | 448.79 | 89.76 |
| 30 | 0.57 | 0.50 | 448.81 | 8.39 | 457.20 | 91.44 |
| 45 | 0.611 | 0.53 | 479.31 | 10.88 | 490.19 | 98.04 |

Produk B (Generik) Replikasi 2

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.405 | 0.36 | 326.08 | 0.00 | 326.08 | 65.22 |
| 10 | 0.455 | 0.40 | 363.27 | 1.81 | 365.08 | 73.02 |
| 15 | 0.497 | 0.44 | 394.51 | 3.83 | 398.34 | 79.67 |
| 20 | 0.522 | 0.46 | 413.11 | 6.02 | 419.13 | 83.83 |
| 30 | 0.541 | 0.47 | 427.24 | 8.32 | 435.56 | 87.11 |
| 45 | 0.568 | 0.50 | 447.32 | 10.69 | 458.01 | 91.60 |

Produk B (Generik) Replikasi 3

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.421 | 0.38 | 337.98 | 0.00 | 337.98 | 67.60 |
| 10 | 0.51 | 0.45 | 404.18 | 1.88 | 406.06 | 81.21 |
| 15 | 0.531 | 0.47 | 419.80 | 4.12 | 423.92 | 84.78 |
| 20 | 0.572 | 0.50 | 450.30 | 6.46 | 456.75 | 91.35 |
| 30 | 0.594 | 0.52 | 466.66 | 8.96 | 475.62 | 95.12 |
| 45 | 0.592 | 0.52 | 465.17 | 11.55 | 476.72 | 95.34 |

Lampiran 4. (lanjutan)

Produk B (Generik) Replikasi 4

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.474 | 0.42 | 377.40 | 0.00 | 377.40 | 75.48 |
| 10 | 0.509 | 0.45 | 403.44 | 2.10 | 405.53 | 81.11 |
| 15 | 0.563 | 0.49 | 443.60 | 4.34 | 447.94 | 89.59 |
| 20 | 0.581 | 0.51 | 456.99 | 6.80 | 463.79 | 92.76 |
| 30 | 0.582 | 0.51 | 457.74 | 9.34 | 467.08 | 93.42 |
| 45 | 0.591 | 0.52 | 464.43 | 11.88 | 476.31 | 95.26 |

Produk B (Generik) Replikasi 5

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.469 | 0.42 | 373.69 | 0.00 | 373.69 | 74.74 |
| 10 | 0.514 | 0.45 | 407.16 | 2.08 | 409.23 | 81.85 |
| 15 | 0.547 | 0.48 | 431.70 | 4.34 | 436.04 | 87.21 |
| 20 | 0.597 | 0.52 | 468.89 | 6.74 | 475.63 | 95.13 |
| 30 | 0.602 | 0.53 | 472.61 | 9.34 | 481.95 | 96.39 |
| 45 | 0.612 | 0.53 | 480.05 | 11.97 | 492.02 | 98.40 |

Produk C (Generik) Replikasi 1

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.564 | 0.49 | 444.35 | 0.00 | 444.35 | 88.87 |
| 10 | 0.613 | 0.53 | 480.79 | 2.47 | 483.26 | 96.65 |
| 15 | 0.62 | 0.54 | 486.00 | 5.14 | 491.14 | 98.23 |
| 20 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 7.84 | 491.61 | 98.32 |
| 30 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 10.53 | 495.78 | 99.16 |
| 45 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 13.22 | 498.48 | 99.70 |

Produk C (Generik) Replikasi 2

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.51 | 0.45 | 404.18 | 0.00 | 404.18 | 80.84 |
| 10 | 0.597 | 0.52 | 468.89 | 2.25 | 471.14 | 94.23 |
| 15 | 0.615 | 0.54 | 482.28 | 4.85 | 487.13 | 97.43 |
| 20 | 0.621 | 0.54 | 486.74 | 7.53 | 494.27 | 98.85 |
| 30 | 0.618 | 0.54 | 484.51 | 10.23 | 494.75 | 98.95 |
| 45 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 12.93 | 496.69 | 99.34 |

Lampiran 4. (lanjutan)

Produk C (Generik) Replikasi 3

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.529 | 0.46 | 418.31 | 0.00 | 418.31 | 83.66 |
| 10 | 0.596 | 0.52 | 468.15 | 2.32 | 470.47 | 94.09 |
| 15 | 0.625 | 0.54 | 489.72 | 4.92 | 494.64 | 98.93 |
| 20 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 7.65 | 492.90 | 98.58 |
| 30 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 10.34 | 495.60 | 99.12 |
| 45 | 0.62 | 0.54 | 486.00 | 13.04 | 499.04 | 99.81 |

Produk C (Generik) Replikasi 4

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.569 | 0.50 | 448.07 | 0.00 | 448.07 | 89.61 |
| 10 | 0.607 | 0.53 | 476.33 | 2.49 | 478.82 | 95.76 |
| 15 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 5.14 | 488.90 | 97.78 |
| 20 | 0.624 | 0.54 | 488.98 | 7.82 | 496.80 | 99.36 |
| 30 | 0.624 | 0.54 | 488.98 | 10.54 | 499.51 | 99.90 |
| 45 | 0.62 | 0.54 | 486.00 | 13.26 | 499.26 | 99.85 |

Produk C (Generik) Replikasi 5

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.527 | 0.46 | 416.83 | 0.00 | 416.83 | 83.37 |
| 10 | 0.601 | 0.52 | 471.87 | 2.32 | 474.18 | 94.84 |
| 15 | 0.614 | 0.54 | 481.54 | 4.94 | 486.47 | 97.29 |
| 20 | 0.625 | 0.54 | 489.72 | 7.61 | 497.33 | 99.47 |
| 30 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 10.33 | 494.10 | 98.82 |
| 45 | 0.621 | 0.54 | 486.74 | 13.02 | 499.76 | 99.95 |

Produk D (Paten) Replikasi 1

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.513 | 0.45 | 406.41 | 0.00 | 406.41 | 81.28 |
| 10 | 0.587 | 0.51 | 461.45 | 2.26 | 463.71 | 92.74 |
| 15 | 0.599 | 0.52 | 470.38 | 4.82 | 475.20 | 95.04 |
| 20 | 0.587 | 0.51 | 461.45 | 7.43 | 468.89 | 93.78 |
| 30 | 0.614 | 0.54 | 481.54 | 10.00 | 491.54 | 98.31 |
| 45 | 0.62 | 0.54 | 486.00 | 12.67 | 498.67 | 99.73 |

Lampiran 4. (lanjutan)

Produk D (Paten) Replikasi 2

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.499 | 0.44 | 396.00 | 0.00 | 396.00 | 79.20 |
| 10 | 0.567 | 0.50 | 446.58 | 2.20 | 448.78 | 89.76 |
| 15 | 0.591 | 0.52 | 464.43 | 4.68 | 469.11 | 93.82 |
| 20 | 0.624 | 0.54 | 488.98 | 7.26 | 496.24 | 99.25 |
| 30 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 9.98 | 493.75 | 98.75 |
| 45 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 12.67 | 496.43 | 99.29 |

Produk D (Paten) Replikasi 3

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.477 | 0.42 | 379.64 | 0.00 | 379.64 | 75.93 |
| 10 | 0.555 | 0.49 | 437.65 | 2.11 | 439.76 | 87.95 |
| 15 | 0.577 | 0.50 | 454.02 | 4.54 | 458.56 | 91.71 |
| 20 | 0.591 | 0.52 | 464.43 | 7.06 | 471.49 | 94.30 |
| 30 | 0.622 | 0.54 | 487.49 | 9.64 | 497.13 | 99.43 |
| 45 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 12.35 | 497.61 | 99.52 |

Produk D (Paten) Replikasi 4

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.496 | 0.44 | 393.77 | 0.00 | 393.77 | 78.75 |
| 10 | 0.533 | 0.47 | 421.29 | 2.19 | 423.48 | 84.70 |
| 15 | 0.578 | 0.51 | 454.76 | 4.53 | 459.29 | 91.86 |
| 20 | 0.588 | 0.51 | 462.20 | 7.05 | 469.25 | 93.85 |
| 30 | 0.616 | 0.54 | 483.02 | 9.62 | 492.65 | 98.53 |
| 45 | 0.608 | 0.53 | 477.07 | 12.31 | 489.38 | 97.88 |

Produk D (Paten) Replikasi 5

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.526 | 0.46 | 416.08 | 0.00 | 416.08 | 83.22 |
| 10 | 0.569 | 0.50 | 448.07 | 2.31 | 450.38 | 90.08 |
| 15 | 0.591 | 0.52 | 464.43 | 4.80 | 469.23 | 93.85 |
| 20 | 0.614 | 0.54 | 481.54 | 7.38 | 488.92 | 97.78 |
| 30 | 0.624 | 0.54 | 488.98 | 10.06 | 499.03 | 99.81 |
| 45 | 0.62 | 0.54 | 486.00 | 12.77 | 498.77 | 99.75 |

Lampiran 4. (lanjutan)

Produk E (Paten) Replikasi 1

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.543 | 0.48 | 428.73 | 0.00 | 428.73 | 85.75 |
| 10 | 0.613 | 0.53 | 480.79 | 2.38 | 483.18 | 96.64 |
| 15 | 0.603 | 0.53 | 473.36 | 5.05 | 478.41 | 95.68 |
| 20 | 0.615 | 0.54 | 482.28 | 7.68 | 489.96 | 97.99 |
| 30 | 0.612 | 0.53 | 480.05 | 10.36 | 490.41 | 98.08 |
| 45 | 0.618 | 0.54 | 484.51 | 13.03 | 497.54 | 99.51 |

Produk E (Paten) Replikasi 2

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.488 | 0.43 | 387.82 | 0.00 | 387.82 | 77.56 |
| 10 | 0.545 | 0.48 | 430.21 | 2.15 | 432.37 | 86.47 |
| 15 | 0.579 | 0.51 | 455.50 | 4.54 | 460.05 | 92.01 |
| 20 | 0.624 | 0.54 | 488.98 | 7.08 | 496.05 | 99.21 |
| 30 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 9.79 | 495.05 | 99.01 |
| 45 | 0.616 | 0.54 | 483.02 | 12.49 | 495.51 | 99.10 |

Produk E (Paten) Replikasi 3

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.494 | 0.44 | 392.28 | 0.00 | 392.28 | 78.46 |
| 10 | 0.568 | 0.50 | 447.32 | 2.18 | 449.50 | 89.90 |
| 15 | 0.588 | 0.51 | 462.20 | 4.66 | 466.86 | 93.37 |
| 20 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 7.23 | 491.00 | 98.20 |
| 30 | 0.622 | 0.54 | 487.49 | 9.92 | 497.41 | 99.48 |
| 45 | 0.621 | 0.54 | 486.74 | 12.63 | 499.37 | 99.87 |

Produk E (Paten) Replikasi 4

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.487 | 0.43 | 387.07 | 0.00 | 387.07 | 77.41 |
| 10 | 0.526 | 0.46 | 416.08 | 2.15 | 418.23 | 83.65 |
| 15 | 0.581 | 0.51 | 456.99 | 4.46 | 461.45 | 92.29 |
| 20 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 7.00 | 492.26 | 98.45 |
| 30 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 9.70 | 494.95 | 98.90 |
| 45 | 0.622 | 0.54 | 487.49 | 12.39 | 499.88 | 99.98 |

Lampiran 4. (lanjutan)

Produk E (Paten) Replikasi 5

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.515 | 0.45 | 407.90 | 0.00 | 407.90 | 81.58 |
| 10 | 0.588 | 0.51 | 462.20 | 2.27 | 464.46 | 92.89 |
| 15 | 0.609 | 0.53 | 477.82 | 4.83 | 482.65 | 96.53 |
| 20 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 7.49 | 491.26 | 98.25 |
| 30 | 0.624 | 0.54 | 488.98 | 10.18 | 499.15 | 99.83 |
| 45 | 0.6 | 0.52 | 471.12 | 12.89 | 484.02 | 96.80 |

Produk F (Paten) Replikasi 1

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.501 | 0.44 | 397.49 | 0.00 | 397.49 | 79.50 |
| 10 | 0.584 | 0.51 | 459.22 | 2.21 | 461.43 | 92.29 |
| 15 | 0.587 | 0.51 | 461.45 | 4.76 | 466.21 | 93.24 |
| 20 | 0.61 | 0.53 | 478.56 | 7.32 | 485.89 | 97.18 |
| 30 | 0.62 | 0.54 | 486.00 | 9.98 | 495.98 | 99.20 |
| 45 | 0.621 | 0.54 | 486.74 | 12.68 | 499.43 | 99.89 |

Produk F (Paten) Replikasi 2

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.541 | 0.47 | 427.24 | 0.00 | 427.24 | 85.45 |
| 10 | 0.568 | 0.50 | 447.32 | 2.37 | 449.70 | 89.94 |
| 15 | 0.575 | 0.50 | 452.53 | 4.86 | 457.39 | 91.48 |
| 20 | 0.613 | 0.53 | 480.79 | 7.37 | 488.17 | 97.63 |
| 30 | 0.624 | 0.54 | 488.98 | 10.04 | 499.02 | 99.80 |
| 45 | 0.62 | 0.54 | 486.00 | 12.76 | 498.76 | 99.75 |

Produk F (Paten) Replikasi 3

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.566 | 0.50 | 445.83 | 0.00 | 445.83 | 89.17 |
| 10 | 0.581 | 0.51 | 456.99 | 2.48 | 459.47 | 91.89 |
| 15 | 0.586 | 0.51 | 460.71 | 5.02 | 465.73 | 93.15 |
| 20 | 0.613 | 0.53 | 480.79 | 7.58 | 488.37 | 97.67 |
| 30 | 0.622 | 0.54 | 487.49 | 10.25 | 497.73 | 99.55 |
| 45 | 0.621 | 0.54 | 486.74 | 12.95 | 499.70 | 99.94 |



Lampiran 4. (lanjutan)

Produk F(Paten) Replikasi 4

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.574 | 0.50 | 451.79 | 0.00 | 451.79 | 90.36 |
| 10 | 0.615 | 0.54 | 482.28 | 2.51 | 484.79 | 96.96 |
| 15 | 0.619 | 0.54 | 485.26 | 5.19 | 490.45 | 98.09 |
| 20 | 0.608 | 0.53 | 477.07 | 7.89 | 484.96 | 96.99 |
| 30 | 0.615 | 0.54 | 482.28 | 10.54 | 492.82 | 98.56 |
| 45 | 0.621 | 0.54 | 486.74 | 13.21 | 499.96 | 99.99 |

Produk F (Patent) Replikasi 5

| Menit | A | Kadar Ampisilin Terdisolusi | | | | |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|----------------|------------------|---------------|
| | | mg/ml | mg/900 ml | Faktor koreksi | Kadar Terkoreksi | % terdisolusi |
| 5 | 0.584 | 0.51 | 459.22 | 0.00 | 459.22 | 91.84 |
| 10 | 0.594 | 0.52 | 466.66 | 2.55 | 469.21 | 93.84 |
| 15 | 0.608 | 0.53 | 477.07 | 5.14 | 482.22 | 96.44 |
| 20 | 0.614 | 0.54 | 481.54 | 7.79 | 489.33 | 97.87 |
| 30 | 0.617 | 0.54 | 483.77 | 10.47 | 494.24 | 98.85 |
| 45 | 0.621 | 0.54 | 486.74 | 13.16 | 499.90 | 99.98 |

Lampiran 5. Contoh perhitungan % ampisilin terdisolusi

Misal Generik A replikasi 5 menit ke-15:

a. Persamaan kurva baku:

$$y = 1,21x - 0,0334$$

b. Menghitung kadar mg/ml

Setiap absorban disubstitusikan ke dalam persamaan kurva baku:

$$x = \left(\frac{y + 0,0334}{1,21} \right)$$

$$x = \left(\frac{0,532 + 0,0334}{1,21} \right)$$

$$x = 0,47$$

c. Menghitung mg/900 ml

Kadar mg/ml dikalikan dengan 900 (karena kurva baku dalam mg/ml), kemudian dikalikan pengenceran (jika ada):

$$0,47 \times 900 = 420,55$$

d. Menghitung faktor koreksi

$$= \left[\left(\frac{5ml}{900ml} \right) \times \text{mg}/900ml \text{ sebelumnya} \right] + \text{faktor koreksi sebelumnya}$$

$$= \left[\left(\frac{5ml}{900ml} \right) \times 390,79 \right] + 1,80$$

$$= 3,97$$

e. Menghitung kadar terkoreksi

$$= \text{mg}/900 \text{ ml} + \text{faktor koreksi}$$

$$= 420,55 + 3,97$$

$$= 424,52$$

f. Menghitung persentase terdissolusi

$$= \left(\frac{\text{kadar setelah koreksi}}{\text{jumlah zat aktif dalam obat}} \right) \times 100\%$$

$$= \left(\frac{424,55}{500\text{mg}} \right) \times 100\%$$

$$= 84,90 \%$$



Lampiran 6. Hasil perhitungan DE₁₀, DE₂₀, DE₃₀, dan DE₄₅

| DE-10 | Replikasi | Produk | | | | | |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| | | Generik A | Generik B | Generik C | Paten D | Paten E | Paten F |
| | 1 | 66.27 | 67.46 | 92.76 | 87.01 | 91.19 | 85.89 |
| | 2 | 65.83 | 69.12 | 87.53 | 84.48 | 82.02 | 87.69 |
| | 3 | 69.33 | 74.40 | 88.88 | 81.94 | 84.18 | 90.53 |
| | 4 | 65.67 | 78.29 | 92.69 | 81.72 | 80.53 | 93.66 |
| | 5 | 71.64 | 78.29 | 89.10 | 86.65 | 87.24 | 92.84 |

| DE-20 | Replikasi | Produk | | | | | |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| | | Generik A | Generik B | Generik C | Paten D | Paten E | Paten F |
| | 1 | 88.06 | 87.26 | 107.81 | 102.43 | 106.26 | 102.70 |
| | 2 | 83.86 | 85.91 | 105.19 | 102.91 | 101.22 | 103.33 |
| | 3 | 88.07 | 92.65 | 106.14 | 99.26 | 102.26 | 105.18 |
| | 4 | 83.64 | 96.33 | 108.05 | 99.02 | 100.26 | 107.72 |
| | 5 | 91.07 | 96.62 | 106.17 | 103.45 | 104.60 | 107.23 |

| DE-30 | Replikasi | Produk | | | | | |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| | | Generik A | Generik B | Generik C | Paten D | Paten E | Paten F |
| | 1 | 97.50 | 96.28 | 113.19 | 109.25 | 111.71 | 109.80 |
| | 2 | 94.35 | 93.57 | 111.36 | 109.75 | 108.73 | 110.47 |
| | 3 | 99.43 | 101.40 | 112.06 | 107.60 | 109.62 | 111.60 |
| | 4 | 93.21 | 103.14 | 113.66 | 107.07 | 108.08 | 112.88 |
| | 5 | 100.09 | 104.58 | 111.96 | 110.55 | 111.33 | 112.67 |

| DE-45 | Replikasi | Produk | | | | | |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| | | Generik A | Generik B | Generik C | Paten D | Paten E | Paten F |
| | 1 | 80.70 | 80.52 | 92.07 | 89.46 | 91.06 | 89.85 |
| | 2 | 79.01 | 77.65 | 90.79 | 89.72 | 89.00 | 90.27 |
| | 3 | 82.48 | 83.49 | 91.34 | 88.32 | 89.73 | 91.05 |
| | 4 | 76.98 | 84.64 | 92.41 | 87.69 | 88.72 | 91.92 |
| | 5 | 83.10 | 86.12 | 91.30 | 90.33 | 90.35 | 91.78 |

Lampiran 8. Hasil analisis statistik DE₁₀, DE₂₀, DE₃₀, DE₄₅

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | | DE 10 |
|--------------------------|----------------|--|---------|
| N | | | 30 |
| Normal Parameters a,b | Mean | | 81.8277 |
| | Std. Deviation | | 9.11426 |
| | | | |
| Most Extreme Differences | Absolute | | .139 |
| | Positive | | .115 |
| | Negative | | -.139 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | | .760 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | | .610 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

DE 10

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|-----------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| generik A | 5 | 67.7480 | 2.63779 | 1.17965 | 64.4728 | 71.0232 | 65.67 | 71.64 |
| generik B | 5 | 73.5120 | 5.05874 | 2.26234 | 67.2307 | 79.7933 | 67.46 | 78.29 |
| generik C | 5 | 90.1920 | 2.38928 | 1.06852 | 87.2253 | 93.1587 | 87.53 | 92.76 |
| paten D | 5 | 84.3600 | 2.50534 | 1.12042 | 81.2492 | 87.4708 | 81.72 | 87.01 |
| paten E | 5 | 85.0320 | 4.26797 | 1.90869 | 79.7326 | 90.3314 | 80.53 | 91.19 |
| paten F | 5 | 90.1220 | 3.31270 | 1.48148 | 86.0087 | 94.2353 | 85.89 | 93.66 |
| Total | 30 | 81.8277 | 9.11426 | 1.66403 | 78.4243 | 85.2310 | 65.67 | 93.66 |

Test of Homogeneity of Variances

DE 10

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.767 | 5 | 24 | .158 |

ANOVA

DE 10

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 2114.129 | 5 | 422.826 | 34.412 | .000 |
| Within Groups | 294.895 | 24 | 12.287 | | |
| Total | 2409.024 | 29 | | | |

Lampiran 8. (lanjutan)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE 10

Tukey HSD

| (I) produk obat | (J) produk obat | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------------|-----------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| generik A | generik B | -5.7640 | 2.21696 | .136 | -12.6187 | 1.0907 |
| | generik C | -22.4440* | 2.21696 | .000 | -29.2987 | -15.5893 |
| | paten D | -16.6120* | 2.21696 | .000 | -23.4667 | -9.7573 |
| | paten E | -17.2840* | 2.21696 | .000 | -24.1387 | -10.4293 |
| | paten F | -22.3740* | 2.21696 | .000 | -29.2287 | -15.5193 |
| | generik B | 5.7640 | 2.21696 | .136 | -1.0907 | 12.6187 |
| generik B | generik C | -16.6800* | 2.21696 | .000 | -23.5347 | -9.8253 |
| | paten D | -10.8480* | 2.21696 | .001 | -17.7027 | -3.9933 |
| | paten E | -11.5200* | 2.21696 | .000 | -18.3747 | -4.6653 |
| | paten F | -16.6100* | 2.21696 | .000 | -23.4647 | -9.7553 |
| generik C | generik A | 22.4440* | 2.21696 | .000 | 15.5893 | 29.2987 |
| | generik B | 16.6800* | 2.21696 | .000 | 9.8253 | 23.5347 |
| | paten D | 5.8320 | 2.21696 | .128 | -1.0227 | 12.6867 |
| | paten E | 5.1600 | 2.21696 | .222 | -1.6947 | 12.0147 |
| | paten F | .0700 | 2.21696 | 1.000 | -6.7847 | 6.9247 |
| | paten D | 16.6120* | 2.21696 | .000 | 9.7573 | 23.4667 |
| paten D | generik A | 10.8480* | 2.21696 | .001 | 3.9933 | 17.7027 |
| | generik C | -5.8320 | 2.21696 | .128 | -12.6867 | 1.0227 |
| | paten E | -.6720 | 2.21696 | 1.000 | -7.5267 | 6.1827 |
| | paten F | -5.7620 | 2.21696 | .136 | -12.6167 | 1.0927 |
| | paten E | 17.2840* | 2.21696 | .000 | 10.4293 | 24.1387 |
| paten E | generik A | 11.5200* | 2.21696 | .000 | 4.6653 | 18.3747 |
| | generik C | -5.1600 | 2.21696 | .222 | -12.0147 | 1.6947 |
| | paten D | .6720 | 2.21696 | 1.000 | -6.1827 | 7.5267 |
| | paten F | -5.0900 | 2.21696 | .234 | -11.9447 | 1.7647 |
| | paten F | 22.3740* | 2.21696 | .000 | 15.5193 | 29.2287 |
| | generik A | 16.6100* | 2.21696 | .000 | 9.7553 | 23.4647 |
| paten F | generik B | -0.7000 | 2.21696 | 1.000 | -6.9247 | 6.7847 |
| | paten D | 5.7620 | 2.21696 | .136 | -1.0927 | 12.6167 |
| | paten E | 5.0900 | 2.21696 | .234 | -1.7647 | 11.9447 |

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

Homogeneous Subsets

DE 10

Tukey HSD^a

| produk obat | N | Subset for alpha = .05 | |
|-------------|---|------------------------|---------|
| | | 1 | 2 |
| generik A | 5 | 67.7480 | |
| generik B | 5 | 73.5120 | |
| paten D | 5 | | 84.3600 |
| paten E | 5 | | 85.0320 |
| paten F | 5 | | 90.1220 |
| generik C | 5 | | 90.1920 |
| Sig. | | .136 | .128 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 8. (lanjutan)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | DE 20 |
|-----------------------------------|----------------|---------|
| N | | 30 |
| Normal Parameters ^{a, b} | Mean | 99.1553 |
| | Std. Deviation | 7.85979 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .187 |
| | Positive | .129 |
| | Negative | -.187 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 1.024 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .245 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|-----------|----|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| generik A | 5 | 86.9400 | 3.16088 | 1.41359 | 83.0153 | 90.8647 | 83.64 | 91.07 |
| generik B | 5 | 91.7540 | 4.99422 | 2.23348 | 85.5529 | 97.9551 | 85.91 | 96.62 |
| generik C | 5 | 106.6720 | 1.21709 | .54430 | 105.1608 | 108.1832 | 105.19 | 108.05 |
| paten D | 5 | 101.4140 | 2.10870 | .94304 | 98.7957 | 104.0323 | 99.02 | 103.45 |
| paten E | 5 | 102.9200 | 2.46876 | 1.10407 | 99.8546 | 105.9854 | 100.26 | 106.26 |
| patenF | 5 | 105.2320 | 2.24797 | 1.00532 | 102.4408 | 108.0232 | 102.70 | 107.72 |
| Total | 30 | 99.1553 | 7.85979 | 1.43499 | 96.2204 | 102.0902 | 83.64 | 108.05 |

Test of Homogeneity of Variances

DE 20

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 4.215 | 5 | 24 | .059 |

ANOVA

DE 20

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 1583.473 | 5 | 316.695 | 36.535 | .000 |
| Within Groups | 208.038 | 24 | 8.668 | | |
| Total | 1791.511 | 29 | | | |

Lampiran 8. (lanjutan)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE 20

Tukey HSD

| (I) produk obat | (J) produk obat | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------------|-----------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| generik A | generik B | -4.8140 | 1.86207 | .140 | -10.5714 | .9434 |
| | generik C | -19.7320* | 1.86207 | .000 | -25.4894 | -13.9746 |
| | paten D | -14.4740* | 1.86207 | .000 | -20.2314 | -8.7166 |
| | paten E | -15.9800* | 1.86207 | .000 | -21.7374 | -10.2226 |
| | patenF | -18.2920* | 1.86207 | .000 | -24.0494 | -12.5346 |
| generik B | generik A | 4.8140 | 1.86207 | .140 | -.9434 | 10.5714 |
| | generik C | -14.9180* | 1.86207 | .000 | -20.6754 | -9.1606 |
| | paten D | -9.6600* | 1.86207 | .000 | -15.4174 | -3.9026 |
| | paten E | -11.1660* | 1.86207 | .000 | -16.9234 | -5.4086 |
| | patenF | -13.4780* | 1.86207 | .000 | -19.2354 | -7.7206 |
| generik C | generik A | 19.7320* | 1.86207 | .000 | 13.9746 | 25.4894 |
| | generik B | 14.9180* | 1.86207 | .000 | 9.1606 | 20.6754 |
| | paten D | 5.2580 | 1.86207 | .088 | -.4994 | 11.0154 |
| | paten E | 3.7520 | 1.86207 | .363 | -2.0054 | 9.5094 |
| | patenF | 1.4400 | 1.86207 | .969 | -4.3174 | 7.1974 |
| paten D | generik A | 14.4740* | 1.86207 | .000 | 8.7166 | 20.2314 |
| | generik B | 9.6600* | 1.86207 | .000 | 3.9026 | 15.4174 |
| | generik C | -5.2580 | 1.86207 | .088 | -11.0154 | .4994 |
| | paten E | -1.5060 | 1.86207 | .963 | -7.2634 | 4.2514 |
| | patenF | -3.8180 | 1.86207 | .345 | -9.5754 | 1.9394 |
| paten E | generik A | 15.9800* | 1.86207 | .000 | 10.2226 | 21.7374 |
| | generik B | 11.1660* | 1.86207 | .000 | 5.4086 | 16.9234 |
| | generik C | -3.7520 | 1.86207 | .363 | -9.5094 | 2.0054 |
| | paten D | 1.5060 | 1.86207 | .963 | -4.2514 | 7.2634 |
| | patenF | -2.3120 | 1.86207 | .812 | -8.0694 | 3.4454 |
| patenF | generik A | 18.2920* | 1.86207 | .000 | 12.5346 | 24.0494 |
| | generik B | 13.4780* | 1.86207 | .000 | 7.7206 | 19.2354 |
| | generik C | -1.4400 | 1.86207 | .969 | -7.1974 | 4.3174 |
| | paten D | 3.8180 | 1.86207 | .345 | -1.9394 | 9.5754 |
| | paten E | 2.3120 | 1.86207 | .812 | -3.4454 | 8.0694 |

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

Homogeneous Subsets

DE 20

Tukey HSD^a

| produk obat | N | Subset for alpha = .05 | |
|-------------|---|------------------------|----------|
| | | 1 | 2 |
| generik A | 5 | 86.9400 | |
| generik B | 5 | 91.7540 | |
| paten D | 5 | | 101.4140 |
| paten E | 5 | | 102.9200 |
| patenF | 5 | | 105.2320 |
| generik C | 5 | | 106.6720 |
| Sig. | | .140 | .088 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 8. (lanjutan)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | DE 30 |
|----------------------------------|----------------|----------|
| N | | 30 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 106.5630 |
| | Std. Deviation | 6.49764 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .198 |
| | Positive | .137 |
| | Negative | -.198 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 1.083 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .191 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

DE 30

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|-----------|----|----------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| generik A | 5 | 96.9160 | 3.04361 | 1.36115 | 93.1369 | 100.6951 | 93.21 | 100.09 |
| generik B | 5 | 99.7940 | 4.68421 | 2.09484 | 93.9778 | 105.6102 | 93.57 | 104.58 |
| generik C | 5 | 112.4460 | .94762 | .42379 | 111.2694 | 113.6226 | 111.36 | 113.66 |
| paten D | 5 | 108.8440 | 1.46550 | .65539 | 107.0243 | 110.6637 | 107.07 | 110.55 |
| paten E | 5 | 109.8940 | 1.58749 | .70995 | 107.9229 | 111.8651 | 108.08 | 111.71 |
| paten F | 5 | 111.4840 | 1.34470 | .60137 | 109.8143 | 113.1537 | 109.80 | 112.88 |
| Total | 30 | 106.5630 | 6.49764 | 1.18630 | 104.1367 | 108.9893 | 93.21 | 113.66 |

Test of Homogeneity of Variances

DE 30

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 7.567 | 5 | 24 | .089 |

ANOVA

DE 30

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 1070.042 | 5 | 214.008 | 33.283 | .000 |
| Within Groups | 154.318 | 24 | 6.430 | | |
| Total | 1224.360 | 29 | | | |

Lampiran 8. (lanjutan)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE 30

Tukey HSD

| (I) produk obat | (J) produk obat | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------------|-----------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| generik A | generik B | -2.8780 | 1.60373 | .488 | -7.8366 | 2.0806 |
| | generik C | -15.5300* | 1.60373 | .000 | -20.4886 | -10.5714 |
| | paten D | -11.9280* | 1.60373 | .000 | -16.8866 | -6.9694 |
| | paten E | -12.9780* | 1.60373 | .000 | -17.9366 | -8.0194 |
| | paten F | -14.5680* | 1.60373 | .000 | -19.5266 | -9.6094 |
| generik B | generik A | 2.8780 | 1.60373 | .488 | -2.0806 | 7.8366 |
| | generik C | -12.6520* | 1.60373 | .000 | -17.6106 | -7.6934 |
| | paten D | -9.0500* | 1.60373 | .000 | -14.0086 | -4.0914 |
| | paten E | -10.1000* | 1.60373 | .000 | -15.0586 | -5.1414 |
| | paten F | -11.6900* | 1.60373 | .000 | -16.6486 | -6.7314 |
| generik C | generik A | 15.5300* | 1.60373 | .000 | 10.5714 | 20.4886 |
| | generik B | 12.6520* | 1.60373 | .000 | 7.6934 | 17.6106 |
| | paten D | 3.6020 | 1.60373 | .254 | -1.3566 | 8.5606 |
| | paten E | 2.5520 | 1.60373 | .612 | -2.4066 | 7.5106 |
| | paten F | .9620 | 1.60373 | .990 | -3.9966 | 5.9206 |
| paten D | generik A | 11.9280* | 1.60373 | .000 | 6.9694 | 16.8866 |
| | generik B | 9.0500* | 1.60373 | .000 | 4.0914 | 14.0086 |
| | generik C | -3.6020 | 1.60373 | .254 | -8.5606 | 1.3566 |
| | paten E | -1.0500 | 1.60373 | .985 | -6.0086 | 3.9086 |
| | paten F | -2.6400 | 1.60373 | .578 | -7.5986 | 2.3186 |
| paten E | generik A | 12.9780* | 1.60373 | .000 | 8.0194 | 17.9366 |
| | generik B | 10.1000* | 1.60373 | .000 | 5.1414 | 15.0586 |
| | generik C | -2.5520 | 1.60373 | .612 | -7.5106 | 2.4066 |
| | paten D | 1.0500 | 1.60373 | .985 | -3.9086 | 6.0086 |
| | paten F | -1.5900 | 1.60373 | .916 | -6.5486 | 3.3686 |
| paten F | generik A | 14.5680* | 1.60373 | .000 | 9.6094 | 19.5266 |
| | generik B | 11.6900* | 1.60373 | .000 | 6.7314 | 16.6486 |
| | generik C | -.9620 | 1.60373 | .990 | -5.9206 | 3.9906 |
| | paten D | 2.6400 | 1.60373 | .578 | -2.3186 | 7.5986 |
| | paten E | 1.5900 | 1.60373 | .916 | -3.3686 | 6.5486 |

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

Homogeneous Subsets

DE 30

Tukey HSD^a

| produk obat | N | Subset for alpha = .05 | |
|-------------|---|------------------------|----------|
| | | 1 | 2 |
| generik A | 5 | 96.9160 | |
| generik B | 5 | 99.7940 | |
| paten D | 5 | | 108.8440 |
| paten E | 5 | | 109.8940 |
| paten F | 5 | | 111.4840 |
| generik C | 5 | | 112.4460 |
| Sig. | | .488 | .254 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 8. (lanjutan)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | DE 45 |
|----------------------------------|----------------|---------|
| N | | 30 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 87.3950 |
| | Std. Deviation | 4.70061 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .211 |
| | Positive | .143 |
| | Negative | -.211 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 1.158 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .137 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

| DE 45 | | | | | | | | |
|-----------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| generik A | 5 | 80.4540 | 2.51597 | 1.12517 | 77.3300 | 83.5780 | 76.98 | 83.10 |
| generik B | 5 | 82.4840 | 3.39506 | 1.51832 | 78.2685 | 86.6995 | 77.65 | 86.12 |
| generik C | 5 | 91.5820 | .64982 | .29061 | 90.7751 | 92.3889 | 90.79 | 92.41 |
| paten D | 5 | 89.1040 | 1.07510 | .48080 | 87.7691 | 90.4389 | 87.69 | 90.33 |
| paten E | 5 | 89.7720 | .96144 | .42997 | 88.5782 | 90.9658 | 88.72 | 91.06 |
| paten F | 5 | 90.9740 | .90958 | .40678 | 89.8446 | 92.1034 | 89.85 | 91.92 |
| Total | 30 | 87.3950 | 4.70061 | 85821 | 85.6398 | 89.1502 | 76.98 | 92.41 |

Test of Homogeneity of Variances

DE 45

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 5.224 | 5 | 24 | .090 |

ANOVA

DE 45

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 556.032 | 5 | 111.206 | 31.494 | .000 |
| Within Groups | 84.745 | 24 | 3.531 | | |
| Total | 640.777 | 29 | | | |

Lampiran 8. (lanjutan)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DE 45

Tukey HSD

| (I) produk obat | (J) produk obat | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------------|-----------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| generik A | generik B | -2.0300 | 1.18845 | .540 | -5.7046 | 1.6446 |
| | generik C | -11.1280* | 1.18845 | .000 | -14.8026 | -7.4534 |
| | paten D | -8.6500* | 1.18845 | .000 | -12.3246 | -4.9754 |
| | paten E | -9.3180* | 1.18845 | .000 | -12.9926 | -5.6434 |
| | paten F | -10.5200* | 1.18845 | .000 | -14.1946 | -6.8454 |
| generik B | generik A | 2.0300 | 1.18845 | .540 | -1.6446 | 5.7046 |
| | generik C | -9.0980* | 1.18845 | .000 | -12.7726 | -5.4234 |
| | paten D | -6.6200* | 1.18845 | .000 | -10.2946 | -2.9454 |
| | paten E | -7.2880* | 1.18845 | .000 | -10.9626 | -3.6134 |
| | paten F | -8.4900* | 1.18845 | .000 | -12.1646 | -4.8154 |
| generik C | generik A | 11.1280* | 1.18845 | .000 | 7.4534 | 14.8026 |
| | generik B | 9.0980* | 1.18845 | .000 | 5.4234 | 12.7726 |
| | paten D | 2.4780 | 1.18845 | .328 | -1.1966 | 6.1526 |
| | paten E | 1.8100 | 1.18845 | .654 | -1.8646 | 5.4846 |
| | paten F | 6080 | 1.18845 | .995 | -3.0666 | 4.2826 |
| paten D | generik A | 8.6500* | 1.18845 | .000 | 4.9754 | 12.3246 |
| | generik B | 6.6200* | 1.18845 | .000 | 2.9454 | 10.2946 |
| | generik C | -2.4780 | 1.18845 | .328 | -6.1526 | 1.1966 |
| | paten E | -.6680 | 1.18845 | .993 | -4.3426 | 3.0066 |
| | paten F | -1.8700 | 1.18845 | .623 | -5.5446 | 1.8046 |
| paten E | generik A | 9.3180* | 1.18845 | .000 | 5.6434 | 12.9926 |
| | generik B | 7.2880* | 1.18845 | .000 | 3.6134 | 10.9626 |
| | generik C | -1.8100 | 1.18845 | .654 | -5.4846 | 1.8646 |
| | paten D | .6680 | 1.18845 | .993 | -3.0066 | 4.3426 |
| | paten F | -1.2020 | 1.18845 | .910 | -4.8766 | 2.4726 |
| paten F | generik A | 10.5200* | 1.18845 | .000 | 6.8454 | 14.1946 |
| | generik B | 8.4900* | 1.18845 | .000 | 4.8154 | 12.1646 |
| | generik C | -.6080 | 1.18845 | .995 | -4.2826 | 3.0666 |
| | paten D | 1.8700 | 1.18845 | .623 | -1.8046 | 5.5446 |
| | paten E | 1.2020 | 1.18845 | .910 | -2.4726 | 4.8766 |

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

Homogeneous Subsets

DE 45

Tukey HSD^a

| produk obat | N | Subset for alpha = .05 | |
|-------------|---|------------------------|---------|
| | | 1 | 2 |
| generik A | 5 | 80.4540 | |
| generik B | 5 | 82.4840 | |
| paten D | 5 | | 89.1040 |
| paten E | 5 | | 89.7720 |
| paten F | 5 | | 90.9740 |
| generik C | 5 | | 91.5820 |
| Sig. | | .540 | .328 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 9. Hasil analisis statistik diameter zona hambatan pada *S.aureus* dan *E.coli*

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | diameter hambata SA |
|--------------------------|----------------|---------------------|
| N | | 30 |
| Normal Parameters a,b | Mean | 26.6600 |
| | Std. Deviation | .51952 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .189 |
| | Positive | .189 |
| | Negative | -.161 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 1.036 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .233 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

diameter hambata SA

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|-----------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| Generik A | 5 | 26.1600 | .15572 | .06964 | 25.9666 | 26.3534 | 25.90 | 26.30 |
| Generik B | 5 | 26.2100 | .08944 | .04000 | 26.0989 | 26.3211 | 26.10 | 26.30 |
| Generik C | 5 | 26.5400 | .11937 | .05339 | 26.3918 | 26.6882 | 26.40 | 26.70 |
| Paten D | 5 | 27.2300 | .09083 | .04062 | 27.1172 | 27.3428 | 27.15 | 27.35 |
| Paten E | 5 | 27.4400 | .09618 | .04301 | 27.3206 | 27.5594 | 27.30 | 27.55 |
| Paten F | 5 | 26.3800 | .21095 | .09434 | 26.1181 | 26.6419 | 26.15 | 26.65 |
| Total | 30 | 26.6600 | .51952 | .09485 | 26.4660 | 26.8540 | 25.90 | 27.55 |

Test of Homogeneity of Variances

diameter hambata SA

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 1.975 | 5 | 24 | .119 |

ANOVA

diameter hambata SA

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 7.393 | 5 | 1.479 | 81.766 | .000 |
| Within Groups | .434 | 24 | .018 | | |
| Total | 7.827 | 29 | | | |

Lampiran 9. (lanjutan)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: diameter hambata SA

Tukey HSD

| (I) produk obat | (J) produk obat | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------------|-----------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Generik A | Generik B | -.0500 | .08505 | .991 | -.3130 | .2130 |
| | Generik C | -.3800* | .08505 | .002 | -.6430 | -.1170 |
| | Paten D | -1.0700* | .08505 | .000 | -1.3330 | -.8070 |
| | Paten E | -1.2800* | .08505 | .000 | -1.5430 | -1.0170 |
| | Paten F | -.2200 | .08505 | .139 | -.4830 | .0430 |
| Generik B | Generik A | .0500 | .08505 | .991 | -.2130 | .3130 |
| | Generik C | -.3300* | .08505 | .008 | -.5930 | -.0670 |
| | Paten D | -1.0200* | .08505 | .000 | -1.2830 | -.7570 |
| | Paten E | -1.2300* | .08505 | .000 | -1.4930 | -.9670 |
| | Paten F | -.1700 | .08505 | .372 | -.4330 | .0930 |
| Generik C | Generik A | .3800* | .08505 | .002 | .1170 | .6430 |
| | Generik B | .3300* | .08505 | .008 | .0670 | .5930 |
| | Paten D | -.6900* | .08505 | .000 | -.9530 | -.4270 |
| | Paten E | -.9000* | .08505 | .000 | -1.1630 | -.6370 |
| | Paten F | .1600 | .08505 | .437 | -.1030 | .4230 |
| Paten D | Generik A | 1.0700* | .08505 | .000 | .8070 | 1.3330 |
| | Generik B | 1.0200* | .08505 | .000 | .7570 | 1.2830 |
| | Generik C | .6900* | .08505 | .000 | .4270 | .9530 |
| | Paten E | -.2100 | .08505 | .173 | -.4730 | .0530 |
| | Paten F | .8500* | .08505 | .000 | .5870 | 1.1130 |
| Paten E | Generik A | 1.2800* | .08505 | .000 | 1.0170 | 1.5430 |
| | Generik B | 1.2300* | .08505 | .000 | .9670 | 1.4930 |
| | Generik C | .9000* | .08505 | .000 | .6370 | 1.1630 |
| | Paten D | .2100 | .08505 | .173 | -.0530 | .4730 |
| | Paten F | 1.0600* | .08505 | .000 | .7970 | 1.3230 |
| Paten F | Generik A | .2200 | .08505 | .139 | -.0430 | .4830 |
| | Generik B | .1700 | .08505 | .372 | -.0930 | .4330 |
| | Generik C | -.1600 | .08505 | .437 | -.4230 | .1030 |
| | Paten D | -.8500* | .08505 | .000 | -1.1130 | -.5870 |
| | Paten E | -1.0600* | .08505 | .000 | -1.3230 | -.7970 |

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

Homogeneous Subsets

diameter hambata SA

Tukey HSD^a

| produk obat | N | Subset for alpha = .05 | | |
|-------------|---|------------------------|---------|---------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| Generik A | 5 | 26.1600 | | |
| Generik B | 5 | 26.2100 | | |
| Paten F | 5 | 26.3800 | 26.3800 | |
| Generik C | 5 | | 26.5400 | |
| Paten D | 5 | | | 27.2300 |
| Paten E | 5 | | | 27.4400 |
| Sig. | | .139 | .437 | .173 |

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 9. (lanjutan)

NPar Tests

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | diameter hambatan EC |
|--------------------------|----------------|----------------------|
| N | | 30 |
| Normal Parameters a,b | Mean | 27.5700 |
| | Std. Deviation | .35394 |
| Most Extreme Differences | Absolute | .200 |
| | Positive | .200 |
| | Negative | -.119 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 1.093 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | .183 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Oneway

Descriptives

diameter hambatan EC

| | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
|-----------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound | | |
| Generik A | 6 | 27.2333 | .06055 | .02472 | 27.1698 | 27.2969 | 27.15 | 27.30 |
| Generik B | 5 | 27.2200 | .05701 | .02550 | 27.1492 | 27.2908 | 27.15 | 27.30 |
| Generik C | 5 | 27.4400 | .26786 | .11979 | 27.1074 | 27.7726 | 27.20 | 27.90 |
| Paten D | 5 | 28.0100 | .25348 | .11336 | 27.6953 | 28.3247 | 27.75 | 28.40 |
| Paten E | 5 | 27.7600 | .10840 | .04848 | 27.6254 | 27.8946 | 27.65 | 27.90 |
| Paten F | 4 | 27.8875 | .16520 | .08260 | 27.6246 | 28.1504 | 27.70 | 28.10 |
| Total | 30 | 27.5700 | .35394 | .06462 | 27.4378 | 27.7022 | 27.15 | 28.40 |

Test of Homogeneity of Variances

diameter hambatan EC

| Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. |
|------------------|-----|-----|------|
| 2.184 | 5 | 24 | .090 |

ANOVA

diameter hambatan EC

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 2.929 | 5 | .586 | 19.963 | .000 |
| Within Groups | .704 | 24 | .029 | | |
| Total | 3.633 | 29 | | | |



Lampiran 9. (lanjutan)

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: diameter hambatan EC

Tukey HSD

| (I) produk obat | (J) produk obat | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------------|-----------------|-----------------------|------------|-------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Generik A | Generik B | .0133 | .10372 | 1.000 | -.3074 | .3340 |
| | Generik C | -.2067 | .10372 | .375 | -.5274 | .1140 |
| | Paten D | -.7787* | .10372 | .000 | -1.0974 | -.4580 |
| | Paten E | -.5267* | .10372 | .000 | -.8474 | -.2060 |
| | Paten F | -.6542* | .11057 | .000 | -.9980 | -.3123 |
| Generik B | Generik A | -.0133 | .10372 | 1.000 | -.3340 | .3074 |
| | Generik C | -.2200 | .10834 | .355 | -.5550 | .1150 |
| | Paten D | -.7900* | .10834 | .000 | -1.1250 | -.4550 |
| | Paten E | -.5400* | .10834 | .001 | -.8750 | -.2050 |
| | Paten F | -.6675* | .11491 | .000 | -1.0228 | -.3122 |
| Generik C | Generik A | .2067 | .10372 | .375 | -.1140 | .5274 |
| | Generik B | .2200 | .10834 | .355 | -.1150 | .5550 |
| | Paten D | -.5700* | .10834 | .000 | -.9050 | -.2350 |
| | Paten E | -.3200 | .10834 | .067 | -.6550 | .0150 |
| | Paten F | -.4475* | .11491 | .008 | -.8028 | -.0922 |
| Paten D | Generik A | .7767* | .10372 | .000 | .4580 | 1.0974 |
| | Generik B | .7900* | .10834 | .000 | .4550 | 1.1250 |
| | Generik C | .5700* | .10834 | .000 | .2350 | .9050 |
| | Paten E | .2500 | .10834 | .230 | -.0850 | .5850 |
| | Paten F | .1225 | .11491 | .890 | -.2328 | .4778 |
| Paten E | Generik A | .5267* | .10372 | .000 | .2080 | .8474 |
| | Generik B | .5400* | .10834 | .001 | .2050 | .8750 |
| | Generik C | .3200 | .10834 | .067 | -.0150 | .6550 |
| | Paten D | -.2500 | .10834 | .230 | -.5850 | .0850 |
| | Paten F | -.1275 | .11491 | .873 | -.4828 | .2278 |
| Paten F | Generik A | .6542* | .11057 | .000 | .3123 | .9980 |
| | Generik B | .6675* | .11491 | .000 | .3122 | 1.0228 |
| | Generik C | .4475* | .11491 | .008 | .0922 | .8028 |
| | Paten D | -.1225 | .11491 | .890 | -.4778 | .2328 |
| | Paten E | .1275 | .11491 | .873 | -.2278 | .4828 |

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

Homogeneous Subsets

diameter hambatan EC

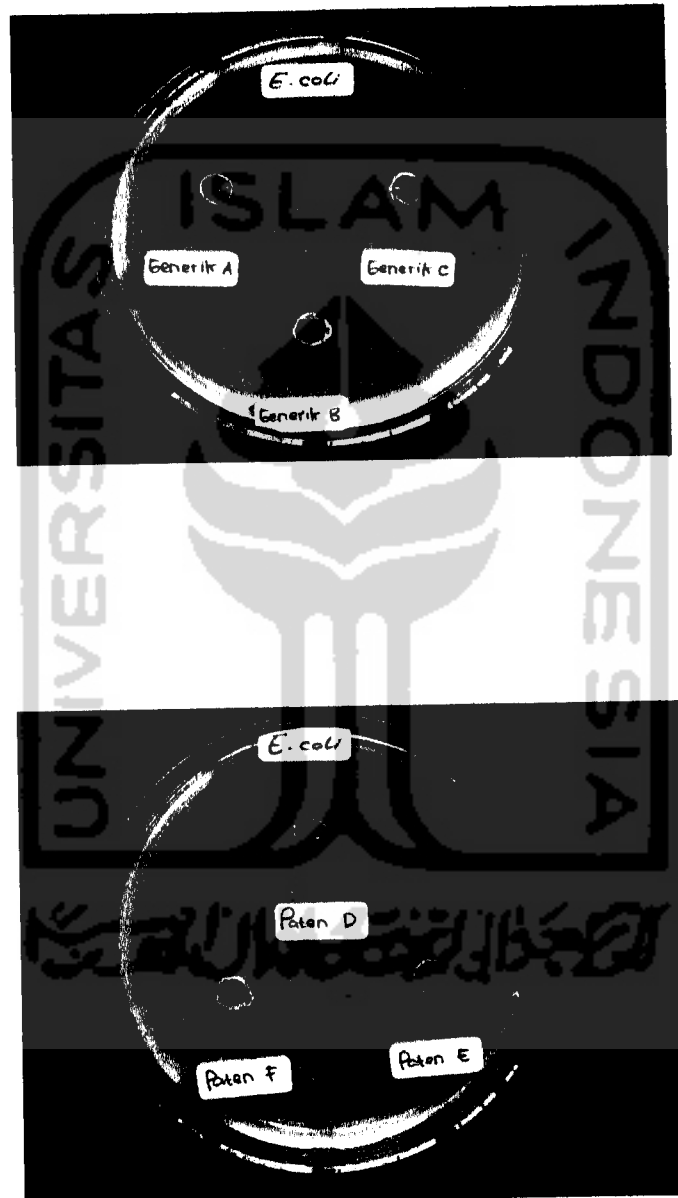
Tukey HSD^{a,b}

| produk obat | N | Subset for alpha = .05 | | |
|-------------|---|------------------------|---------|---------|
| | | 1 | 2 | 3 |
| Generik B | 5 | 27.2200 | | |
| Generik A | 6 | 27.2333 | | |
| Generik C | 5 | 27.4400 | 27.4400 | |
| Paten E | 5 | | 27.7600 | 27.7600 |
| Paten F | 4 | | | 27.8875 |
| Paten D | 5 | | | 28.0100 |
| Sig. | | .362 | .070 | .236 |

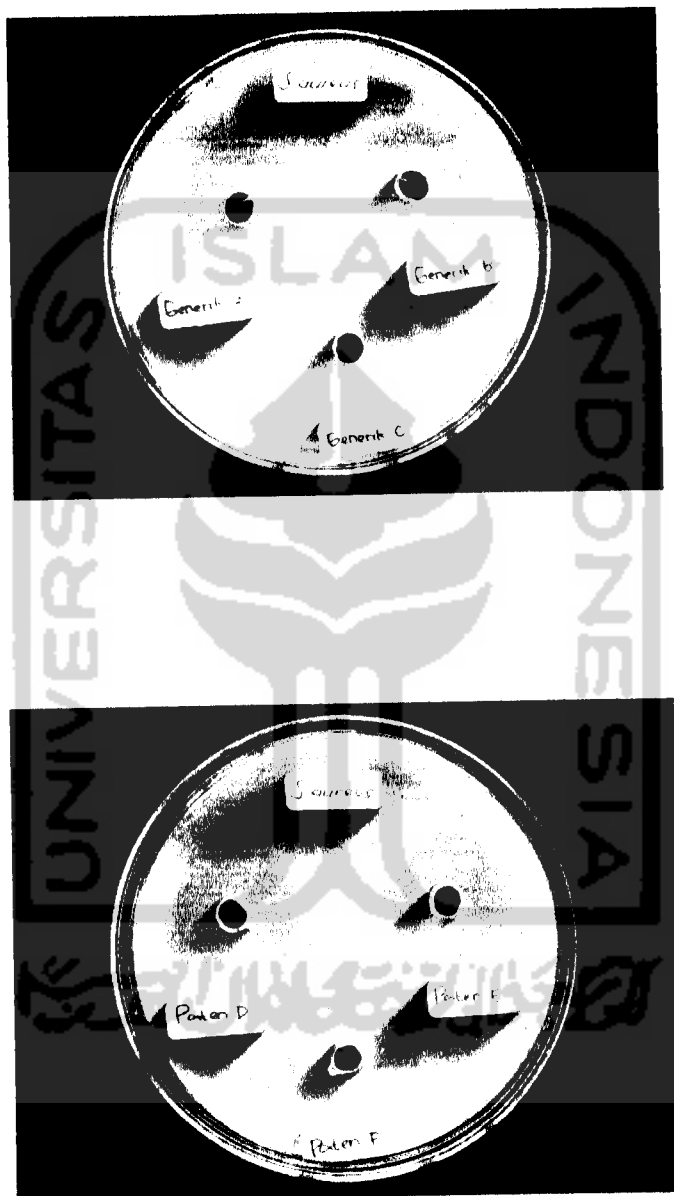
Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

- Uses Harmonic Mean Sample Size = 4.932.
- The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

Lampiran 9. Foto hasil uji aktivitas antibakteri 6 produk kaplet ampisilin serta kontrol negatifnya terhadap *S.aureus* dan *E.coli*



Lampiran 9. (lanjutan)



Lampiran 9. (lanjutan)

