

**PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI TABLET
METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO
DAN BERMEREK**

SKRIPSI



Oleh:

LAILA SYARIE RAHMAWATIE

07613038

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
OKTOBER 2011**

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.

Yogyakarta, Oktober 2011

Penulis,

Laila Syarie Rahmawatie



HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillah, puji syukur kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat, hidayah dan kasih sayang-Nya yang telah dilimpahkan kepada penulis, sehingga karya ini dapat terselesaikan. . Dari lubuk hati yang paling dalam Karya ini saya persembahkan teruntuk:

- ♥ **Kedua orang tua Q tercinta**, Ayahanda H. Dadang Isma dan Ibunda Hj. Euis M. Terima kasih atas do'a, kasih sayang, dukungan, segalanya yang telah diberikan, yang selalu memberikan yang terbaik, Lupa u Full...
- ♥ **Ayah dan Ibu Mertua Q** Bapak Aday Sutisna dan Ibu Mimin, Hatur nuhun atas petunjuk, support dan do'a nya...
- ♥ **my Husby**, Tresna Rahmansyah, Kamsahannida atas kasih sayang, kesabaran, pengertian, perhatian dan dukungan yang selalu diberikan serta slalu menghibur disaat gundah gulana, SarangHaeyo...
- ♥ **My sister** T' Nani and T' Leni, thank's a lot ya KK atas dukungan and doanya...
- ♥ **my bRother's**, Cipta n' Satria serta Ponakan2 Q Nada, Trian and Tasya... Pada Rajin belajar ya Dek, biar pintar n' jadi orang hebat, bisa banggain ortu...
- ♥ **my Best Friend**, Buu Nopee matur nuhun sanget ya buu atas semua bantuannya, teman senasib sepenanggungan meyh... Pko'e jasa-jasa mu sungguh amat membantu buu. Akhirnya Qta bisa lulus juga...
- ♥ **my best Friend**, teman-teman 1 kelompok Q Ratih dan Devia matur nuhun sanget atas bantuannya disaat Q bingung maph ya kawan slalu merepotkan...
- ♥ **my Best Friend**, Ars Angly makasih bgt ya selalu memberikan pencerahan disaat Qta kebingungan dalam matakul Farmasi... Yah sedih dech gx bisa belajar bareng kaya dulu lagi...
- ♥ **Teman-teman Q semua**, ALL angkatan 2007 maph tidak bisa disebutkan satu persatu, terima kasih ya teman-teman, senang sekali bisa kenal kalian...

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalaamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan menyebut nama Allah SWT Yang Maha Pengasih Lagi Maha Penyayang. Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **"Perbandingan Profil Disolusi Tablet Metoklopramid Generik Berlogo dan Bermerek"** sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana (S1), Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.

Penulis menyadari bahwa dalam pelaksanaan dan penyusunan laporan ini tidak bisa lepas dari bimbingan, dorongan, dan bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak T.N Saifullah S., S.Si., M.Si., Apt selaku pembimbing utama dan Ibu Okti Ratna Mafruhah, S.Farm., M.Sc., Apt selaku pembimbing pendamping yang telah memberikan bimbingan, saran dan masukan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Bapak M. Hatta Prabowo, M. Si., Apt dan Bapak Drs. Mufrod, M. Sc., Apt selaku dosen penguji yang telah berkenan memberikan pengarahan, masukan serta saran.
3. Bapak Yandi Syukri, S.Si., M.Si., Apt selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam terima kasih atas fasilitas dan kemudahan yang diberikan selama memempuh studi di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
4. Pimpinan PT. Berlico yang telah membantu penulis dalam penyediaan bahan baku untuk penelitian.
5. Bapak Hartanto selaku laboran di Laboratorium Teknologi Farmasi yang telah membantu jalannya penelitian.
6. Bapak Kuswandi selaku laboran di Laboratorium Kimia Farmasi yang telah membantu dalam pembuatan dapar fosfat.
7. Bapak Bibit selaku laboran di Laboratorium Farmasetika yang telah membantu jalannya penelitian.

8. Segenap pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. Oleh karena itu penulis mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan maupun kekurangan selama melaksanakan penyusunan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak. Amin.

Wassalamualaikum Wr.Wb.

Yogyakarta, Oktober 2011

Penulis,

Laila Syarie Rahmawatie



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II STUDI PUSTAKA	
A. Tinjauan Pustaka	
1. Obat Generik Berlogo dan Bermerek	4
2. Bioekivalensi	5
3. Sistem Klasifikasi Biofarmasetika	6
4. Uji Disolusi <i>in vitro</i>	7
5. Uji Disolusi Terbanding	12
6. Monografi Bahan	14
B. Landasan Teori	16
C. Hipotesis	16
BAB III. METODE PENELITIAN	
A. Bahan dan Alat	17
B. Cara Penelitian	18
1. Skema Kerja Penelitian	18
2. Pemilihan sampel	19
3. Pemeriksaan sifat fisik tablet	19
4. Penetapan Kadar	20
5. Uji disolusi	20
C. Analisis Hasil	22

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Uji Keseragaman Bobot	23
B. Uji Ketebalan dan Diameter tablet	24
C. Uji Kekerasan	25
D. Uji Disintegrasi	26
E. Uji Penetapan Kadar	27
1. Penentuan Panjang Gelombang Optimum	27
2. Pembuatan Kurva Baku	28
3. Penetapan Kadar Metoklopramid HCl	29
F. Uji Disolusi	30
1. Penentuan Panjang Gelombang Optimum.....	30
2. Pembuatan Kurva Baku	31
3. Uji Disolusi Metoklopramid HCl	32
a. Profil Disolusi	32
b. <i>Dissolution Efficiency</i> (DE)	35
c. Faktor Kemiripan (f_2)	36
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
1. Kesimpulan	39
2. Saran	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Skema proses disolusi dari bentuk sediaan padat	8
Gambar 2	Struktur Metoklopramid HCl	14
Gambar 3	Skema Penelitian	18
Gambar 4	Grafik penetapan panjang gelombang maksimum (penetapan kadar) metoklopramid hidroklorida	28
Gambar 5	Grafik penetapan kurva baku (penetapan kadar) metoklopramid hidroklorida	28
Gambar 6	Grafik penetapan panjang gelombang maksimum (disolusi) metoklopramid hidroklorida	31
Gambar 7	Grafik penetapan kurva baku (disolusi) metoklopramid hidroklorida	32
Gambar 8	Profil disolusi 5 macam produk metoklopramid generik berlogo dan bermerek	34
Gambar 9	Histogram DE _{5%} , DE _{20%} dan DE _{60%}	35

DAFTAR TABEL

Tabel I	Tipe alat disolusi	10
Tabel II	Kriteria penerimaan uji disolusi	12
Tabel III	Hasil uji keseragaman bobot	23
Tabel IV	Hasil uji ketebalan dan diameter tablet	24
Tabel V	Hasil uji kekerasan tablet	25
Tabel VI	Hasil uji disintegrasi	26
Tabel VII	Hasil penetapan kadar	29
Tabel VIII	Hasil kadar metoklopramid yang terdisolusi	33
Tabel X	Hasil faktor kemiripan (f ₂)	37



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sertifikat kemurnian Metoklopramid HCl	42
Lampiran 2	Hasil uji keseragaman bobot	43
Lampiran 3	Hasil uji ketebalan dan diameter tablet	44
Lampiran 4	Hasil uji kekerasan	45
Lampiran 5	Hasil uji disintegrasi	46
Lampiran 6	Scaning panjang gelombang maksimum (Penetapan Kadar)	47
Lampiran 7	Kurva baku metoklopramid HCl (Penetapan Kadar)	48
Lampiran 8	Hasil persamaan kurva baku (Penetapan Kadar)	49
Lampiran 9	Hasil uji penetapan kadar	50
Lampiran 10	Scaning panjang gelombang maksimum (Disolusi)	51
Lampiran 11	Kurva baku metoklopramid HCl (Disolusi)	52
Lampiran 12	Hasil persamaan kurva baku (Disolusi)	53
Lampiran 13	Contoh perhitungan kadar Metoklopramid HCl Terdisolusi	54
Lampiran 14	Contoh perhitungan <i>Area Under Curve</i> (AUC)	56
Lampiran 15	Contoh perhitungan <i>Dissolution Efficiency</i> (DE)	57
Lampiran 16	Perhitungan f2 berdasarkan ketentuan pada BPOM	58
Lampiran 17	Hasil uji statistik	59
Lampiran 18	Hasil analisis statistik dengan uji T	60
Lampiran 19	Hipotesis dan pengambilan keputusan	70

PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI TABLET METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

INTISARI

Metoklopramid HCl merupakan salah satu obat antiemetik. Bentuk sediaan yang beredar dipasaran dalam jenis obat generik berlogo dan generik bermerek, keduanya memiliki perbedaan dalam hal formulasi dan fabrikasi. Metoklopramid HCl memiliki kelarutan sangat tinggi dalam air dan memiliki permeabilitas rendah dalam usus sehingga dikategorikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas III. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji ekivalensi secara in vitro (uji disolusi terbanding) untuk memastikan kemiripan kualitas produk obat generik berlogo dan generik bermerek. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek memenuhi persyaratan uji disolusi serta mengetahui kemiripan profil disolusi (f_2). Penelitian ini menggunakan 5 tablet Metoklopramid HCl terdiri dari dua jenis produk generik bermerek (A,C) dan tiga jenis produk generik berlogo (B,D,E). Uji disolusi menggunakan alat disolusi, dengan alat tipe 2 (dayung), kecepatan rotasi 50 rpm dalam 900 ml buffer fosfat pH 6,8, dengan suhu pada $37 \pm 0,5$ ° C. Parameter yang diamati adalah profil disolusi dan faktor kemiripan (f_2). Hasil penelitian menunjukkan bahwa antara produk inovator dan produk uji dapat memenuhi persyaratan uji disolusi, sedangkan untuk nilai faktor kemiripan (f_2) untuk beberapa produk yang menunjukkan ekivalensi yaitu produk A - B yaitu 57,89; produk A - C yaitu 50,94; produk A - D yaitu 65,64; produk C - B yaitu 56,56; dan produk B - D yaitu 50,81.

Kata kunci : *Metoklopramid HCl, obat generik, BCS III, disolusi, faktor kemiripan (f_2).*

COMPARISON OF DISSOLUTION PROFILE METOCLOPRAMIDE HYDROCHLORIDE TABLETS GENERIC LOGOS AND BRANDED GENERICS

ABSTRACT

Metoclopramide HCl is one of antiemetic drug. The commercial dosage form available in generic logos and branded generics products type, both of them have difference in formulation and fabrication. Metoclopramide HCl is very high soluble in the water and has low permeability in the intestine included in BCS class III, so it is necessary to done equivalence test in vitro (equivalent dissolution test) to ensure similarity of the quality properties of the generic logos and branded generics products. This study aimed to determine whether metoclopramide hydrochloride tablets generic logos and branded generic meet the requirements of the dissolution test and find out the similarity of dissolution profiles (f_2). This study uses 5 tablets Metoclopramide HCl consists of two kind of generic branded products and three kinds of generic logos products. Dissolution test using a dissolution tester, with apparatus type 2 (paddle), speed of rotation 50 rpm in 900 ml phosfat buffer pH 6,8, with temperature at 37 ± 0.5 ° C. The observed parameter is dissolution profiles and the similarity factor (f_2). The results showed that between product innovators and test products can meet the requirements of dissolution test, while for the value of similarity factor (f_2) test, for some products showed equivalence is product A - B is 57,89; product A - C is 50,94; product A - D is 65,64; product C - B is 56,56; and product B - D is 50,81.

Key words: Metoclopramide HCl, generic drug, BCS III, dissolution, similiarity factor (f_2)

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Metoklopramid HCl merupakan salah satu obat antiemetik, merangsang motilitas saluran pencernaan bagian atas tanpa merangsang sekresi lambung, empedu dan pankreas⁽¹⁾. Sediaan tablet Metoklopramid HCl di pasaran terdapat dalam dua jenis, yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Terdapat berbagai merek dagang yang diproduksi oleh berbagai pabrik. Berbagai merek dagang tersebut memiliki harga dan kemasan obat sangat bervariasi. Metoklopramid memiliki kelarutan dalam air yang tinggi serta memiliki permeabilitas dalam usus yang rendah sehingga tergolong dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas III. Pada kelas ini perlu dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat generik berlogo dan bermerek⁽²⁾.

Bioekivalensi dapat diketahui dengan membandingkan kualitas obat sediaan generik berlogo dengan sediaan bermerek. Masing-masing sediaan tersebut diukur bioavailabilitasnya. Perbandingan bioavailabilitasnya ini disebut bioekivalensi obat. Dasar untuk menentukan bioavailabilitas suatu obat terlebih dahulu harus diketahui profil disolusinya⁽³⁾. Disolusi tablet ialah jumlah atau persen zat aktif dari sediaan padat yang larut pada waktu tertentu dalam kondisi baku. Kondisi yang dimaksud misalnya, dalam suhu, kecepatan, pengadukan, dan komposisi media tertentu. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika kimia yang penting sebagai parameter dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan melarut zat aktif dari sediaan⁽⁴⁾. Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berkorelasi dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh⁽⁵⁾.

Studi biofarmasetika memberikan fakta bahwa metode fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi profil disolusi suatu obat. Profil disolusi mungkin dipengaruhi dari proses formulasi dan penggunaan bahan tambahan yang berbeda, seperti bahan pengisi, pengikat, penghancur, dan pelincir. Cara

pengolahan bahan baku, bahan pembantu, dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan tablet juga dapat mempengaruhi profil disolusi suatu obat⁽⁶⁾.

Stabilitas sediaan farmasi merupakan salah satu persyaratan mutu yang harus dipenuhi oleh suatu sediaan farmasi untuk menjamin penggunaan obat oleh pasien. Mutu setiap sediaan farmasi dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu manusia yang terlibat dalam mempersiapkan obat dan bahan yang digunakan, yang meliputi bahan berkhasiat dan eksipien yang digunakan. Sekarang dianut paham bahwa eksipien sama pentingnya dengan bahan berkhasiat, karena untuk sistem penghantar obat baru, karakteristik pelepasan obat ditentukan oleh eksipien. Selain itu, mutu juga dipengaruhi oleh peralatan yang digunakan dalam produksi, yang dapat berperan dalam keseragaman produk serta perlindungan terhadap sifat produk yang dihasilkan. Mutu sediaan obat harus ditunjang juga dengan cara produksi obat yang baik (CPOB atau GMP). Dalam CPOB diatur secara rinci agar dihasilkan sediaan farmasi yang memenuhi syarat tertentu⁽⁷⁾. CPOB menyangkut seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu dan bertujuan untuk menjamin bahwa obat yang dibuat senantiasa memenuhi persyaratan mutu yang telah ditentukan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Sesuai dengan pernyataan Farmakope Indonesia, suatu sediaan padat harus dilakukan uji disolusi yang berguna untuk membandingkan kecepatan proses melarutnya tablet metoklopramid hidroklorida antar produk obat yaitu antara tablet metklopramid hidroklorida generik berlogo dan bermerek. Berdasarkan uraian tersebut, dilakukan penelitian terhadap tablet metoklopramid hidroklorida generik berlogo dan bermerek di pasaran untuk mengetahui profil disolusinya.

B. Perumusan Masalah

Penelitian ini diharapkan dapat menjawab permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek memenuhi persyaratan uji disolusi sesuai Farmakope Indonesia edisi IV dan *USP 32 - NF 27* atau tidak?
2. Apakah terdapat kemiripan profil disolusi (f2) antara produk inovator sebagai pembanding dengan produk generik berlogo dan bermerek?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui apakah tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek memenuhi persyaratan uji disolusi sesuai Farmakope Indonesia edisi IV dan *USP 32 - NF 27* atau tidak.
2. Mengetahui kemiripan profil disolusi (f2) antara produk inovator sebagai pembanding dengan produk generik berlogo dan bermerek.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat :

1. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai mutu obat generik berlogo dan bermerek yang beredar di pasaran.
2. Memberikan informasi uji disolusi antara obat generik berlogo dan bermerek sesuai dengan persyaratan sehingga dapat digunakan sebagai parameter mutu obat.

BAB II STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Obat Generik Berlogo dan Bermerek

Obat Generik Berlogo (OGB) diluncurkan pada tahun 1991 oleh pemerintah yang ditujukan untuk memenuhi kebutuhan masyarakat kelas menengah ke bawah akan obat. Jenis obat ini mengacu pada Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) yang merupakan obat esensial untuk penyakit tertentu. Formulasi dan metode manufaktur dari setiap produk obat dapat mempengaruhi bioavailabilitas serta stabilitasnya, produk generik harus diuji untuk meyakinkan bahwa produk generik tersebut bioekivalen dan nantinya memiliki efek terapeutik yang sama dengan produk patennya⁽⁶⁾. Obat generik berlogo adalah obat yang menggunakan nama zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksinya pada kemasan obat, sedangkan obat generik bermerek adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama pemilik produsen yang bersangkutan⁽⁸⁾.

Obat dengan merek dagang atau spesialite adalah obat milik suatu perusahaan dengan nama khas yang dilindungi hukum, yaitu merek terdaftar atau *proprietary name*. Banyaknya obat merek dagang dengan beraneka ragam nama yang setiap tahun dikeluarkan oleh farmasi industri dan kekacauan yang diakibatkan, telah mendorong WHO untuk menyusun daftar obat dengan nama-nama resmi *Official* atau *generic name* (nama generik) ini dapat digunakan disemua negara tanpa melanggar hak paten obat bersangkutan⁽⁹⁾.

Produk obat inovator yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia berdasarkan penilaian *dossier* lengkap yang membuktikan efikasi, keamanan dan mutu. Hanya jika produk obat inovator tidak dipasarkan di Indonesia atau tidak lagi dikenali yang mana karena sudah terlalu lama beredar di pasar, maka dapat digunakan produk obat inovator dari *primary market* (negara dimana produsennya menganggap bahwa efikasi, keamanan, dan kualitas produknya terdokumentasi paling baik) atau produk yang merupakan *market leader* yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia dan telah lolos penilaian efikasi, keamanan dan mutu. Produk obat pembanding yang akan digunakan harus disetujui oleh Badan POM⁽⁸⁾.

Pada uji disolusi terbanding, produk obat uji merupakan produk obat yang diuji profil disolusinya serta dibandingkan dengan produk pembanding yang nantinya akan dilihat kemiripan data yang didapat. Produk uji yang digunakan adalah obat generik berlogo dan produk bermerek yang beredar di pasaran, sedangkan sebagai obat pembanding adalah obat inovator⁽⁸⁾.

2. Bioekivalensi

Dua produk disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai ekivalensi farmasetika atau merupakan alternatif farmasetika dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan. Jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen maka kedua produk obat tersebut disebut *bioinekivalen*⁽⁸⁾.

Alasan utama dilakukannya studi bioekivalensi karena produk obat yang dianggap ekivalen farmasetik tidak memberi efek terapeutik yang sebanding pada penderita. Dalam suatu studi bioekivalensi, satu formulasi obat dipilih sebagai standar pembanding dari formulasi obat yang lain. Suatu syarat pembanding hendaknya;

- a. Mengandung obat aktif terapeutik dalam formulasi yang paling banyak berada pada sistematis (yakni larutan atau suspensi) dan dalam jumlah sama seperti formulasi lain yang dibandingkan.
- b. Pembanding hendaknya diberikan dengan rute sama seperti formulasi yang dibandingkan kecuali kalau suatu rute lain atau rute tambahan diperlakukan untuk menjawab masalah farmakokinetik tertentu.
- c. Merupakan produk yang diterima oleh profesi kesehatan dan mempunyai sejarah penggunaan klinik yang panjang.
- d. Biasanya merupakan produk inovator atau produk dari pabrik yang pertama memproduksi obat tersebut⁽⁸⁾.

3. Sistem Klasifikasi Biofarmasetika

Sistem klasifikasi biofarmasetika dapat menggambarkan korelasi antara *in vitro-in vivo* pada produk sediaan lepas cepat. Sistem klasifikasi biofarmasetika adalah suatu cara untuk mengelompokkan unsur obat berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya⁽¹⁰⁾.

a. Kelarutan

Suatu obat dianggap daya larutnya tinggi jika pada dosis yang tinggi obat dapat larut dalam air dengan volume 250 ml atau kurang pada kisaran pH 1,2 s/d 6,8 pada suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$, dan suatu obat dianggap daya larutnya rendah jika larut pada air dengan volume lebih dari 250 ml⁽¹⁰⁾.

b. Permeabilitas

suatu obat dianggap mempunyai permeabilitas tinggi jika absorpsi didalam tubuh mencapai 90% atau lebih dari dosis yang tertera dilabel. Permeabilitas secara tidak langsung menggambarkan jumlah absorpsi obat pada manusia dan dapat secara langsung mengukur kecepatan transfer melewati membrane intestinal⁽¹⁰⁾.

Berdasarkan sistem biofarmasetik (*Biopharmaceutical Classification System* = BCS) dari zat aktif serta karakteristik disolusi dan profil disolusi dari produk obat. Ada empat golongan BCS dari zat aktif, yaitu :

- a. Kelas I: kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus tinggi. Disolusi obat cepat dan absorpsi baik, Bioavailabilitas tidak menjadi masalah untuk sediaan obat lepas cepat.
- b. Kelas II: kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus tinggi. Disolusi obat terbatas dan absorpsi baik. Bioavailabilitas perlu dikontrol dengan bentuk sediaan dan laju pelepasan obat.
- c. Kelas III: kelarutan dalam air tinggi, permeabilitas dalam usus rendah. Permeabilitas obat terbatas. Bioavailabilitas kemungkinan tidak lengkap bila obat mengalami masalah dalam pelepasan dan disolusi.
- d. Kelas IV: kelarutan dalam air rendah, permeabilitas dalam usus rendah. Kesulitan dalam formulasi obat sehingga diperlukan rute pemberian alternatif⁽⁶⁾.

4. Disolusi *In Vitro*

Disolusi adalah proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Laju disolusi dapat didefinisikan sebagai jumlah zat aktif dalam bentuk sediaan solid terlarut dalam unit waktu dibawah kondisi antarpermukaan solid cairan, suhu dan komposisi media yang dibakukan⁽¹⁸⁾. Dua sasaran dalam mengembangkan uji disolusi *in vitro* yaitu untuk menunjukkan pelepasan obat tablet kalau dapat mendekati 100% dan laju pelepasan obat seragam pada setiap *batch* dan harus sama dengan laju pelepasan dari *batch* yang telah dibuktikan mempunyai bioavailabilitas dan efektif secara klinis⁽⁴⁾. Laju pelarutan obat-obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dari bentuk sediaan padat yang utuh atau terdisintegrasi dalam saluran cerna sering mengendalikan laju absorpsi sistemik obat⁽¹¹⁾. Tujuan dari uji disolusi *in vitro* yaitu untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi penting untuk :

- b. Petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat
- c. Kontrol kualitas selama proses produksi
- d. Memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar batch
- e. Regulasi pemasaran produk obat⁽¹²⁾.

Dalam penentuan kecepatan disolusi dari bentuk sediaan padat terlibat berbagai macam proses disolusi yang melibatkan zat murni. Karakteristik fisik sediaan, proses pembuatan sediaan, kemampuan penetrasi media disolusi dalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan, merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan⁽¹³⁾.

Laju dimana padatan melarut dalam pelarut dapat dirumuskan dengan persamaan Noyes dan Whitney, yaitu :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \dots\dots\dots(1)$$

Dimana :

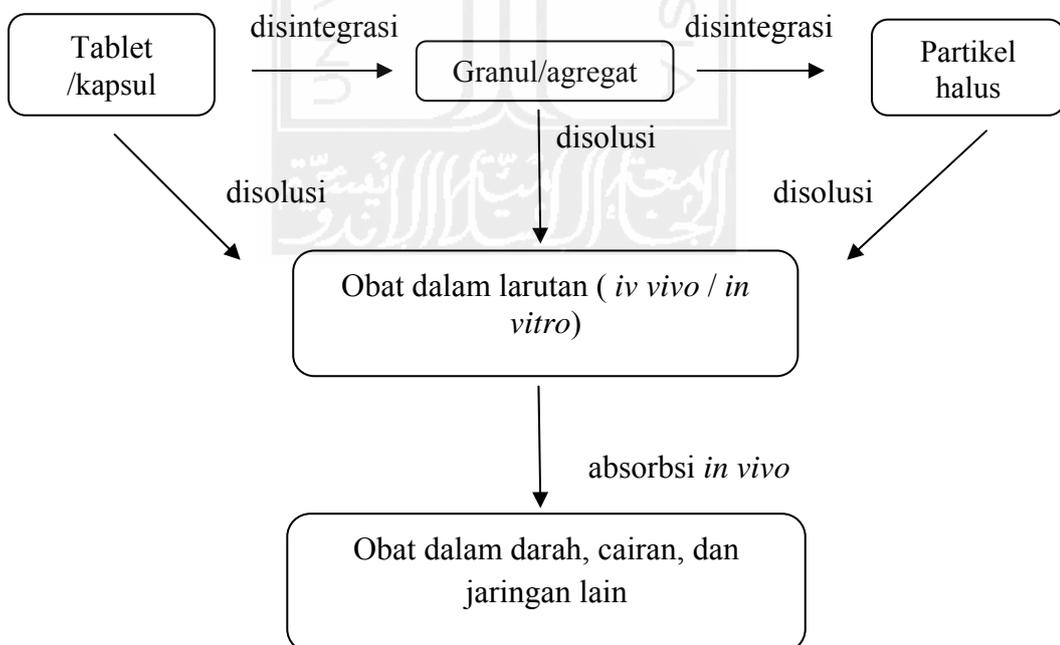
- M = massa terlarut pada waktu t
- dM/dt= laju disolusi
- D = koefisien difusi
- S = luas permukaan zat padat yang kontak dengan larutan
- h = tebal lapisan difusi
- C_s = kelarutan dari zat padat
- C = konsentrasi zat terlarut pada waktu t⁽⁶⁾.

Jika konsentrasi C jauh lebih kecil dari pada kelarutan obat C_s /keadaan sink (*sink condition*) persamaan tersebut menjadi :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DSCs}{h} \dots\dots\dots(2)$$

Persamaan Noyes–Whitney menunjukkan bahwa kinetika disolusi dipengaruhi oleh sifat fisikokimia obat, formulasi, dan pelarut. Obat dalam tubuh khususnya disaluran pencernaan akan terdisolusi dalam lingkungan *aqueous*. Permeabilitas obat melewati membran lipid dipengaruhi oleh kemampuan berdifusi (D) dan partisi diantara membran lipid. Kemampuan partisi yang baik akan membantu proses absorpsi⁽⁶⁾.

Bila suatu tablet atau sediaan obat dimasukkan ke dalam beker yang berisi air atau dimasukkan ke dalam saluran cerna (saluran gastrointestin), obat tersebut mulai masuk ke dalam larutan dari bentuk padatnya. Kalau tablet tersebut tidak dilapisi polimer, matriks padat juga mengalami disintegrasi menjadi partikel-partikel yang halus. Disintegrasi, deagregasi, dan disolusi bisa berlangsung secara serentak dengan melepasnya suatu obat dari bentuk dimana obat tersebut diberikan (Gambar 1).



Gambar 1. Ilustrasi skema proses disolusi dari bentuk sediaan padat⁽¹³⁾.

Dari skema gambar diatas dapat disimpulkan bahwa kecepatan disolusi obat merupakan tahap pembatasan kecepatan sebelum obat berada dalam darah. Apabila suatu sediaan padat berada pada saluran cerna, ada dua kemungkinan yang akan berfungsi sebagai pembatas kecepatan. Bahan berkhasiat dari sediaan padat tersebut pertama-tama harus terlarut, sesudah itu barulah obat berada dalam larutan dan melewati membran saluran cerna. Obat yang larut baik dalam air akan melarut cepat, obat akan berdifusi secara pasif atau transport 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 relative pengaruhnya kecil terhadap disolusi zat aktif⁽¹³⁾.

Faktor yang dapat mempengaruhi disolusi obat antara lain :

- a. Faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat, seperti kelarutan, bentuk kristal, bentuk hidrat dan kompleksasi (berpengaruh pada Cs) serta ukuran partikel (berpengaruh pada S), Sifat-sifat fisikokimia lain seperti kekentalan (berpengaruh pada D) serta keterbasahan (berpengaruh pada S) berperan pada permasalahan umum dalam disolusi dalam hal terbentuknya flokulasi, flotasi, dan aglomerasi⁽¹³⁾.
- b. Formulasi produk obat : bahan tambahan seperti pelicin, agen pensuspensi.
- c. Proses pembuatan

Cara pengolahan dari bahan baku, bahan pembantu dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan padat peroral juga akan berpengaruh pada laju disolusi. Perubahan lama waktu pengadukan pada granulasi basah dapat menghasilkan granul-granul besar, keras dan padat sehingga pada proses pencetakan dihasilkan tablet dengan waktu hancur dan disolusi yang lama⁽¹³⁾.

- d. Metode disolusi

Kondisi pengujian akan mempengaruhi laju disolusi obat secara *in vitro*. Kondisi ini meliputi pengaruh agitasi, ukuran dan bentuk wadah, temperature, media disolusi, pH dan kondisi *sink* yang harus dipertahankan⁽¹¹⁾.

Table I di bawah ini menunjukkan tipe alat disolusi dan tipe produk obat yang biasa menggunakan alat tersebut.

Table I. Tipe alat disolusi⁽¹⁴⁾

Tipe alat	Nama	Produk obat
Tipe 1	<i>Basket/keranjang</i>	Tablet
Tipe 2	<i>Paddle/dayung</i>	Tablet, kapsul, produk obat modifikasi, suspense
Tipe 3	<i>Reciprocating cylinder</i>	Produk obat lepas lambat
Tipe 4	<i>Flow through cell</i>	Produk obat yang mengandung zat aktif dengan kelarutan kecil
Tipe 5	<i>Paddle over disk</i>	Produk obat transdermal
Tipe 6	<i>Cylinder</i>	Produk obat transdermal
Tipe 7	<i>Reciprocating disk</i>	Produk obat lepas lambat

Suatu kondisi uji disolusi hendaknya dilakukan pada kondisi *sink*. Untuk menstimulasi kondisi *sink in vivo*, pengujian disolusi *in vitro* biasanya dilakukan dengan menggunakan media disolusi yang besar atau mekanisme dimana media disolusi dikembalikan kembali secara konstan dengan pelarut baru pada kecepatan tertentu sehingga konsentrasi dari larutan tidak pernah mencapai lebih dari 10-15% dari solubilitas maksimalnya⁽¹³⁾.

Media pelarutan yang digunakan ada 3 jenis yaitu air suling, larutan ionik, cairan lambung buatan, dan cairan pelarutan yang mengandung pelarut bukan air. Pelarut air sering dicantumkan pada USP XIX untuk penetapan pelarutan beberapa tablet. Namun pengujian dengan cairan air memberikan hasil yang sangat berbeda dengan cairan fisiologik, terutama untuk senyawa ionik yang sangat dipengaruhi oleh pH. Larutan ionik banyak digunakan dengan tujuan untuk menyesuaikan pH dengan tubuh. Misal larutan asam pH 1,2 mencerminkan pH lambung digunakan asam klorida encer, Larutan dapar alkali pH 7-8 merupakan simulasi pH usus dan larutan pH sedang 4-6 merupakan peralihan antara cairan asam dan pH basa. Cairan lambung buatan menggambarkan larutan (asam atau basa) yang dibuat mendekati cairan fisiologik dengan penambahan enzim dan garam empedu, beberapa formula cairan tersebut ada dalam USP⁽¹³⁾.

Suhu media pelarutan juga harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindarkan, sebab suhu berpengaruh terhadap kelarutan zat aktif. Sebagian besar uji pelarutan dilakukan pada 37°C yang menggambarkan suhu tubuh normal⁽⁶⁾.

Pada perancangan bentuk sediaan oral padat, seorang formulator harus mengetahui bahwa pH lingkungan saluran gastrointestinal bervariasi, dari lambung hingga usus halus. Obat yang basa lebih larut pada media yang asam (pada lambung), dimana membentuk garam yang larut air. Begitu pula sebaliknya obat yang asam cenderung lebih larut pada usus yang bersifat basa. Dengan mengetahui profil pH-kelarutan obat beserta kondisi tempat absorpsinya, maka akan dapat diperkirakan suatu kondisi disolusi yang diinginkan dari suatu obat. Misalnya penambahan *buffer* pada suatu sediaan untuk memodifikasi pelarutan obat lepas lambat, obat lepas cepat ataupun yang pelepasannya dikendalikan⁽⁶⁾.

Prosedur disolusi menurut *British Pharmacopeia* yaitu medium disolusi dimasukkan dalam bejana disolusi. Alat dinyalakan hingga suhu medium mencapai $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Obat dimasukkan dalam bejana, lalu alat dioperasikan sesuai kecepatan yang telah ditentukan. Pada interval waktu pengambilan sampel, sampel diambil pada daerah pertengahan antara permukaan medium disolusi dan bagian atas dari dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding bejana. Setelah pengambilan sampel, medium disolusi diganti dengan jumlah yang sama dan mempunyai suhu 37°C atau bila tidak diperlukan penggantian medium maka diperlukan penyesuaian pada saat perhitungan⁽¹⁵⁾.

Jumlah obat yang terdisolusi dalam suatu waktu tertentu (Q) dinyatakan sebagai persentase jumlah yang tertera pada etiket. Nilai Q biasanya telah ditetapkan sesuai jenis obat dan prosedur disolusi ada tiga tahap uji yaitu S_1 , S_2 , dan S_3 , bila uji disolusi tidak memenuhi kriteria untuk tahap S_1 , maka dilanjutkan tahap S_2 , dan bila belum memenuhi juga maka dilanjutkan dengan tahap S_3 ⁽¹⁴⁾.

Table II. Kriteria Penerimaan Uji Disolusi⁽¹⁶⁾

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria penerimaan
S1	6	Masing-masing unit tidak kurang dari Q + 5%
S2	6	Harga rata-rata dari 12 unit (S1 + S2) sama dengan atau lebih besar dari Q dan tidak ada unit yang kurang dari Q-15%
S3	12	Harga rata-rata dari 24 unit (S1 + S2 + S3) sama dengan atau lebih besar dari Q, dan tidak lebih dari 2 unit yang kurang dari Q-15% dan tidak ada satu unitpun yang kurang dari Q-25%.

Banyak cara untuk mengungkapkan hasil kecepatan pelarutan sediaan, antara lain dapat dinyatakan dengan metode efisiensi disolusi, efisiensi disolusi didefinisikan sebagai suatu area dibawah kurva disolusi sampai pada waktu tertentu. Efisiensi disolusi ini ditunjukkan dalam bentuk persentase. Efisiensi disolusi dari tablet drumuskan dengan rumus berikut:

$$DE = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100t}} \times 100 \dots\dots\dots(3)$$

dimana:

$\int_0^t y dt$ = luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t.
 y_{100t} = luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat t.

Sebagai catatan bahwa dengan adanya ED, dapat diasumsikan rentang nilai berdasarkan interval waktu tertentu. Dengan adanya ED maka dapat digunakan sebagai suatu parameter yang menghubungkan keadaan *in vitro* dan *iv vivo*. Dimana konsentrasi obat yang terlarut pada media disolusi menggambarkan suatu kesetaraan dengan obat yang terabsorpsi dalam darah⁽⁵⁾.

5. Uji Disolusi Terbanding

Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan

pembandingan⁽¹¹⁾. Uji disolusi terbanding juga dapat dilakukan sebagai uji pengganti uji *iv vivo* pada obat-obat tertentu yang memenuhi persyaratan, dimana uji ini sering disebut sebagai uji *biowaiver*⁽⁸⁾.

Beberapa obat dibuat dan dipasarkan oleh lebih dari satu pabrik farmasi. Dari studi biofarmasetik memberi fakta yang kuat bahwa metode fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut. Karena kebanyakan produk-produk obat mengandung jumlah bahan obat aktif yang sama, maka dokter, farmasis dan orang lain yang menulis resep, menyalurkan atau membeli obat harus memilih produk yang memberikan efek terapeutik yang ekuivalen. Untuk memudahkan mengambil keputusan tersebut, suatu pedoman telah dikembangkan oleh US *Food and Drug Administration* (FDA), dimana setiap produk harus memenuhi uji secara *iv vivo* dan *in vitro* untuk produk-produk tertentu untuk memastikan produk tersebut bioekivalen dan siap diedarkan⁽⁶⁾.

Profil disolusi (dari produk obat) diketahui dari uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metode *basket* pada 100 rpm atau metode *paddle* pada 50 rpm dalam media pH 1,2 (larutan HCl), pH 4,5 (bufer sitrat) dan pH 6,8 (bufer fosfat); waktu-waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat : 10, 15, 30, 45 dan 60 menit; digunakan produk obat minimal 12 unit dosis; Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan f_2 yang dihitung dengan persamaan berikut :

$$f_2 = 50 \text{ Log} \left[\left\{ 1 + \left(\frac{1}{n} \right) \cdot \sum (R_t - T_t)^2 \right\}^{-0,5} \times 100 \right] \dots\dots\dots(4)$$

dimana:

R_t = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembandingan ($R = \textit{reference}$)

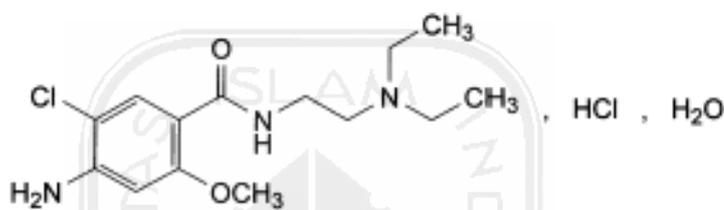
T_t = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji ($T = \textit{test}$).

Nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi ke-2 kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk; Jika produk "*copy*" dan produk pembandingan memiliki disolusi yang sangat cepat ($> 85\%$ melarut dalam waktu ≤ 15 menit dalam ke-3 media dengan metode uji yang dianjurkan), perbandingan profil disolusi tidak diperlukan. Disamping itu harus ditunjukkan bahwa eksipien dalam komposisi produk obat sudah dikenal, bahwa tidak ada efek terhadap motilitas saluran cerna atau proses lain yang

mempengaruhi absorpsi, juga diperkirakan tidak ada interaksi antara eksipien dan zat aktif yang dapat mengubah farmakokinetik zat aktif. Jika digunakan eksipien baru atau eksipien yang biasa digunakan tapi dalam jumlah yang luar biasa besar, diperlukan tambahan informasi yang menunjukkan tidak adanya dampak terhadap bioavailabilitas. Uji disolusi terbanding juga dapat digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat⁽⁸⁾.

6. Tinjauan Tentang Monografi Bahan

Metoklopramid HCl



Gambar 2. Struktur Metoklopramid HCl⁽¹⁵⁾.

Nama kimia	: 4-Amino-5-chloro-N-(2-diethylaminoethyl)-2-methoxybenzamide hydrochloride
Rumus Molekul	: C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ ·HCl; C ₁₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂
Berat Molekul	: 354,28

Metoklopramid hidroklorida mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0% C₁₄H₂₂ClN₃·HCl, dihitung terhadap zat anhidrat.

Pemerian	: Serbuk hablur, putih atau praktis putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau.
Kelarutan	: Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol; agak sukar larut dalam kloroform, praktis tidak larut dalam eter ⁽¹⁶⁾ .

Metoklopramid HCl memiliki kemiripan seperti fenotiazin yang memiliki efek antidopaminergik di *chemoreceptor trigger zone* (CTZ), tetapi obat ini juga meningkatkan motilitas saluran cerna. Sifat antiemetiknya mungkin lebih berhubungan dengan sifat antagonisnya terhadap 5-HT, dan sifatnya memblok

reseptor dopamin. Metoklopramid secara struktur berhubungan dengan prokainamid, tetapi mempunyai aktivitas farmakologi yang berbeda⁽¹⁷⁾.

Metoklopramid secara cepat diabsorpsi dengan baik saluran cerna. Konsentrasi puncak plasma dicapai dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian oral. Waktu paruh eliminasi obat ini adalah 5-6 jam. Metabolisme obat ini di hati sedikit dan diekskresikan melalui ginjal serta ditemukan di urine kurang lebih 20% dari total bersihan dalam bentuk utuh. Adanya gangguan ginjal mempengaruhi bersihan obat ini. Berdasarkan beberapa penelitian diketahui bahwa penurunan bersihan kreatin erat kaitannya dengan penurunan bersihan plasma ginjal serta meningkatkan waktu paruh eliminasi⁽¹⁷⁾.

Indikasi dari metoklopramid yaitu refluks gastroesofagal yaitu metoklopramid mengurangi gejala penyakit ini dan mengurangi lamanya refluks kumulatif ke dalam esofagus. Hal ini terjadi karena obat ini meningkatkan tekanan sfingter esofagus bawah dan meningkatkan kecepatan pengosongan lambung. Pengobatan untuk penyakit tersebut biasanya dikombinasikan dengan obat-obat antagonis H₂ reseptor; Gastroparesis diabetik; Pencegahan mual-muntah terutama pada kehamilan. Obat ini bermanfaat pada penyakit-penyakit saluran cerna, mual-muntah akibat pemberian obat kanker ataupun bahan-bahan toksin, intubasi saluran cerna bagian bawah, pemberian bahan-bahan radiologi dan pencegahan muntah pascaoperasi⁽¹⁷⁾.

B. Landasan Teori

Metoklopramid HCl merupakan golongan obat yang termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas III dimana pada kelas ini perlu dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat generik berlogo dan bermerek⁽²⁾. Untuk mengetahui perbandingan kualitas obat sediaan generik berlogo dengan sediaan bermerek perlu diketahui bioekivalensi antara dua sediaan tersebut. Masing-masing sediaan tersebut diukur bioavailabilitasnya. Dasar untuk menentukan bioavailabilitas suatu obat terlebih dahulu harus diketahui profil disolusinya⁽³⁾.

Uji disolusi merupakan suatu metode fisika kimia yang penting sebagai parameter dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan melarut zat aktif dari sediaan⁽⁴⁾. Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berkorelasi dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh⁽⁵⁾. Profil disolusi mungkin dipengaruhi dari proses formulasi dan penggunaan bahan tambahan yang berbeda, seperti bahan pengisi, pengikat, penghancur, dan pelincir. Cara pengolahan bahan baku, bahan pembantu, dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan tablet juga dapat mempengaruhi profil disolusi suatu obat⁽⁶⁾.

Sesuai dengan pernyataan Farmakope Indonesia suatu sediaan padat harus dilakukan uji disolusi yang berguna untuk membandingkan kecepatan proses melarutnya tablet produk metoklopramid hidroklorida serta untuk mengetahui ekivalensi atau nilai kemiripan profil disolusi (f2) antar produk obat yaitu antara tablet metoklopramid hidroklorida generik berlogo dan bermerek.

C. Hipotesis

Tablet metoklopramid hidroklorida yang diteliti memenuhi persyaratan uji disolusi sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi IV dan USP 32 – NF 27. Produk inovator memiliki faktor kemiripan (f2) dengan produk generik berlogo dan bermerek.

BAB III

METODE PENELITIAN

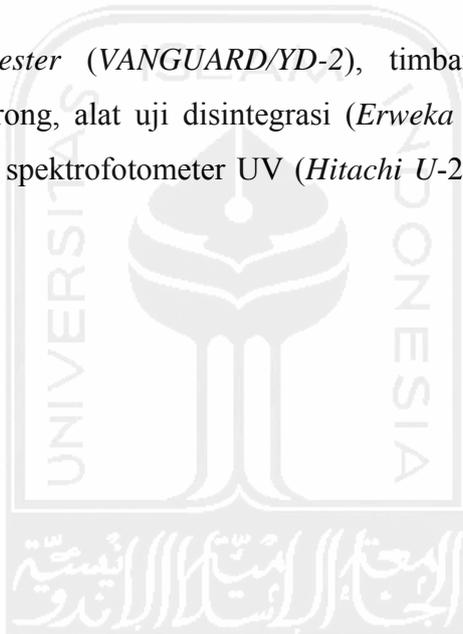
A. Bahan dan Alat

1. Bahan :

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 2 macam tablet metoklopramid HCl 10 mg generik bermerek (A, C) dan 3 macam tablet metoklopramid HCl 10 mg berlogo (B, D, E), metoklopramid HCl murni, aquades, kalium fosfat monobasa, natrium hidroksida.

2. Alat :

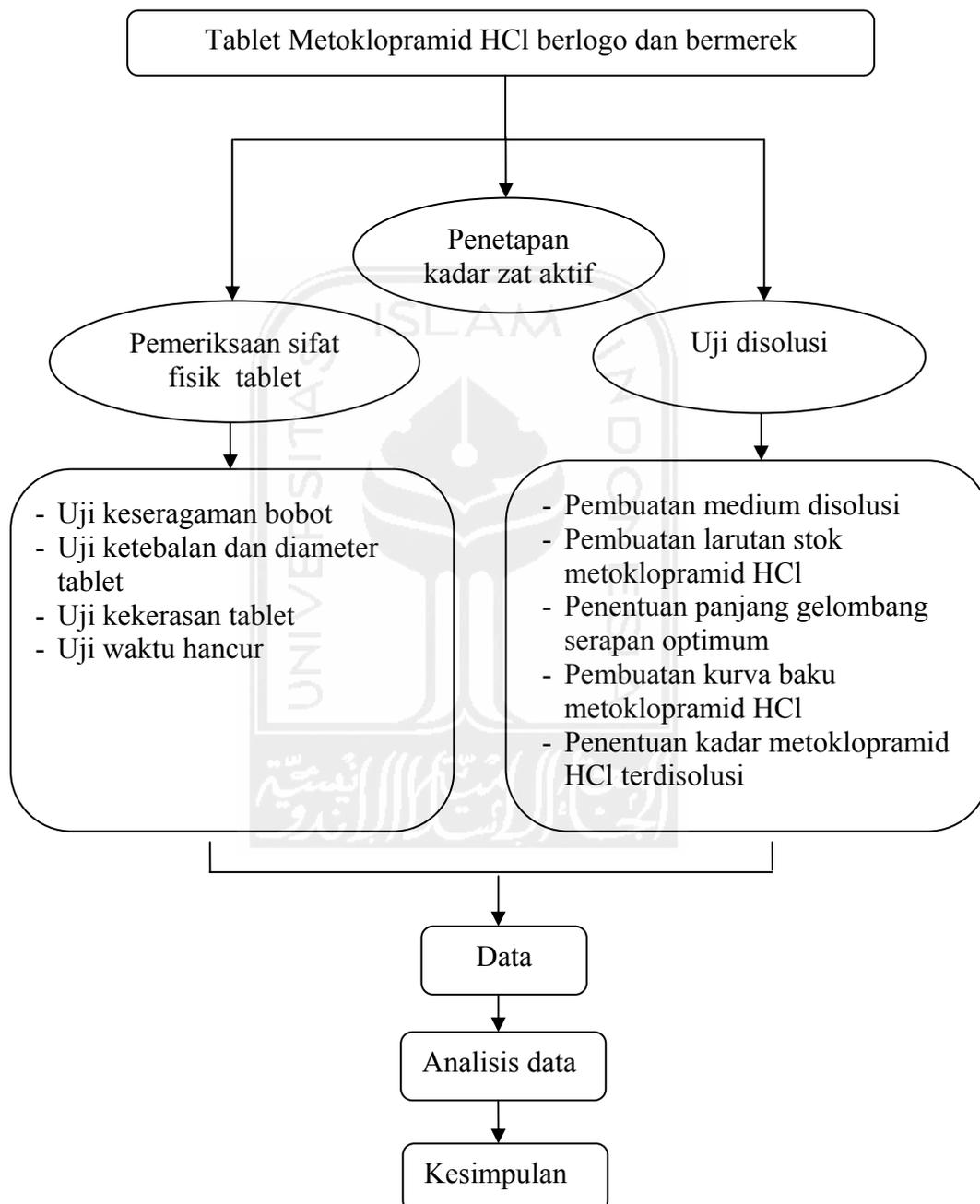
Hardness tester (VANGUARD/YD-2), timbangan elektrik (*Metter / PL303*), Jangka sorong, alat uji disintegrasi (*Erweka ZT 502*), alat uji disolusi (*Erweka DT 700*), spektrofotometer UV (*Hitachi U-2810*), alat-alat gelas, pipet volume, pH meter.



B. Cara Penelitian

1. Skema Jalannya Penelitian

Skema Jalannya Penelitian adalah sebagai berikut :



Gambar 3. Skema penelitian

2. Pemilihan sampel

Sampel diperoleh dari Apotek yang berada di Yogyakarta dan tablet yang digunakan adalah metoklopramid hidroklorida dengan kekuatan sediaan 10 mg, dan memiliki kriteria sebagai berikut :

- a. Tablet metoklopramid HCl bermerek (A) yang merupakan produk inovator.
- b. Tablet metoklopramid HCl generik berlogo (B) dan tablet metoklopramid HCl bermerek (C) yang berasal dari pabrik X
- c. Tablet metoklopramid HCl generik berlogo (D) yang berasal dari pabrik Y
- d. Tablet metoklopramid HCl generik berlogo (E) yang berasal dari pabrik Z

3. Pemeriksaan Fisik Tablet

a. Keseragaman bobot

Sejumlah 20 tablet ditimbang, hitung bobot rata-rata tiap tablet, jika ditimbang satu per satu tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B⁽¹⁶⁾.

b. Uji ketebalan dan diameter tablet

Diambil tablet secara acak, lalu tiap tablet diukur diameter dan tebalnya satu persatu menggunakan jangka sorong, kemudian dihitung rata-ratanya.

Persyaratan: Diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet sedangkan perbedaan ketebalan tablet harus kurang dari 5%.

c. Uji kekerasan

Dilakukan menggunakan *hardness tester* terhadap 5 tablet yang diambil secara acak dengan cara tablet diletakkan diantara ruang penjepit, kemudian secara perlahan tablet akan ditekan, sehingga tablet akan pecah dan dibaca penunjukkan skala pada alat tersebut. Dari tiap tablet ditentukan kekerasan rata-rata dan standar deviasinya.

d. Uji waktu hancur

Tablet dimasukkan ke dalam masing-masing tabung dari keranjang pada alat waktu hancur (*disintegration tester*) kemudian dimasukkan ke dalam gelas beker yang berisi air dengan temperatur 37°C. Posisi alat diatur sedemikian rupa sehingga ketinggian permukaan air sama dengan kedudukan kawat kasa dalam gelas beker bagian bawah pada saat tabung dinaikkan pada posisi tertinggi.

Persyaratan: Waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut⁽¹⁶⁾.

4. Penetapan kadar Metoklopramid HCl dalam tablet

10 Tablet ditimbang, digerus menjadi serbuk, kemudian ditimbang setara dengan bobot rata-rata tablet (setara dengan 10 mg metoklopramid) kemudian dilarutkan dalam aquades dan ad 100 ml dan di saring. Pengenceran lebih lanjut dilakukan untuk mendapatkan konsentrasi 10 µg / ml dengan aquades dalam labu ukur 10 ml dengan cara mengambil 1 ml dari labu 100 ml lalu di ad sampai 10 ml. Absorbansi dibaca pada 272 nm terhadap blanko.

5. Uji disolusi

a. Pembuatan medium disolusi

Dilarutkan 27,22 gram kalium fosfat monobasa dengan aquades ad 1000ml kemudian dalam labu berbeda dilarutkan 8,001 gram NaOH dengan aquades lalu ad 1000 ml. Dalam labu ukur 1000 ml yang berbeda, dimasukkan 250 ml larutan kalium fosfat monobasa + 112 ml larutan NaOH dan di ukur pH dengan pH meter sampai 6,8 dengan ditambahkan tetes demi tetes larutan NaOH, kemudian ditambahkan dengan aquades sampai 1000 ml.

b. Pembuatan larutan stok metoklopramid HCl

Dimasukkan metoklopramid HCl sebanyak 100 mg ke dalam labu ukur 100 ml dilarutkan dengan buffer fosfat pH 6,8 hingga 100 ml dan dihomogenkan.

c. Penentuan panjang gelombang serapan optimum

Diencerkan larutan stok dengan buffer fosfat pH 6,8 dan serapan dibaca hingga diperoleh serapan antara 0,2-0,8. Pada konsentrasi metoklopramid

HCl 10 $\mu\text{g/ml}$ baca serapan pada panjang gelombang maksimum 200-400 nm.

d. Pembuatan kurva baku metoklopramid HCl

Dari larutan stok metoklopramid HCl, diambil volume tertentu dan diencerkan dengan buffer fosfat pH 6,8 hingga diperoleh beberapa seri konsentrasi yaitu 4, 6, 8, 10, 12, 14 $\mu\text{g/ml}$. kemudian serapan dibaca pada panjang gelombang 272,5 nm.

e. Penentuan kadar metoklopramid HCl terdisolusi

Uji disolusi terbanding dilakukan dengan alat disolusi tipe 2 (dayung/*padle*) dengan kecepatan putar 50 rpm selama 60 menit. Medium disolusi yang digunakan yaitu larutan buffer fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml, suhu $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$. Setelah suhu tersebut tercapai masukkan tablet metoklopramid hidroklorida dalam bejana disolusi dan hidupkan alat. Larutan diambil sebanyak 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60. Setiap pengambilan larutan, diganti dengan medium yang sama sebanyak 5 ml sehingga volumenya tetap. Serapan larutan diukur pada panjang gelombang 272,5 nm dan kadar dihitung dengan persamaan kurva baku yang telah diperoleh. Parameter yang diamati yaitu nilai Q 30 (dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang 75% dari jumlah yang tertera pada etiket).

C. Analisis Hasil

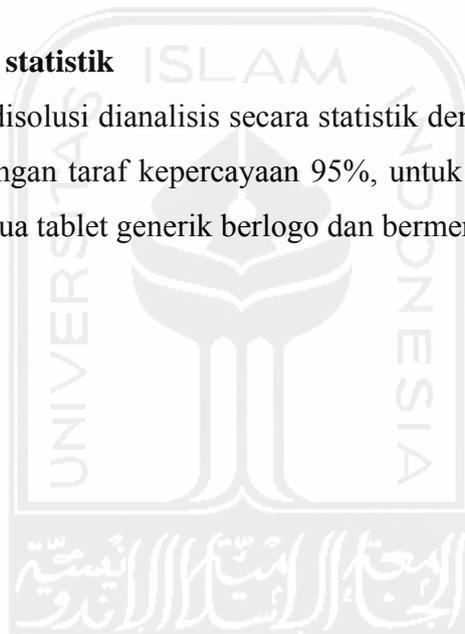
1. Analisis teoritis

Data uji disolusi yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi IV dan *USP 32 - NF 27*.

Analisis hasil nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk uji (tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek) dan produk pembanding (inovator), faktor kemiripan antara produk generik bermerek dengan berlogo serta faktor kemiripan antar produk generik berlogo.

2. Analisis statistik

Uji disolusi dianalisis secara statistik dengan Uji T (*Paired Sample Test*) dengan taraf kepercayaan 95%, untuk mengetahui perbandingan dari semua tablet generik berlogo dan bermerek.



BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Uji Keseragaman Bobot

Uji keseragaman bobot bertujuan untuk menjamin keseragaman bobot dari tiap tablet yang diproduksi, dengan bobot tablet yang seragam diharapkan dapat mempertahankan kuantitas dari unit dosis zat aktif dengan memiliki kandungan zat aktif yang sama, sehingga efek terapi dalam tubuh pun sama. Keseragaman bobot tablet dari suatu produk dapat diketahui dengan menimbang 20 tablet dan menghitung banyaknya tablet yang menyimpang dari bobot tablet rata-rata dari tiap produk yang diperbolehkan.

Tabel III. Hasil Uji keseragaman bobot

Produk Obat	Bobot tablet (mg) \pm SD	CV (%)
A	123,76 \pm 2,98	2,40
B	199,08 \pm 4,02	2,02
C	212,55 \pm 4,76	2,24
D	124,60 \pm 2,74	2,20
E	135,33 \pm 3,14	2,32

Keterangan: A = Produk Inovator
 B = Obat Generik Berlogo pabrik X
 C = Obat Generik Bermerek pabrik X
 D = Obat Generik Berlogo pabrik Y
 E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Dari tabel III menunjukkan hasil dari uji keseragaman bobot produk obat dari masing-masing pabrik yang diuji memiliki keseragaman bobot yang baik dilihat dari koefisien variasi (CV) yang dihasilkan yaitu produk A 2,40 %; produk B 2,02 %; produk C 2,24 %; produk D 2,20 % dan produk E 2,32 %, sehingga keseragaman dari tiap masing-masing tablet adalah seragam karena koefisien variasi yang baik adalah kurang dari 5 %. Hal ini dikarenakan pada proses produksi tablet dari masing-masing pabrik, tablet menghasilkan sifat fisik granul yang sesuai sehingga memiliki sifat alir granul yang baik dimana dengan sifat alir yang baik dan konstan dapat menyebabkan volume bahan yang masuk ke dalam ruang kompresi menjadi seragam, sehingga akan diperoleh bobot tablet yang relatif sama sehingga variasi dari berat tablet-tablet yang dihasilkan relatif kecil,

oleh karena itu massa yang memiliki kompresibilitas yang baik akan menghasilkan keseragaman bobot yang baik.

B. Uji Ketebalan dan Diameter Tablet

Ukuran tablet, khususnya ketebalan tablet dipengaruhi oleh kompresibilitas dan sifat alir granul. Ketebalan harus terkontrol karena tablet dengan tebal yang tidak konstan akan menyulitkan pada proses pengemasan (*stripping maupun blistering*). Hasil uji ketebalan dan diameter tablet metoklopramid HCl disajikan dalam tabel berikut ini:

Tabel IV. Hasil Uji Ketebalan dan Diameter Tablet

Produk Obat	Ketebalan Tablet (mm) ± SD	CV (%)	Diameter Tablet (mm) ± SD
A	2,92 ± 0,007	0,24	7,04 ± 0,010
B	3,16 ± 0,026	0,82	8,07 ± 0,016
C	3,24 ± 0,007	0,22	8,02 ± 0,007
D	2,99 ± 0,016	0,53	7,00 ± 0,007
E	2,77 ± 0,012	0,43	7,06 ± 0,007

keterangan: A = Produk Inovator
 B = Obat Generik Berlogo pabrik X
 C = Obat Generik Bermerek pabrik X
 D = Obat Generik Berlogo pabrik Y
 E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Dari tabel IV menunjukkan bahwa hasil dari uji ketebalan dari 5 produk tablet metoklopramid HCl produk generik berlogo dan bermerek dapat memenuhi persyaratan yaitu dilihat dari koefisien variasi (CV) yang dihasilkan sehingga tiap produk tablet memiliki ketebalan yang baik dan seragam. Dari hasil koefisien variasi ketebalan tablet diatas yaitu produk A 0,24%; produk B 0,82%; produk C 0,22%; produk D 0,53% dan produk E 0,43 %.

Pada tabel IV untuk diameter tablet menunjukkan produk A yaitu 7,04 mm; produk B yaitu 8,07 mm; produk C yaitu 8,02 mm; produk D 7,00 mm dan obat E 7,06 mm. Semua produk dari masing-masing pabrik memenuhi syarat Farmakope IV yaitu diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet.

C. Uji Kekerasan

Kekerasan tablet dilakukan untuk mengamati kekuatan tablet. Suatu tablet harus memiliki kekuatan atau kekerasan terhadap guncangan mekanis saat tablet dalam proses pembuatan, pengemasan, penyimpanan, pengangkutan dan distribusi. Kekerasan tablet sangat dipengaruhi oleh metode pembuatan tablet, tekanan kompresi, kekerasan granul dan jumlah bahan pengikat. Uji ini dilakukan dengan menggunakan alat *hardness tester* terhadap 5 tablet secara acak. Kekerasan tablet dinyatakan dalam kg/cm^2 , umumnya tablet yang baik menurut Parrot memiliki kekerasan 4 kg/cm^2 untuk tablet kecil dan $7-10 \text{ kg/cm}^2$ untuk tablet yang besar.

Tabel V. Hasil Uji Kekerasan Tablet

Produk Obat	Kekerasan (kg/cm^2)
A	$4,19 \pm 0,39$
B	$4,12 \pm 0,41$
C	$4,00 \pm 0,10$
D	$4,60 \pm 0,19$
E	$4,92 \pm 0,42$

Keterangan: A = Produk Inovator
 B = Obat Generik Berlogo pabrik X
 C = Obat Generik Bermerek pabrik X
 D = Obat Generik Berlogo pabrik Y
 E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Dari tabel V menunjukkan bahwa pada tiap produk memiliki kekerasan yang hampir sama, tetapi untuk produk yang memiliki kekerasan yang paling kecil dari antar produk adalah produk C yaitu $4,00 \text{ kg/cm}^2$, sedangkan produk yang memiliki kekerasan paling besar adalah produk tablet E yaitu $4,92 \text{ kg/cm}^2$. Kekerasan yang berbeda-beda pada tiap produk dapat disebabkan oleh adanya perbedaan tekanan pada saat kompresi untuk tiap tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek, perbedaan massa granul pada saat dilakukan pencetakan, serta variasi jenis dan perbedaan jumlah bahan tambahan yang digunakan pada formulasi seperti bahan pengikat. Kekerasan suatu tablet perlu diperhatikan karena akan berpengaruh terhadap waktu hancur suatu tablet dan kecepatan disolusi tablet. Semakin tinggi kekerasan tablet maka partikel-partikel yang menyusun suatu tablet akan semakin sulit untuk lepas dari sediaannya, sehingga waktu hancur meningkat dan kecepatan disolusi menurun.

D. Uji Disintegrasi

Bagi tablet langkah penting pertama sebelum melarut agar segera bisa siap untuk diabsorpsi adalah pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil. Disintegrasi atau waktu hancur merupakan parameter untuk mengevaluasi waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk dapat hancur dalam cairan tubuh, sehingga dapat diketahui waktu kecepatan obat dapat melarut dalam tubuh. Obat yang larut dalam tubuh akan mempengaruhi efek obat yang dihasilkan. Farmakope Indonesia memberikan batasan bahwa untuk tablet yang tidak bersalut memenuhi syarat jika waktu hancurnya kurang dari 15 menit.

Tabel VI. Hasil Uji Disintegrasi

Produk Obat	Waktu Hancur (menit)	Syarat FI (menit)
A	5,10 ± 0,10	< 15
B	5,11 ± 0,05	< 15
C	4,51 ± 0,44	< 15
D	6,37 ± 0,19	< 15
E	6,42 ± 0,51	< 15

Keterangan: A = Produk Inovator
 B = Obat Generik Berlogo pabrik X
 C = Obat Generik Bermerek pabrik X
 D = Obat Generik Berlogo pabrik Y
 E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Data tabel VI menunjukkan bahwa hasil uji disintegrasi dari 5 macam produk tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek menunjukkan waktu hancur yang berbeda-beda. Hasil uji disintegrasi dari semua produk yang telah diuji memenuhi persyaratan waktu hancur yang ditetapkan menurut Farmakope Indonesia edisi IV dengan syarat waktu hancur untuk tablet yang tidak bersalut adalah kurang dari 15 menit sehingga dari data hasil uji disintegrasi dapat memenuhi persyaratan yaitu berkisar antara 4 – 6 menit dengan urutan produk C>A>B>D>E. Dari data uji disintegrasi dapat diketahui produk obat yang memiliki waktu hancur paling cepat adalah produk C yaitu obat generik bermerek dengan waktu hancur sekitar 4,51 menit, sedangkan waktu hancur paling lambat adalah produk E yaitu obat generik berlogo dengan waktu hancur 6,42 menit.

Perbedaan waktu hancur tiap produk disebabkan karena adanya perbedaan dari formulasi dan proses produksi dari tiap pabrik obat. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi cepat atau lambatnya waktu hancur adalah kekerasan tablet, bahan

penghancur dan bahan pengikat. Pada proses produksi obat dalam mengatur tekanan saat pengempaan suatu tablet akan mempengaruhi kekerasan tablet. Tablet yang keras mempunyai bentuk yang lebih kompak dengan porositas yang kecil sehingga menghambat penetrasi air ke dalam tablet dan akhirnya memperlama waktu hancur, jadi semakin keras tablet maka waktu hancurnya pun semakin lama. Bahan penghancur dapat menyebabkan tablet hancur ketika tablet kontak dengan cairan saluran pencernaan, semakin banyak bahan penghancur yang digunakan maka waktu hancur obat semakin cepat, sebaliknya bahan pengikat digunakan untuk meningkatkan gaya kohesifitas serbuk, sehingga semakin banyak bahan pengikat yang digunakan maka akan memperlama waktu hancur obat.

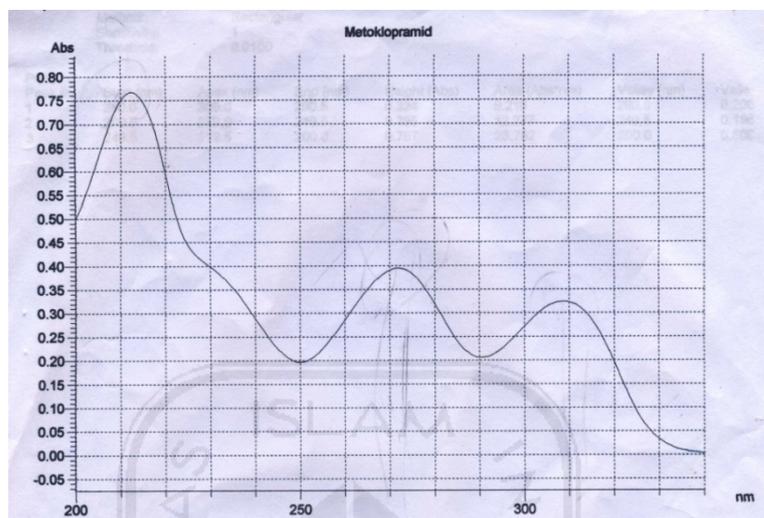
Waktu hancur obat yang baik tidak menjamin suatu sediaan obat memiliki efektivitas yang baik. Obat akan terdisolusi dengan cepat apabila suatu obat cepat terdisintegrasi atau memiliki waktu hancur yang cepat. Jadi semakin cepat obat hancur menjadi partikel-partikel yang kecil maka luas permukaan obat yang kontak dengan cairan tubuh akan semakin meningkat. Hal ini dapat menyebabkan laju disolusi menjadi meningkat.

E. Penetapan Kadar

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum untuk penetapan kadar ditentukan dengan menggunakan larutan metoklopramid HCl murni dengan kadar 10 $\mu\text{g/ml}$ yang dibaca dengan Spektrofotometri UV. Dari hasil yang diperoleh menunjukkan tiga puncak yang merupakan ciri khas metoklopramid dengan memiliki 3 puncak yang terdiri atas 2 puncak milik dari metoklopramid HCl karena metoklopramid HCl memiliki 2 gugus kromofor dalam strukturnya yaitu dari gugus karbonil dan benzena, serta 1 puncak adalah milik dari matrix yang mengganggu, sehingga puncak yang dihasilkan adalah 212,5 nm; 272,0 nm dan 309,0 nm. Pada panjang gelombang 212,5 nm walaupun memiliki serapan tertinggi tetapi tidak dipilih sebagai acuan untuk membaca kadar karena dikhawatirkan pada panjang gelombang tersebut untuk metoklopramid HCl adalah matriks pengganggu atau kontaminasi analit-analit lain yang terbaca, sehingga

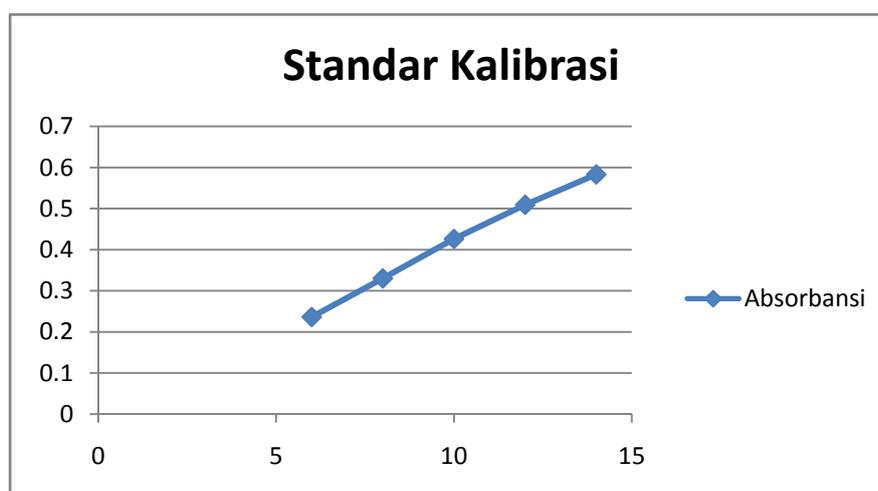
panjang gelombang yang digunakan adalah 272,5 nm. Pada panjang gelombang maksimum ini didasarkan atas kelebihan yang diharapkan akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimal dan apabila pada pengukuran ulang kondisi ini dimungkinkan terjadi kesalahan yang relatif kecil.



Gambar 4. Panjang Gelombang Maksimum Metoklopramid HCl

2. Pembuatan Kurva Baku

Pada pembuatan kurva baku, kurva baku dibuat dari larutan stok metoklopramid HCl yang telah dibaca serapannya oleh *spektrofotometer* pada panjang gelombang maksimum yaitu 272,0 nm. Seri konsentrasi yang digunakan berturut-turut yaitu 6, 8, 10, 12 dan 14 $\mu\text{g/ml}$ kemudian diamati absorbansi pada panjang gelombang maksimum 272,0 nm.



Gambar 5. Kurva Baku Metoklopramid HCl

Pada gambar 5 menunjukkan hubungan linier antara konsentrasi larutan dari metoklopramid dengan serapan dimana nilai koefisien korelasi (r) = 0,995 dan persamaan garis regresi yaitu $Y = 0,0436X - 0,0197$ dimana Y adalah absorbansi dan X merupakan kadar. Pada pembuatan kurva baku dicari koefisien korelasi yang hampir mendekati 1 yaitu 0,999. Semakin mendekati 1 maka akan terbentuk hubungan antara variasi konsentrasi dengan serapan membentuk suatu garis yang lurus atau linier yang bagus, selain itu koefisien korelasi menggambarkan sensitifitas dari persamaan kurva baku yang dibuat, jadi semakin mendekati 1 semakin tinggi pula kesensitifitasannya, karena dengan tingginya sensitifitas akan memperkecil kemungkinan timbulnya kesalahan.

3. Penetapan Kadar Metoklopramid HCl

Penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui kadar obat dalam tablet apakah telah memenuhi persyaratan sesuai dengan etiket dalam Farmakope Indonesia edisi IV yaitu Tablet Metoklopramid mengandung Metoklopramid hidroklorida $C_{14}H_{22}ClN_3.HCl$ setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Apabila kadar obat tersebut tidak sesuai dengan persyaratan maka kadar obat dalam tubuh pun tidak sesuai sehingga obat tersebut tidak dapat memberikan efek terapi seperti yang diharapkan. Uji penetapan kadar ini sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi IV.

Tabel XII. Hasil penetapan kadar obat

Produk Obat	Kadar Obat (%)	Kadar Obat Dalam Tablet (mg)
A	104,395	10,440
B	98,080	9,808
C	99,595	9,960
D	99,260	9,926
E	101,361	10,136

keterangan: A = Produk Inovator
 B = Obat Generik Berlogo pabrik X
 C = Obat Generik Bermerek pabrik X
 D = Obat Generik Berlogo pabrik Y
 E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Data hasil penetapan kadar tablet metoklopramid dibandingkan dengan persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi IV dan USP 32-NF 27 . Hasil dari uji penetapan kadar menunjukkan bahwa semua produk memenuhi persyaratan sesuai Farmakope Indonesia edisi IV dan USP 32-NF 27 yaitu Tablet Metoklopramid mengandung Metoklopramid hidroklorida $C_{14}H_{22}ClN_3.HCl$ setara tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%. dari jumlah yang tertera pada etiket. Dari hasil data dapat dilihat kadar metoklopramid HCl berkisar antara 98 – 104 % dimana kadar metoklopramid terendah diperoleh pada produk B yaitu obat generik berlogo dengan kadar 98,080 % sedangkan kadar metoklopramid tertinggi diperoleh produk A sebagai innovator dengan kadar 104,395

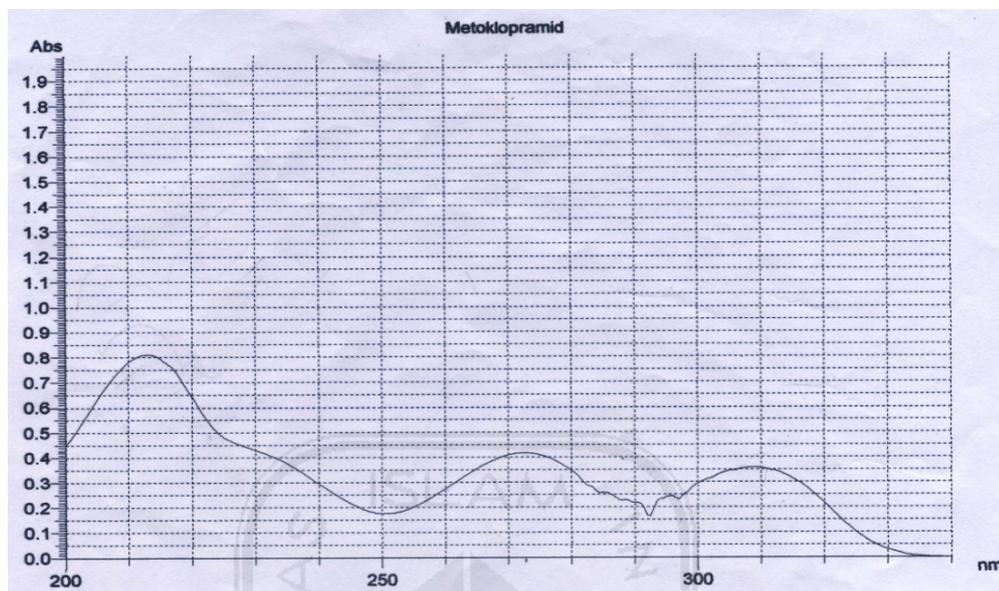
F. Uji Disolusi

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Panjang gelombang maksimum merupakan suatu panjang gelombang dimana zat yang diuji dapat memberikan serapan yang maksimum, karena untuk keakuratan pengukurannya akan lebih besar. Larutan yang digunakan untuk penetapan panjang gelombang maksimum adalah dari pembuatan larutan stok yang telah dibuat dan di encerkan dengan medium buffer fosfat pH 6,8. Dari penentuan panjang gelombang maksimum metoklopramid HCl dapat diperoleh hasil setelah dibaca serapannya dengan spektrofotometri UV yang sebelumnya telah dijelaskan yaitu menunjukkan tiga puncak yang merupakan ciri khas metoklopramid dengan memiliki 3 puncak selain itu karena metoklopramid memiliki lebih dari satu gugus kromofor dalam strukturnya sehingga panjang gelombang yang dihasilkan 200 nm ; 272,5 nm dan 308,5 nm. Panjang gelombang maksimum yang digunakan adalah 272,5 nm karena pada panjang gelombang 212,5 nm walaupun memiliki serapan tertinggi tetapi tidak dipilih sebagai acuan untuk membaca kadar yang dikhawatirkan pada panjang gelombang tersebut untuk metoklopramid HCl adalah matriks pengganggu atau kontaminasi analit-analit lain yang terbaca.

Pada pengukuran absorbansi suatu larutan hampir selalu menggunakan blangko buffer fosfat pH 6,8 yang digunakan untuk mengatur spektrofotometer sehingga pada panjang gelombang pengukuran mempunyai serapan nol dengan

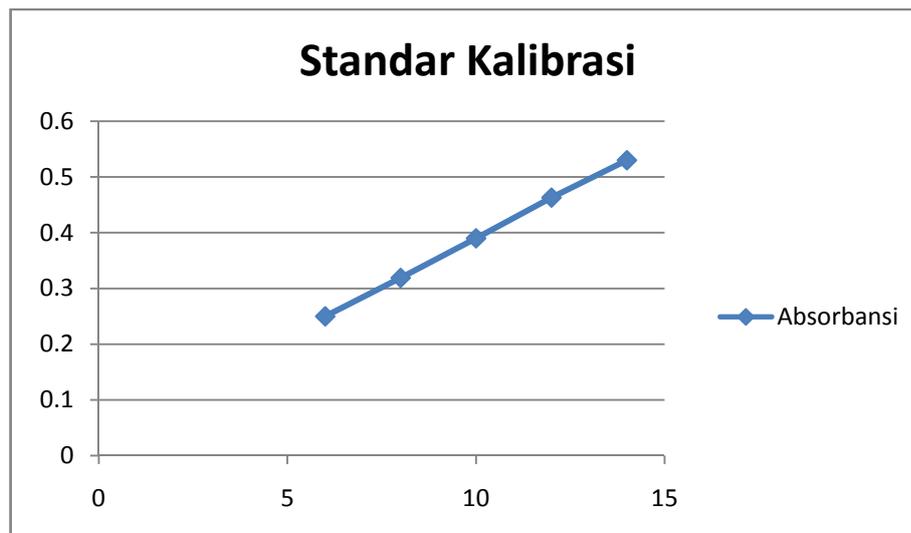
tujuan sebagai koreksi serapan yang disebabkan oleh pelarut ataupun pengaturan alat.



Gambar 6. Panjang Gelombang Maksimum Metoklopramid HCl

2. Pembuatan Kurva Baku

Pembuatan kurva baku dibuat dari larutan stok metoklopramid HCl yang telah dibaca serapannya oleh *spektrofotometer* pada panjang gelombang maksimum yaitu 272,5 nm. Seri konsentrasi yang digunakan berturut-turut yaitu 6, 8, 10, 12, dan 14 $\mu\text{g/ml}$ kemudian diamati absorbansi pada panjang gelombang maksimum yaitu 272,5 nm. Pada pembuatan kurva baku dicari koefisien korelasi yang hampir mendekati 1 yaitu 0,999. Semakin mendekati 1 maka akan terbentuk hubungan antara variasi konsentrasi dengan serapan membentuk suatu garis yang lurus atau linier yang baik, selain itu koefisien korelasi menggambarkan sensitifitas dari persamaan kurva baku yang dibuat, jadi semakin mendekati 1 semakin tinggi pula kesensitifitasannya, karena dengan tingginya sensitifitas akan memperkecil kemungkinan timbulnya kesalahan. Konsentrasi zat aktif dapat diketahui setelah memasukkan nilai absorbansi yang diperoleh ke dalam persamaan regresi linier dari kurva baku.



Gambar 7. Kurva Baku Metoklopramid HCl

Dari data yang diperoleh, untuk mendapatkan persamaan kurva baku yang akan digunakan untuk menghitung kadar metoklopramid HCl yang terlarut dalam uji disolusi maka dengan cara memasukkan seri konsentrasi sebagai X dan nilai absorbansi sebagai fungsi Y dalam persamaan regresi linier. Sehingga dapat diperoleh nilai *Intercept* (a) 0,0526, *Slope* (B) 0,0339 dan nilai korelasi yaitu (r) 0,999 yang menghasilkan persamaan kurva baku yaitu $Y = 0,0339 X + 0,0526$. Dari persamaan tersebut maka diperoleh kurva seperti terlihat pada gambar 5. Dapat dilihat bahwa hubungan antara variasi konsentrasi dengan absorbansi dapat membentuk suatu garis yang lurus atau linier.

3. Uji Disolusi Tablet Metoklopramid HCl

a. Profil Disolusi

Uji disolusi merupakan jumlah obat yang larut dalam satuan waktu dibawah kondisi suhu dan komposisi medium yang terstandarisasi. Disolusi berkaitan dengan efikasi suatu obat karena untuk memperoleh kadar obat yang tinggi dalam darah, maka obat dan tablet harus cepat melarut serta cepat terabsorpsi, dimana uji ini memberikan informasi mengenai kecepatan pelepasan obat dari sediaan yang merupakan tahap penentu dalam proses absorpsi obat. Menurut farmakope IV dan USP 32 – NF 27 yaitu obat dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) $C_{14}H_{22}ClN_3.HCl$ dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil dari

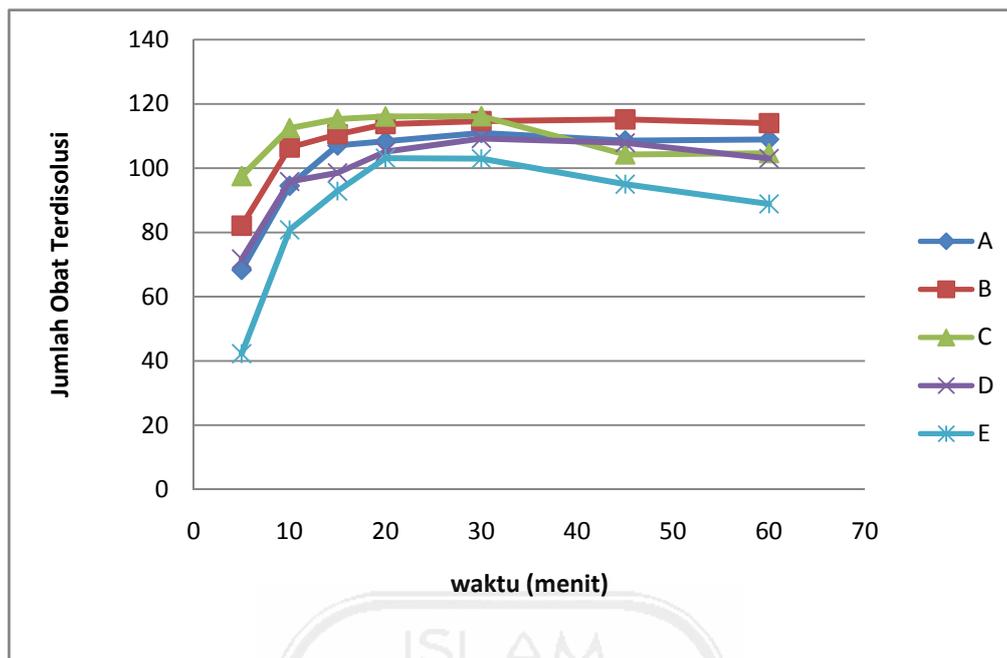
perhitungan kadar metoklopramid HCl yang terdisolusi dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel VIII. Hasil kadar metoklopramid yang terdisolusi (%)

Produk	Waktu (menit)						
	5	10	15	20	30	45	60
A	68,34	94,53	107,09	108,40	110,99	108,62	108,96
B	82,08	106,45	110,55	113,73	114,67	115,21	114,03
C	97,53	112,47	115,31	116,08	116,18	104,28	104,67
D	71,74	95,886	98,57	105,18	109,24	107,91	103,012
E	42,25	80,82	92,88	103,13	102,96	95,01	88,89

keterangan: A = Produk Inovator
 B = Obat Generik Berlogo pabrik X
 C = Obat Generik Bermerek pabrik X
 D = Obat Generik Berlogo pabrik Y
 E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Dari hasil kadar metoklopramid yang terdisolusi, tiap tablet dari masing-masing produk metoklopramid generik berlogo dan bermerek menghasilkan profil disolusi yang berbeda-beda. Persentase metoklopramid HCl yang terdisolusi sampai menit ke-30 meningkat jumlahnya untuk semua produk dari masing-masing pabrik yaitu produk A 110,99%, produk B 114,67%, produk C 116,18%, produk D 109,24% dan produk E 102,96%. Dari data tersebut diperoleh hasil bahwa produk B memiliki persen terdisolusi paling tinggi yaitu 114,67 % sedangkan persen terdisolusi paling rendah ditunjukkan pada produk E yaitu 102,96 %. Produk-produk tersebut menunjukkan perbedaan jumlah kadar yang terdisolusi serta melepaskan zat aktifnya pada selang waktu tertentu. Adanya perbedaan profil disolusi dapat disebabkan oleh beberapa faktor yaitu dipengaruhi oleh formulasi tiap tablet dari masing-masing pabrik dan pelarut yang digunakan sebagai medium disolusi, serta faktor lain seperti suhu media dan kecepatan pengadukan juga mempengaruhi laju pelarutan.



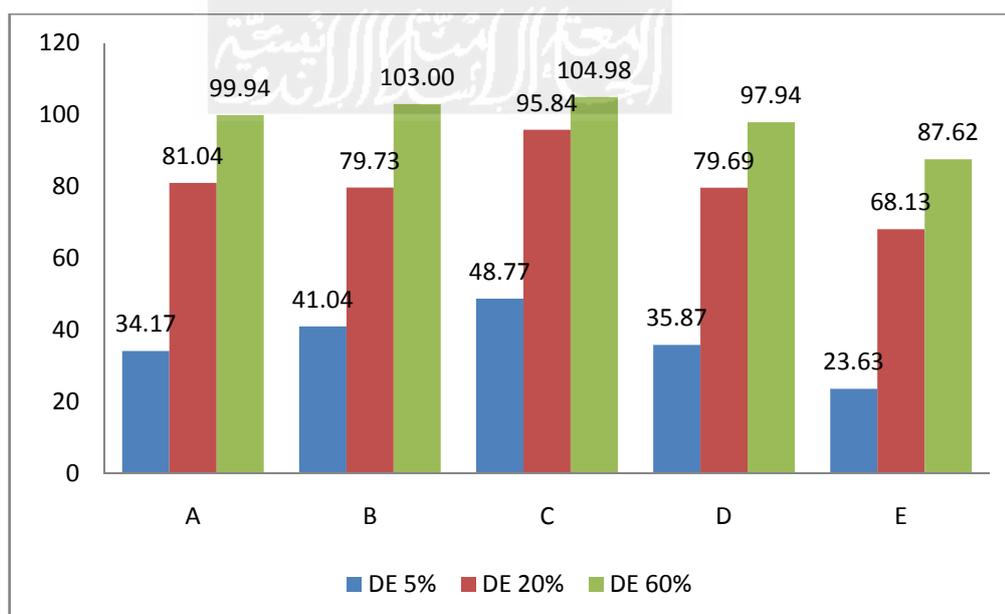
Gambar 8. Profil Disolusi dari 5 macam produk Metoklopramid HCl

Pada gambar 8 menunjukkan hubungan antara persen kadar yang terdisolusi dengan waktu sampling pada selang waktu tertentu. Profil disolusi dari tablet metoklopramid HCl dari masing-masing pabrik menunjukkan terjadi peningkatan kadar pada menit ke-20 dan stabil pada menit selanjutnya. Produk C sebagai obat generik bermerek memiliki kadar terdisolusi paling tinggi, sedangkan produk E sebagai obat generik berlogo memiliki kadar paling rendah. Pada produk B dan produk C pada menit ke-20 dan ke-30 menunjukkan jumlah kadar yang sama sedangkan pada menit ke-60 produk C sama dengan produk D, dan untuk produk A dan produk D menunjukkan kadar terdisolusi yang sama pada menit ke-5, 10, dan 45. Produk E memiliki hasil profil disolusi terendah daripada produk yang lainnya. Apabila ditinjau kembali dari uji kekerasan, produk E memiliki kekerasan paling besar daripada produk yang lainnya, sehingga mempengaruhi obat untuk terdisolusi, karena kekerasan suatu tablet akan berpengaruh terhadap waktu hancur dan kecepatan disolusi suatu tablet, sehingga apabila suatu tablet semakin keras maka partikel-partikel yang menyusunnya akan semakin sulit untuk lepas dari sediaan, sehingga waktu hancur semakin meningkat dan kadar obat untuk terdisolusi semakin menurun seperti pada produk E yang memiliki jumlah kadar paling rendah pada menit ke-10.

b. *Dissolution Efficiency (DE)*

Parameter yang digunakan untuk uji disolusi selanjutnya adalah *Dissolution Efficiency (DE)*. Hasil dari uji disolusi pada semua produk dari masing-masing pabrik dapat dilihat melalui data *Dissolution Efficiency*. Pengukuran terhadap DE dilakukan untuk mengetahui kemampuan obat melepaskan zat aktifnya sampai waktu tertentu. Pada perhitungan DE yaitu luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t dibagi dengan luas empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat t . *Dissolution Efficiency (DE)* dapat digunakan sebagai parameter yang menghubungkan keadaan in vitro dan in vivo, dimana pada saat pelarutan obat dan melepasnya zat aktif pada medium disolusi menggambarkan suatu kesetaraan dengan obat yang terabsorpsi dalam darah. DE diambil pada tiga titik yaitu pada titik awal, tengah dan akhir yaitu pada menit ke-5, menit ke-20 dan menit ke-60. Tujuannya adalah untuk mengetahui efisiensi disolusi dari produk-produk yang diuji, apakah memiliki disolusi yang baik diawal, pertengahan atau hanya baik di akhir disolusi. Semakin besar *Dissolution Efficiency (DE)* mendekati 100% maka suatu produk tablet semakin baik suatu produk tablet, dan akan semakin baik efek terapinya.

Perhitungan DE $DE_{5\%}$, $DE_{20\%}$ dan $DE_{60\%}$ disajikan dalam bentuk histogram untuk setiap produk uji metoklopramid hidroklorida generik berlogo dan bermerek dapat dilihat pada gambar berikut:



Gambar 9. Histogram $DE_{5\%}$, $DE_{20\%}$ dan $DE_{60\%}$

Pada gambar 9 dapat disimpulkan bahwa produk C sebagai obat generik bermerek memiliki nilai DE yang baik karena dari awal yaitu pada $DE_{5\%}$ obat sudah terdisolusi dengan kadar tinggi yaitu 48,77 %, pada $DE_{20\%}$ yaitu 95,84 dan pada akhir proses disolusi $DE_{60\%}$ yaitu 104,98% sudah dapat mencapai nilai 100%, sedangkan produk obat E memiliki nilai DE yang paling buruk karena dari awal yaitu pada $DE_{5\%}$ obat terdisolusi dengan kadar yang rendah yaitu 23,63 %, pada $DE_{20\%}$ yaitu 68,13 % dan pada akhir proses disolusi pada $DE_{60\%}$ hanya mencapai 87,62 %. Efisiensi disolusi ini berkaitan dengan persen kadar terdisolusinya zat aktif tablet dimana pada perhitungan kadar terdisolusi. Dari gambar diatas dapat diketahui bahwa semakin lama waktu produk-produk uji terdisolusi, maka nilai DE semakin meningkat. Secara *in vivo* dapat menggambarkan terjadi peningkatan konsentrasi metoklopramid seiring dengan berjalannya waktu pada menit ke-60 dapat mendekati 100% bahkan lebih, untuk mengetahui apakah terjadi perbedaan yang bermakna pada masing-masing produk obat, maka dilakukan analisis statistik dengan Uji T terhadap nilai $DE_{5\%}$, $DE_{20\%}$ dan $DE_{60\%}$.

Pada hasil analisis statistik $DE_{5\%}$, $DE_{20\%}$ dan $DE_{60\%}$ menunjukkan adanya perbedaan secara nyata atau tidak identik antara produk yang satu dengan yang lainnya, khususnya pada produk C sebagai obat generik bermerek yang paling menunjukkan perbedaan atau tidak identik dengan produk A sebagai inovator, baik pada $DE_{5\%}$ yaitu 0,043, $DE_{20\%}$ yaitu 0,000 dan $DE_{60\%}$ yaitu 0,004 probabilitasnya adalah $< 0,05$ yang berarti tidak identik antara produk A dengan produk C, sedangkan untuk produk yang tidak berbeda secara nyata atau identik dengan produk A sebagai inovatornya dengan produk D sebagai obat generik berlogo baik pada $DE_{5\%}$ 0,737, $DE_{20\%}$ yaitu 0,588 dan $DE_{60\%}$ yaitu 0,053 karena probabilitasnya adalah $> 0,05$.

c. Faktor Kemiripan (f_2)

faktor kemiripan (f_2) digunakan untuk mengukur kedekatan atau ekivalensi antara dua profil disolusi yang dihasilkan dari produk pembandingan dengan produk generik berlogo dan bermerek dengan cara menghitung nilai f_2 . Nilai f_2 dikatakan ekivalensi yaitu apabila nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100). Berikut ini adalah

hasil dari nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk inovator sebagai pembanding (A) dengan produk generik berlogo (B,D dan E) dan bermerek (C), produk obat generik bermerek (C) dengan produk obat generik berlogo (B,D dan E), serta antar produk obat generik berlogo.

Tabel X. Hasil f_2 antara produk inovator dengan produk uji

Produk Obat	f_2
A – B	57,89
A – C	50,94
A – D	65,64
A – E	41,97

Tabel XI. Hasil f_2 antara produk obat generik bermerek dengan berlogo

Produk Obat	f_2
C – B	56,56
C – D	47,59
C – E	34,84

Tabel XII. Hasil f_2 antar produk obat generik berlogo

Produk Obat	f_2
B – D	50,81
D – E	46,83
E – B	34,16

keterangan: A = Produk Inovator
 B = Obat Generik Berlogo pabrik X
 C = Obat Generik Bermerek pabrik X
 D = Obat Generik Berlogo pabrik Y
 E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Pada tabel X yaitu perbandingan antara produk inovator dengan produk generik berlogo dan bermerek, produk A dan B dengan nilai f_2 yaitu 57,89; produk A dan C nilai f_2 yaitu 50,94; produk A dan D yaitu 65,64 menunjukkan bahwa setiap produk obat memiliki kemiripan atau ekivalensi profil disolusi antar produk inovator dengan produk uji yaitu dengan nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100), sedangkan produk A dan E yaitu 41,97 dari data tersebut antara produk A dan E diperoleh nilai f_2 kurang dari 50 yang berarti tidak menunjukkan ekivalensi atau kemiripan profil disolusi kedua produk sehingga profil disolusi dari produk tersebut tidak sebanding.

Pada perbandingan produk obat generik bermerek dengan obat generik berlogo pada tabel XI, nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk C dan B yaitu 56,56 menunjukkan bahwa produk obat generik berlogo ini memiliki ekivalensi atau kemiripan dengan obat generik bermerek yang diproduksi oleh pabrik yang sama, sedangkan produk C dan D yaitu 47,59 serta produk C dan E yaitu 34,84 tidak ekivalensi atau tidak memiliki kemiripan profil disolusi dengan produk obat generik berlogo yang diproduksi oleh pabrik yang berbeda. Hal tersebut dikarenakan pada hasil uji disolusi yang diperoleh menunjukkan perbandingan profil disolusi yang berbeda antara produk C dengan produk D dan E sehingga hasil nilai f_2 yang diperoleh adalah tidak ekivalen atau tidak memiliki faktor kemiripan.

Nilai faktor kemiripan (f_2) antar produk obat generik berlogo pada tabel XII produk B dengan D yaitu 50,81 menunjukkan bahwa antar produk obat generik berlogo ini adalah ekivalensi atau memiliki kemiripan profil disolusi karena nilai $f_2 = 50$, sedangkan untuk produk D dengan E yaitu 46,83 dan untuk produk E dengan B yaitu 34,16 yang berarti nilai f_2 adalah tidak ekivalensi atau tidak memiliki kemiripan profil disolusi, karena nilai f_2 kurang dari 50. Perbedaan masing-masing produk dapat terjadi karena pada tiap produk dari masing-masing pabrik memiliki perbedaan dalam formulasi dan proses manufaktur dari tiap produk yang dihasilkan, sehingga pada setiap produk obat memiliki profil disolusi yang berbeda-beda.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Lima macam produk tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek yang telah diuji memenuhi persyaratan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia Edisi IV dan USP 32-NF 27 yaitu dalam waktu 30 menit larut tidak kurang dari 75% dari jumlah yang tertera pada etiket.
2. Hasil faktor kemiripan (f_2) produk inovator (A) menunjukkan kemiripan profil disolusi dengan produk uji (B, C, D), sedangkan dengan produk uji (E) tidak memiliki kemiripan profil disolusi. Nilai f_2 antara produk obat generik bermerek dengan berlogo pada produk obat yang dihasilkan oleh satu pabrik menunjukkan kemiripan profil disolusi, sedangkan untuk produk dengan beda pabrik tidak menunjukkan kemiripan profil disolusi. Pada perbandingan antar produk generik, hanya produk B dengan produk D yang menunjukkan kemiripan profil disolusi.

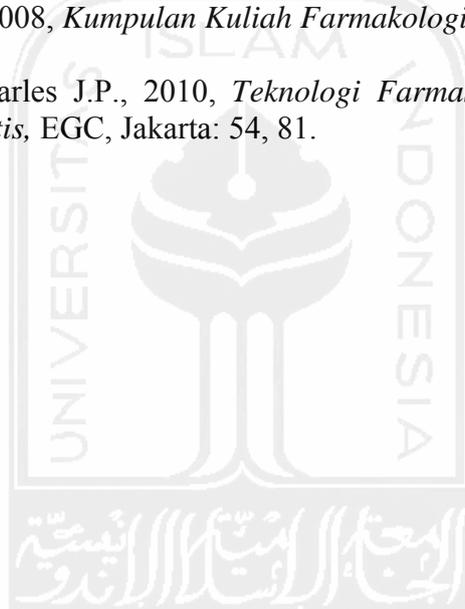
B. Saran

Untuk penelitian selanjutnya disarankan agar dilakukan validasi metode analisis dalam disolusi.

DAFTAR PUSTAKA

- (1) Harrison, 1995, *Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*, Volume 1, ECG, Jakarta: 244.
- (2) Anonim, 2007, *Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metoklopramide Hidrochlorida*, available at www.fip.org/files/fip/BPS/BCS/Stosik_2008.pdf (diakses 21 desember 2010)
- (3) Sunoko, Henna Rya, 2004, *Calculations Associated with Drug Availability and Pharmacokinetics in Strategy to Improve Drug Rationality*, Medical Faculty Diponegoro University, Semarang: 26-40.
- (4) Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, L. L., 2008. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*, Edisi Ketiga, UI Press, Jakarta: 651-653, 657-662.
- (5) Stoklosa MJ, Ansel HC., 1991, *Pharmaceutical Calculations 9th*, Lea & Febriger, London; 74-89.
- (6) Shargel, L., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Fifth Edition, Mc Graw Hill, Boston, 431-415, 425-432.
- (7) Agoes G., Sukmadjaya., Sjuib F., Yessie S., Pamudji., Sasanti T., Darijanto., Suciati., Hadi D., Dicki M., Saleh W., Rahmad M., 2008., Penelitian Stabilitas Amoksisilin-kalium, *Laporan Penelitian*, Departemen Farmasi FMIPA, ITB, Bandung.
- (8) Anonim, 2005, *Pedoman Uji Bioekivalensi*, Badan Pengawas Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta available at : www.depkes.go.id/downloads/HK.02.02MENKES_068_I_2010.pdf (diakses 20 desember 2010)
- (9) Tjay, T.H., 2002, *Obat-Obatan Penting Khasiat Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya*, Edisi Kelima, Cetakan Kedua, PT. Elex media Komputindo, Jakarta: Halaman 6, 181.
- (10) Anonim, 2000, *Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*, available at : www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf (diakses 22 desember 2010)
- (11) Shargel, L., and Kanfer, I., 2005, *Generik Drug Product Development : Solid Oral Dossage Form*, Marcel Dekker Inc, New York , 187

- (12) Allen, L.V. Jr., Popovich, N.G., and Ansel, H.C., 2005, *Ansel's Pharmaceutical Dossage Form and Drug Delivery System*, Eight Edition, Lippincot Williams and Wilkins, Philladelphia: 154-162, 238-239.
- (13) Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, UII Press, Yogyakarta: 31-37.
- (14) Anonim, 2008, *European Pharmacopeia*, Sixth Edition, Council of Europe, Strasbourg: 266-272.
- (15) Anonim, 2009, *British Pharmacopeia*, The Stasionary Office, London: A291-A302.
- (16) Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta: 560, 562, 999, 1061, 1143, 1212.
- (17) Staf Pengajar Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2008, *Kumpulan Kuliah Farmakologi*, Ed.2, EGC, Jakarta.
- (18) Siregar, Charles J.P., 2010, *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*, EGC, Jakarta: 54, 81.



Lampiran 1. Sertifikat kemurnian Metoklopramid HCl

Test.	Specification	Result.
Characters	White or almost-white, crystalline powder or crystals ; Very Soluble in water ; freely soluble in alcohol, Sparingly soluble in methylene chloride, Practically insoluble, in ether. It melts at about 183° C with decomposition.	Conforms
Identification		
Identification – A	The pH of solution is 4.5 to 6.0	5.29
Identification – B	Infra-red absorption spectrum of sample and standard are concordant.	Conforms
Identification – C	By TLC	Conforms
Identification – D	The solution gives reaction (a) of chlorides.	Conforms
Identification – E	The solution gives the reaction of Primary aromatic amines.	Conforms
Appearance Of Solution	Solution is clear and colourless	Conforms
Related Substances [By T L C]	Any Impurity visualized at 254 nm : NMT-0.5 %	< 0.5 %.
	Any Impurity not visualized at 254 nm : NMT – 0.5 %	< 0.5 %.
Heavy Metals	NMT 20 ppm	< 20 ppm
Water	Between 4.5 and 5.5 % w/w	4.96 % w/w
Sulphated Ash	NMT 0.1% w/w	0.08 % w/w
Assay	99 % -101 % of C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ ,HCl [on anhydrous basis]	99.74 % Oab
Remarks : The Sample Conforms As Per BP- Specification.		
Credit Number: 014ITSY012870 and Commercial Invoice No. MUM/2009-10/3366 Dated 16.01.2010 		
 Analyst Date of print : 20/11/10	 Manager Quality Control Date of print : 20/11/10	

CORPORATE OFFICE : 142-AB, KANDIVLI INDUSTRIAL ESTATE, KANDIVLI (WEST) MUMBAI-400 067.
PHONE : 022-5647 4747 • FAX : 022-2868 6954

Lampiran 2. Hasil uji keseragaman bobot

Replikasi	Produk Obat				
	A	B	C	D	E
I	126,7	202,6	210,8	122,8	134,9
II	126,0	199,3	204,9	121,7	137,8
III	127,2	198,9	211,0	127,0	135,2
IV	123,7	206,2	212,6	125,3	130,8
V	121,8	196,7	221,0	121,8	135,0
VI	120,3	202,7	204,6	126,9	137,8
VII	124,3	196,3	218,5	127,7	130,6
VIII	120,6	195,3	213,0	126,9	137,3
IX	129,4	195,7	215,7	128,8	136,8
X	119,1	196,0	200,4	126,0	130,0
XI	120,3	201,1	211,9	118,8	136,5
XII	124,7	193,2	214,3	122,5	133,3
XIII	124,2	196,9	212,3	123,4	136,0
XIV	118,8	199,5	214,9	126,3	128,9
XV	124,5	206,5	214,6	127,6	139,1
XVI	128,0	194,3	216,8	124,6	135,1
XVII	121,8	199,7	215,0	127,0	135,3
XVIII	125,1	201,4	212,5	123,9	139,2
XIV	125,0	204,9	213,8	122,3	139,0
XX	123,8	194,4	212,4	120,8	138,0
X \pm SD	123,76 \pm 2,98	199,08 4,02	212,55 \pm 4,76	124,60 2,74	135,33 \pm 3,14

Lampiran 3. Hasil Uji Ketebalan dan Diameter Tablet

Replikasi	Produk A		Produk B		Produk C		Produk D		Produk E	
	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D
I	2,91	7,04	3,18	8,08	3,25	8,02	2,99	7,00	2,78	7,05
II	2,92	7,03	3,13	8,05	3,24	8,02	3,01	7,00	2,76	7,06
III	2,92	7,04	3,17	8,07	3,24	8,03	2,98	6,99	2,78	7,06
X	2.92	7.04	3.16	8.07	3.24	8.02	2.99	7.00	2.77	7.06
SD	0,007	0,010	0,026	0,016	0,007	0,007	0,016	0,007	0,012	0,007

Cara perhitungan:

$$CV = \frac{SD}{X} \times 100\%;$$

$$CV = \frac{0,026}{3,16} \times 100\% = 0,82\%;$$

$$CV = \frac{0,016}{2,99} \times 100\% = 0,53\%;$$

$$CV = \frac{0,007}{2,92} \times 100\% = 0,24\%;$$

$$CV = \frac{0,007}{3,24} \times 100\% = 0,22\%;$$

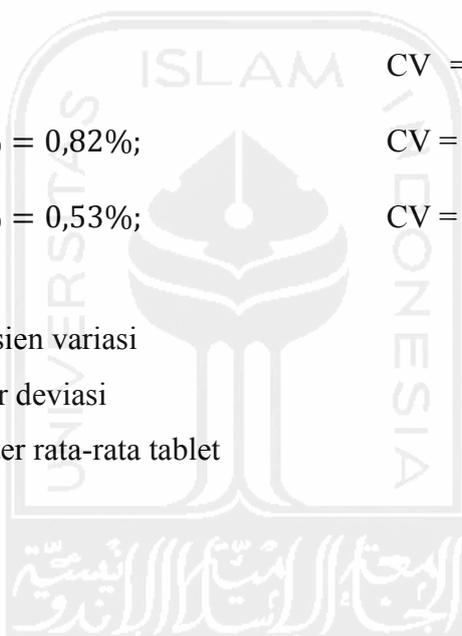
$$CV = \frac{0,012}{2,77} \times 100\% = 0,43\%;$$

dimana:

CV = Koefisien variasi

SD = standar deviasi

X = diameter rata-rata tablet



Lampiran 4. Hasil Uji Kekerasan

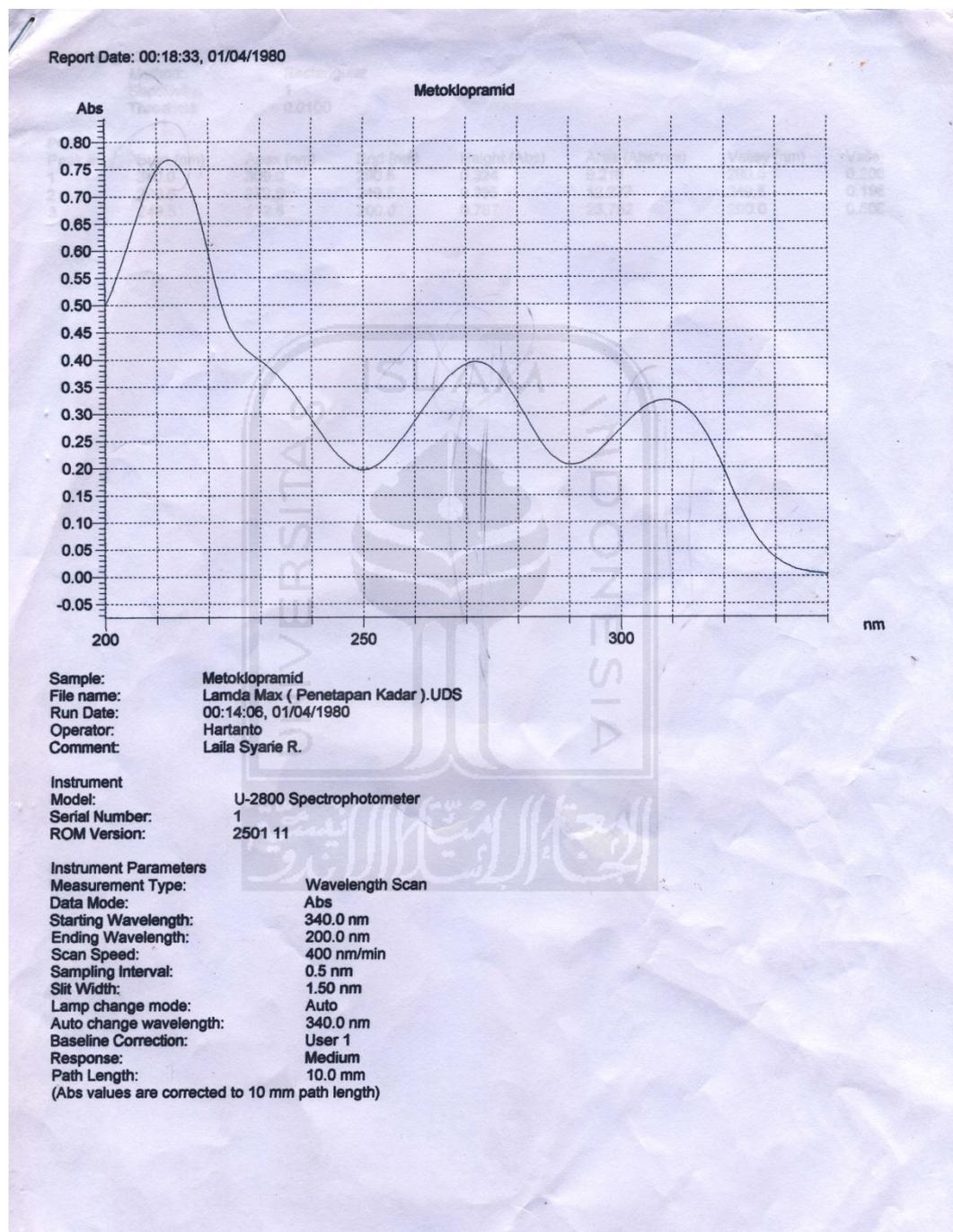
Produk Obat	Kekerasan Tablet (kg/cm ²)					
	I	II	III	IV	V	X ± SD
A	3,93	4,21	4,43	3,68	4,68	4,186 ± 0,395
B	4,36	3,89	4,39	3,50	4,46	4,12 ± 0,413
C	4,12	4,08	3,98	3,86	3,98	4,004 ± 0,101
D	4,74	4,38	4,83	4,61	4,46	4,604 ± 0,187
E	4,63	4,50	5,05	5,58	4,85	4,922 ± 0,423

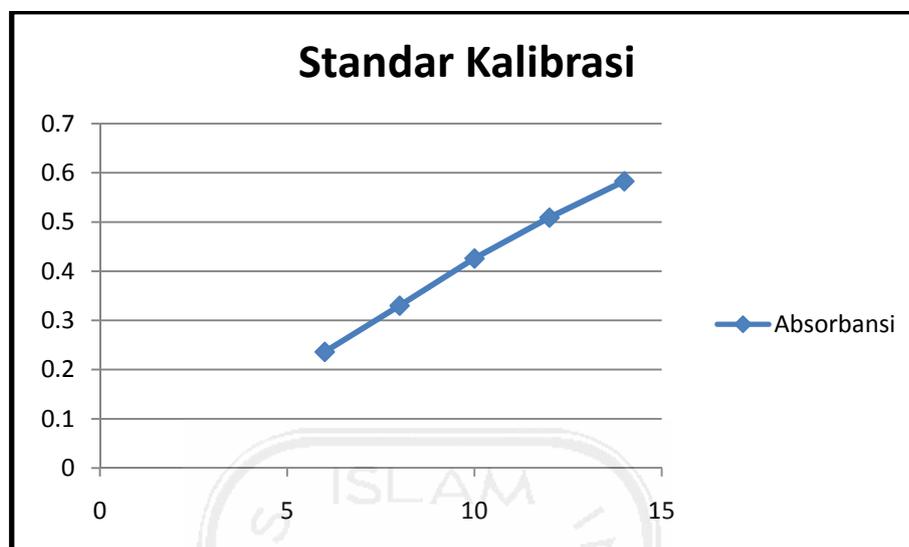
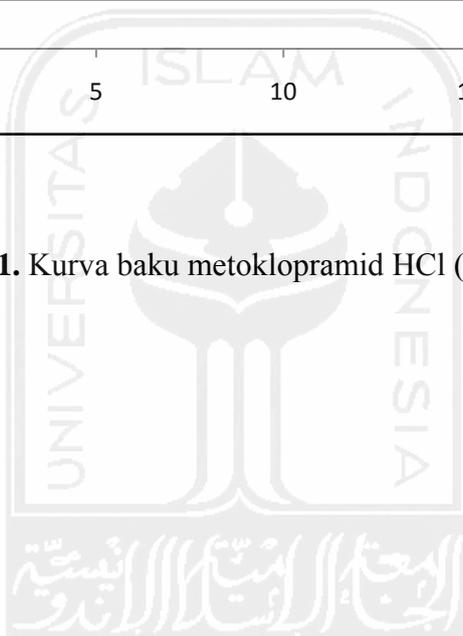


Lampiran 5. Hasil Uji Disintegrasi

Produk Obat	Waktu Hancur (menit)			
	I	II	III	$\bar{X} \pm SD$
A⁰	5,20	5,00	5,10	$5,10 \pm 0,10$
B[*]	5,05	5,15	5,12	$5,11 \pm 0,05$
C[#]	5,00	4,38	4,15	$4,51 \pm 0,44$
D[*]	6,32	6,58	6,20	$6,37 \pm 0,19$
E[*]	6,10	6,17	7,00	$6,42 \pm 0,50$



Lampiran 6. Scaning panjang gelombang maksimum (penetapan kadar)**Gambar 10.** Scaning panjang gelombang maksimum (penetapan kadar)

Lampiran 7. Kurva baku metoklopramid HCl (Penetapan Kadar)**Gambar 11.** Kurva baku metoklopramid HCl (Penetapan Kadar)

Lampiran 8. Hasil Persamaan Kurva Baku (Penetapan Kadar)

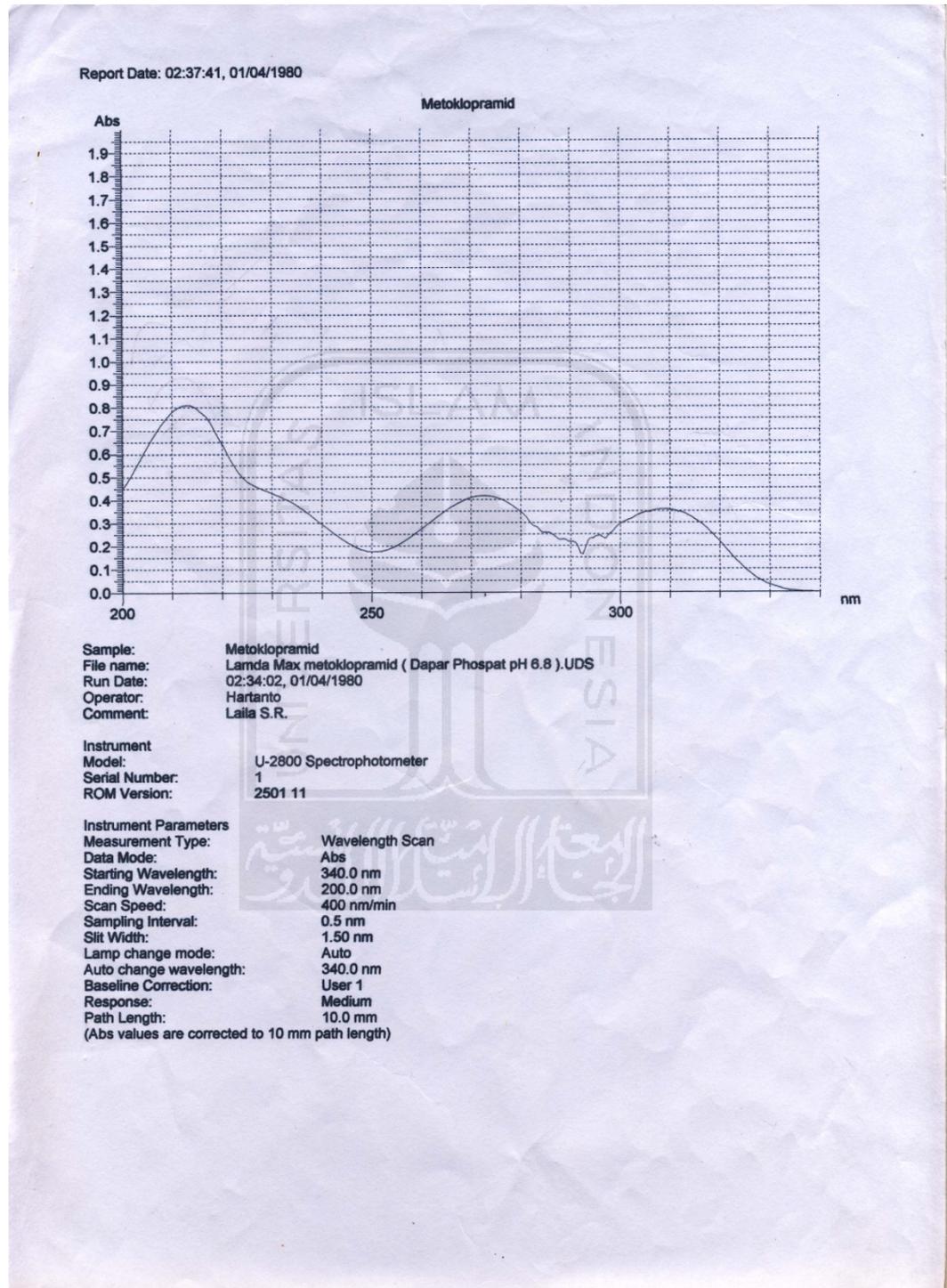
Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi
6	0,236
8	0,330
10	0,426
12	0,509
14	0,583



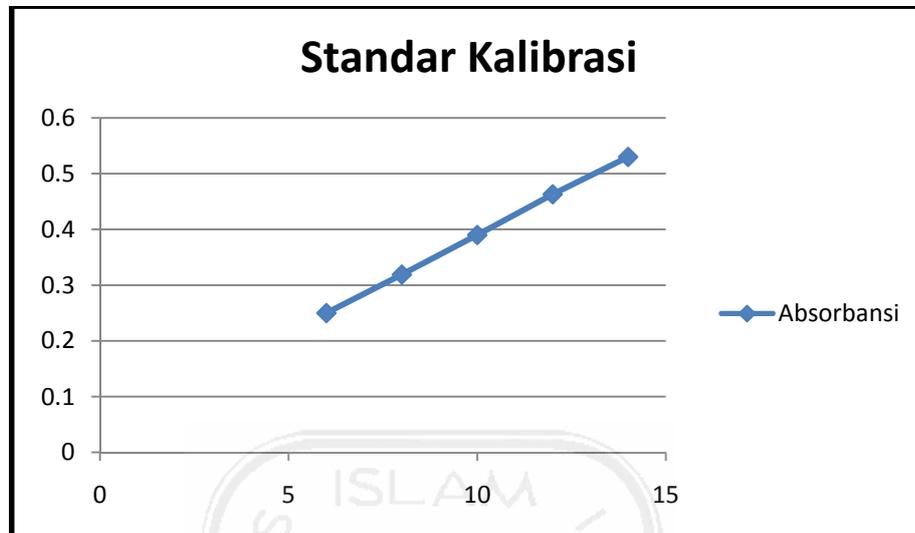
Lampiran 9. Hasil Uji Penetapan Kadar

Produk Obat	Replikasi					X ± SD
	I	II	III	IV	V	
A	0,306	0,325	0,334	0,304	0,319	0.318 ± 5,067
B	0,297	0,300	0,304	0,297	0,294	0.298 ± 2,849
C	0,303	0,310	0,309	0,303	0,290	0.303 ± 3,815
D	0,301	0,301	0,302	0,300	0,306	0.302 ± 2,583
E	0,304	0,307	0,308	0,303	0,320	0.308 ± 3,219



Lampiran 10. Scaning panjang gelombang maksimum (disolusi)**Gambar 12. Scaning panjang gelombang maksimum (disolusi)**

Lampiran 11. Kurva baku metoklopramid HCl (Disolusi)



Lampiran 12. Hasil Persamaan Kurva Baku (Disolusi)

Konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$)	Absorbansi
6	0,250
8	0,319
10	0,390
12	0,463
14	0,530



Lampiran 13. Contoh Perhitungan Kadar Metoklopramid HCl Terdisolusi

Waktu (menit)	Absorbansi	Produk A				
		mg/1000 ml	mg/900 ml	Faktor Koreksi	Kadar Setelah Koreksi	% Terdisolusi
5	0,321	7,927	7,135	0,000	7,135	68,34
10	0,423	10,921	9,829	0,040	9,869	94,53
15	0,470	12,318	11,086	0,094	11,180	107,09
20	0,473	12,401	11,161	0,156	11,317	108,40
30	0,481	12,632	11,369	0,218	11,587	110,99
45	0,469	12,288	11,059	0,281	11,340	108,62
60	0,468	12,259	11,033	0,342	11,375	108,96

Cara Perhitungan:

- a. Persamaan Kurva Baku yang diperoleh:

$$Y = 0,0339X + 0,0526$$

$$R = 0,9991$$

- b. Kadar mg/1000 ml

Mnsubstitusikan setiap absorbansi yang diperoleh kedalam persamaan kurva baku.

Pada menit ke-5

$$Y = 0,0339X + 0,0526$$

$$X = \frac{Y - 0,0526}{0,0339} = \frac{0,321 - 0,0526}{0,0339} = 7,927$$

$$\frac{0,321 - 0,0526}{0,0339} = \frac{0,321 - 0,0526}{0,0339} = 7,927$$

- c. Kadar mg/900 ml

Pada menit ke-5

$$\frac{\text{mg}}{1000\text{ml}} \times 0,9 = 7,927 \times 0,9 = 7,135$$

1000ml

Lampiran 13 (Lanjutan)

d. Faktor Koreksi

Pada menit ke-5

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

$$FK = \frac{5 \text{ ml}}{900 \text{ ml}} \times 0 + 0 = 0$$

e. Kadar Setelah Koreksi

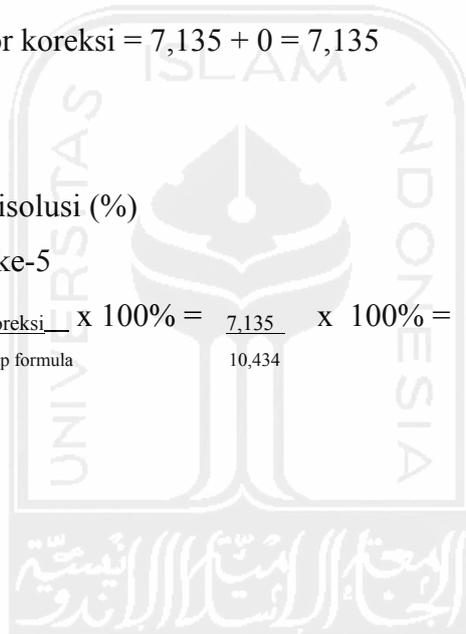
Pada menit ke-5

$$\frac{\text{mg}}{900 \text{ ml}} + \text{faktor koreksi} = 7,135 + 0 = 7,135$$

f. Persen Terdisolusi (%)

Pada menit ke-5

$$\frac{\text{Kadar setelah koreksi}}{\text{Jumlah zat aktif tiap formula}} \times 100\% = \frac{7,135}{10,434} \times 100\% = 68,34 \%$$



Lampiran 14. Contoh perhitungan Area Under Curve (AUC)

AUC 0-5 dihitung dengan rumus segitiga, sedangkan AUC lainnya dihitung dengan rumus trapesium, dimana selisih waktu sebagai tinggi dan persen terdisolusi sebagai sisi sejajar.

Waktu (menit)	Kadar % Terdisolusi	AUC (Area Under Curve)
5	68,34	$\frac{1}{2} \times 5 \times 68,34 = 170,85$
10	94,53	$\frac{1}{2} \times 5 \times (68,34+94,53) = 407,17$
15	107,09	$\frac{1}{2} \times 5 \times (94,53+107,09) = 504,05$
20	108,40	$\frac{1}{2} \times 5 \times (107,09+108,40) = 538,72$
30	110,99	$\frac{1}{2} \times 10 \times (108,40+110,99) = 1096,92$
45	108,62	$\frac{1}{2} \times 15 \times (110,99+108,62) = 1647,07$
60	108,96	$\frac{1}{2} \times 15 \times (108,62+108,96) = 1631,86$



Lampiran 15. Contoh perhitungan Dissolution Efficiency (DE)

DE dihitung dari jumlah total AUC pada waktu t dibagi dengan luas daerah persegi empat yang membatasi ordinat 100% dan absis yaitu menit-menit tertentu.

$$DE = \frac{\int_0^t}{I} \times$$

Dimana:

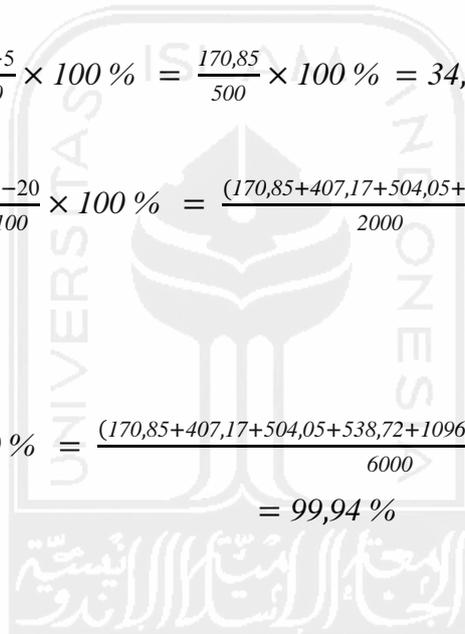
\int_0^t = luas daerah dibawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t.

I = luas persegi yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% larut pada saat t.

$$a. DE_{5\%} = \frac{0-5}{5 \cdot 100} \times 100\% = \frac{170,85}{500} \times 100\% = 34,17\%$$

$$b. DE_{20\%} = \frac{0-20}{20 \cdot 100} \times 100\% = \frac{(170,85+407,17+504,05+538,72)}{2000} \times 100\% = 81,04\%$$

$$c. DE_{60\%} = \frac{0-60}{60 \cdot 100} \times 100\% = \frac{(170,85+407,17+504,05+538,72+1096,92+1647,07+1631,86)}{6000} \times 100\% = 99,94\%$$



A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Produk A-B									
t (menit)	R	T	Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	((Rt-Tt) ² /n)+1	$\sqrt{\quad}$	G x 100		I x 50
10	94,53	106,45	-11,92	142,09	48,35	0,14	14,38	1,16	57,89
15	107,09	110,55	-3,46	11,97					
30	110,99	114,67	-3,68	13,54					
45	108,62	115,21	-6,59	43,43					
60	108,96	114,03	-5,07	25,70					
				236,73					

Lampiran 16. Contoh Perhitungan f2

Produk A-C									
t (menit)	R	T	Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	((Rt-Tt) ² /n)+1	$\sqrt{\quad}$	G x 100		I x 50
10	94,53	112,47	-17,94	321,84	91,72	0,10	10,40	1,02	50,94
15	107,09	115,31	-8,22	67,57					
30	110,99	116,18	-5,19	26,94					
45	108,62	104,28	4,34	18,84					
60	108,96	104,67	4,29	18,40					
				453,59					

Produk A-D									
t (menit)	R	T	Rt-Tt	(Rt-Tt) ²	(Rt-Tt) ² /n	$\sqrt{\quad}$	G x 100		I x 50
10	94,53	95,89	-1,36	1,85	23,68	0,21	20,55	1,31	65,64
15	107,09	98,57	8,52	72,59					
30	110,99	109,24	1,75	3,06					
45	108,62	107,91	0,71	0,50					
60	108,96	103,01	5,95	35,40					
				113,41					

Lampiran 17. Hasil Uji Statistik

Hasil uji statistik DE_{5%} tablet Metoklopramid HCl

Produk	Probabilitas	Hasil
A – B	0,351	identik
A – C	0,043	tidak identik
A – C	0,737	identik
A – C	0,109	identik
B – C	0,084	identik

Keterangan Hipotesis untuk kasus ini:

Ho: Kedua rata-rata populasi adalah identik (tidak berbeda secara nyata)

H₁: Kedua rata-rata populasi adalah tidak identik (berbeda secara nyata)

Dasar: nilai probabilitas

- Jika probabilitas > 0,05 maka Ho diterima
- Jika probabilitas < 0,05 maka Ho ditolak

Hasil uji statistik DE_{20%} tablet Metoklopramid HCl

Produk	Probabilitas	Hasil
A – B	0,725	identik
A – C	0,000	tidak identik
A – D	0,588	identik
A – E	0,000	tidak identik
B – C	0,001	tidak identik

Keterangan Hipotesis untuk kasus ini:

Ho: Kedua rata-rata populasi adalah identik (tidak berbeda secara nyata)

H₁: Kedua rata-rata populasi adalah tidak identik (berbeda secara nyata)

Dasar: nilai probabilitas

- Jika probabilitas > 0,05 maka Ho diterima
- Jika probabilitas < 0,05 maka Ho ditolak

Hasil uji statistik DE_{60%} tablet Metoklopramid HCl

Produk	Probabilitas	Hasil
A – B	0,048	tidak identik
A – C	0,004	tidak identik
A – D	0,053	identik
A – E	0,000	tidak identik
B – C	0,420	identik

Keterangan Hipotesis untuk kasus ini:

Ho: Kedua rata-rata populasi adalah identik (tidak berbeda secara nyata)

H₁: Kedua rata-rata populasi adalah tidak identik (berbeda secara nyata)

Dasar: nilai probabilitas

- Jika probabilitas > 0,05 maka Ho diterima
- Jika probabilitas < 0,05 maka Ho ditolak

Lampiran 18. Hasil analisis statistik dengan uji T

1. Hasil Uji T Produk A dan B (DE 5%)

Produk A & B 5%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	34.1700	6	8.77737	3.58335
Produk_B	41.0400	6	9.63523	3.93357

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_B	6	-.582	.225

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Produk_A - Produk_B	-6.87000	16.38091	6.68748	-24.06071	10.32071	-1.027	5	.351

2. Hasil Uji T Produk A dan C (DE 5%)

Produk A & C 5%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	34.1700	6	8.77737	3.58335
Produk_C	48.7650	6	6.80019	2.77617

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_C	6	-.446	.375

Lampiran 18 (Lanjutan)

Paired Samples Test

	Paired Differences	t	df	Sig. (2-
--	--------------------	---	----	----------

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
				Pair 1 Produk_A - Produk_C	-14.59500			

3. Hasil Uji T Produk A dan D (DE 5%)

Produk A & D 5%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	34.1700	6	8.77737	3.58335
Produk_D	35.8717	6	7.48529	3.05586

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_D	6	-.040	.941

Paired Samples Test

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
				Pair 1 Produk_A - Produk_D	-1.70167			

4. Hasil Uji T Produk A dan E (DE 5%)

Produk A & E 5%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	34.1700	6	8.77737	3.58335
Produk_E	23.6267	6	6.33356	2.58566

Lampiran 18 (Lanjutan)

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.

Lampiran 18 (Lanjutan)

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_E	6	-.526	.284

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Produk_A - Produk_E	10.54333	13.25246	5.41029	-3.36427	24.45094	1.949	5	.109

5. Hasil Uji T Produk B dan C (DE 5%)

Produk B & C 5%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_B	41.0400	6	9.63523	3.93357
Produk_C	48.7650	6	6.80019	2.77617

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_B & Produk_C	6	.473	.344

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Produk_B - Produk_C	-7.72500	8.78208	3.58527	-16.94122	1.49122	-2.155	5	.084

Lampiran 18 (Lanjutan)

1. Hasil Uji T Produk A dan B (DE 20%)

Produk A & B 20%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	20.2587	24	7.66863	1.56535
Produk_B	19.9342	24	8.05799	1.64483

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_B	24	.840	.000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Produk_A - Produk_B	.32458	4.46217	.91084	-1.55963	2.20879	.356	23	.725

2. Hasil Uji T Produk A dan C (DE 20%)

Produk A & C 20%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	20.2587	24	7.66863	1.56535
Produk_C	23.9587	24	7.14554	1.45858

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_C	24	.918	.000

Lampiran 18 (Lanjutan)

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Produk_A - Produk_C	-3.70000	3.03810	.62015	-4.98288	-2.41712	-5.966	23	.000

3. Hasil Uji T Produk A dan D (DE 20%)

Produk A & D 20%

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Produk_A	20.2587	24	7.66863	1.56535
	Produk_D	19.9221	24	6.97264	1.42328

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Produk_A & Produk_D	24	.920	.000

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Produk_A - Produk_D	.33667	3.00033	.61244	-.93026	1.60360	.550	23	.588

4. Hasil Uji T Produk A dan E (DE 20%)

Produk A & E 20%

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Produk_A	20.2587	24	7.66863	1.56535
	Produk_E	17.0317	24	7.61487	1.55438

Lampiran 18 (Lanjutan)

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Produk A & Produk E	24	.880	.000

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Produk_A - Produk E	3.22708	3.75061	.76559	1.64334	4.81083	4.215	23	.000

5. Hasil Uji T Produk B dan C (DE 20%)

Produk B & C 20%

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Produk_B	19.9342	24	8.05799	1.64483
	Produk_C	23.9587	24	7.14554	1.45858

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Produk B & Produk C	24	.796	.000

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Produk_B - Produk_C	-4.02458	4.93646	1.00765	-6.10907	-1.94010	-3.994	23	.001

Lampiran 18 (Lanjutan)

1. Hasil Uji T Produk A dan B (DE 60%)

Produk A & B 60%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	14.2776	42	9.44334	1.45714
Produk_B	14.7140	42	10.11036	1.56006

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_B	42	.992	.000

Paired Samples Test

	Paired Differences						t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference					
				Lower	Upper				
Pair 1 Produk_A - Produk_B	-.43643	1.38701	.21402	-.86865	-.00421	-2.039	41	.048	

2. Hasil Uji T Produk A dan C (DE 60%)

Produk A & C 60%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	14.2776	42	9.44334	1.45714
Produk_C	14.9967	42	8.79679	1.35737

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_C	42	.988	.000

Lampiran 18 (Lanjutan)

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Produk_A - Produk_C	-.71905	1.53507	.23687	-1.19741	-.24069	-3.036	41	.004

3. Hasil Uji Produk A dan D (DE 60%)

Produk A & D 60%

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Produk_A	14.2776	42	9.44334	1.45714
	Produk_D	13.9912	42	9.20899	1.42098

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	Produk_A & Produk_D	42	.995	.000

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Produk_A - Produk_D	.28643	.93093	.14365	-.00367	.57653	1.994	41	.053

Lampiran 18 (Lanjutan)

4. Hasil Uji T Produk A dan E (DE 60%)

Produk A & E 60%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_A	14.2776	42	9.44334	1.45714
Produk_E	12.5171	42	8.51519	1.31392

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_A & Produk_E	42	.989	.000

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Produk_A - Produk_E	1.76048	1.61716	.24953	1.25653	2.26442	7.055	41	.000

5. Hasil Uji T Produk B dan C (DE 60%)

Produk B & C 60%

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Produk_B	14.7140	42	10.11036	1.56006
Produk_C	14.9967	42	8.79679	1.35737

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 Produk_B & Produk_C	42	.981	.000

Lampiran 18 (Lanjutan)

5Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 Produk_B - Produk C	-.28262	2.24700	.34672	-.98283	.41759	-.815	41	.420



Lampiran 19. Hipotesis dan pengambilan keputusan

a) Hipotesis

Hipotesis untuk kasus ini:

H_0 : Kedua rata-rata populasi adalah identik (tidak berbeda secara nyata)

H_1 : Kedua rata-rata populasi adalah tidak identik (berbeda secara nyata)

b) Pengambilan Keputusan

Dasar: nilai probabilitas

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

