

**UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET RANITIDIN
HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK**

SKRIPSI



Oleh:

RATIH DWI LESTARI

07 613 040

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA & ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
JUNI 2011**

PERNYATAAN

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

Yogyakarta, Juni 2011

Penulis,

Ratih Dwi Lestari



Kupersembahkan karya ini untuk:

Kedua orang tuaku tercinta Ibu Kasmi dan bapak Tugiman yang telah membesarkanku dengan limpahan kasih sayang, doa, dan perhatian tanpa henti.

Kakak adikku tersayang Arif Setawan dan Taufik Ervan Saputra yang telah memberikan perhatian, dukungan, doa, dan semangat.

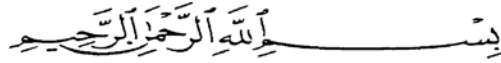
Seluruh keluarga besarku yang telah memberikan bantuan hingga aku dapat menyelesaikan pendidikan hingga bangku kuliah.

Muhammad Dede Aryadhi yang selalu siap membantu dan selalu ada disaat senang maupun sedih

Teman-teman Farmasi angkatan 2007 dan angkatan lainnya yang selalu memberiku semangat, bantuan, dan dukungan

Almamaterku tercinta,.....Universitas Islam Indonesia

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah *robbil 'alamin*, rasa syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET RANITIDIN HIDROKLORIDA BERLOGO DAN BERMEREK”**. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Semua yang telah dilakukan selama proses pengerjaan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan, dan kritikan yang memotivasi penulis untuk terus semangat dan maju. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih dan memberikan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak T.N Saifullah, S.Si, M.Si, Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Okti Ratna Mafruhah, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing pendamping yang telah memberikan pengarahan, bimbingan serta saran sejak penelitian sampai penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Drs. Mufrod, Msc, Apt. dan bapak Muhammad Hatta Prabowo, Msi, Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan masukan hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. Bapak H. Yandi Syukri, M.Si, Apt selaku dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia atas fasilitas dan kemudahan yang diberikan selama menempuh studi.
4. Seluruh Dosen Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan banyak ilmu kepada penulis.
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 jalannya penelitian.

7. Seluruh Staf Tata Usaha, Pengajaran, Perpustakaan, Unit Laboratorium Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Program Studi Farmasi Universitas Islam Indonesia, yang telah membantu kelancaran administrasi dalam proses pengerjaan skripsi ini.
8. Devia Permatasari selaku rekan penelitian yang telah memberikan kontribusi penyelesaian skripsi ini.
9. Muhammad Dede Aryadhi yang telah memberikan semangat dan kontribusi hingga terselesainya skripsi ini.
10. Semua pihak yang telah membantu penulisan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa didalam penyusunan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat diharapkan demi kemajuan dan kesempurnaan penulisan dimasa yang akan datang. Akhir kata penulis mohon maaf dengan segala ketulusan hati seandainya penulisan skripsi ini terdapat kekhilafan. Semoga segala bantuan dan kebaikan yang telah diperoleh penulis akan mendapatkan pahala dan ridho dari Allah SWT. Amin.

Penulis berharap semoga skripsi ini ada manfaatnya untuk masyarakat banyak pada umumnya dan perkembangan ilmu pengetahuan kefarmasian pada khususnya.

Penyusun

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR INDEKS	xiii
INTISARI	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II. STUDI PUSTAKA	4
A. Tinjauan Pustaka	4
1. Obat generik	4
2. Uji disolusi in vitro	5
3. Uji disolusi terbanding	9
4. Parameter uji disolusi	11
5. Monografi tablet ranitidin hidroklorida	12
6. Persyaratan mutu tablet	13
7. Validasi metode analisis	16
B. Landasan Teori	17
C. Hipotesis	18

BAB III. METODE PENELITIAN	19
A. Bahan dan Alat	19
B. Cara Penelitian	20
1. Skema alur penelitian	20
2. Pemilihan sampel	21
3. Pemeriksaan sifat fisik tablet	21
4. Penetapan kadar zat aktif	22
5. Uji disolusi	23
C. Analisis Hasil	24
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	25
A. Sifat Fisik tablet	25
B. Penetapan Kadar Ranitidin hiroklorida dalam Tablet	27
1. Panjang gelombang serapan maksimum	27
2. Kurva baku penetapan kadar	28
3. Kadar ranitidin hidroklorida dalam tablet	29
C. Disolusi	30
1. Panjang gelombang serapan maksimum	30
2. Kurva baku uji disolusi	31
3. Hasil uji disolusi	31
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	38
A. Kesimpulan	38
B. Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	41

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Ilustrasi skema disolusi dari bentuk sediaan padat	6
Gambar 2. Struktur kimia ranitidin hidroklorida	13
Gambar 3. Skema alur penelitian	20
Gambar 4. Grafik panjang gelombang maksimum penetapan kadar	28
Gambar 5. Kurva baku penetapan kadar	29
Gambar 6. Grafik panjang gelombang maksimum uji disolusi	30
Gambar 7. Kurva baku uji disolusi	31
Gambar 8. Profil disolusi	33
Gambar 9. Histogram DE	34
Gambar 10. Timbangan analitik	66
Gambar 11. Mikrometer	66
Gambar 12. <i>Hardness Tester</i>	66
Gambar 13. <i>Disintegran Tester</i>	66
Gambar 14. Alat uji disolusi	66
Gambar 15. Spektrofotometer UV	66

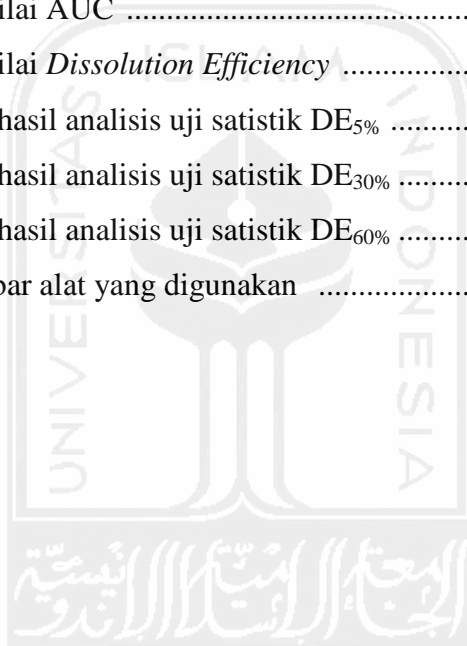
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Tipe alat disolusi	8
Tabel 2. Kriteria penerimaan uji disolusi	11
Tabel 3. Persyaratan uji keseragaman bobot	14
Tabel 4. Uji sifat fisik tablet	25
Tabel 5. Penetapan kadar	29
Tabel 6. Uji statistik nilai DE	36
Tabel 7. <i>Similarity factor</i> produk uji dengan produk innovator	36
Tabel 8. <i>Similarity factor</i> produk generik berlogo dan bermerek	37
Tabel 7. <i>Similarity factor</i> produk generik berlogo dan bermerek dari pabrik yang sama	37



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil panjang gelombang maksimum penetapan kadar	41
Lampiran 2. Hasil panjang gelombang maksimum uji disolusi	42
Lampiran 3. Kurva baku penetapan kadar	43
Lampiran 4. Kurva baku uji disolusi	44
Lampiran 5. Data uji sifat fisik tablet	45
Lampiran 6. Data uji penetapan kadar	47
Lampiran 7. Data uji disolusi	48
Lampiran 8. Data nilai AUC	53
Lampiran 9. Data nilai <i>Dissolution Efficiency</i>	54
Lampiran 10. Data hasil analisis uji statistik DE _{5%}	56
Lampiran 11. Data hasil analisis uji statistik DE _{30%}	59
Lampiran 12. Data hasil analisis uji statistik DE _{60%}	62
Lampiran 13. Gambar alat yang digunakan	65



DAFTAR INDEKS

- AUC = *Area Under Curve*
BCS = *Biopharmaceutics Classification System*
DE = *Dissolution Efficiency*
 f_2 = Faktor kemiripan (*Similarity Factor*)
C = Konsentrasi puncak plasma area
CV = *Coefficiency of Variation*

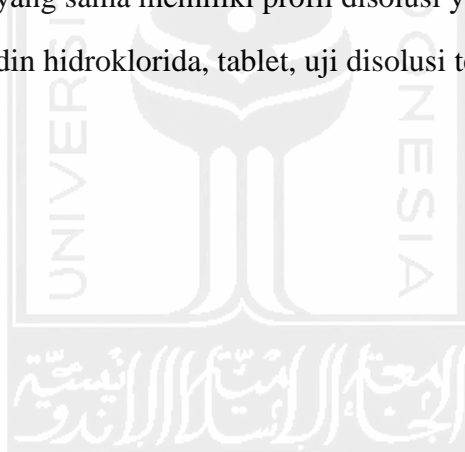


UJI DISOLUSI TERBANDING TABLET RANITIDIN HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

INTISARI

Ranitidin hidroklorida memiliki kelarutan dalam air tinggi tetapi memiliki permeabilitas pada dinding usus rendah (BCS kelas III) sehingga memerlukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemiripan profil disolusi antara tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek. Penelitian ini menggunakan 1 produk inovator (A), 1 produk generik bermerek (B), dan 3 macam produk generik berlogo (C, D, E). Uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung/*paddle*), kecepatan putar 50 rpm dalam medium disolusi larutan HCl 0,1 N sebanyak 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Penetapan kadar terdisolusi menggunakan alat spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 313,4 nm. Hasil yang diperoleh tablet uji memiliki profil disolusi yang berbeda-beda, dari seluruh produk uji hanya 1 produk generik berlogo yang identik dengan produk inovator dan dari 2 produk generik berlogo yang berasal dari pabrik yang berbeda keduanya tidak identik dengan produk generik bermerek, namun antara produk generik berlogo dan bermerek yang berasal dari pabrik yang sama memiliki profil disolusi yang identik.

Kata kunci : ranitidin hidroklorida, tablet, uji disolusi terbanding, BCS 3

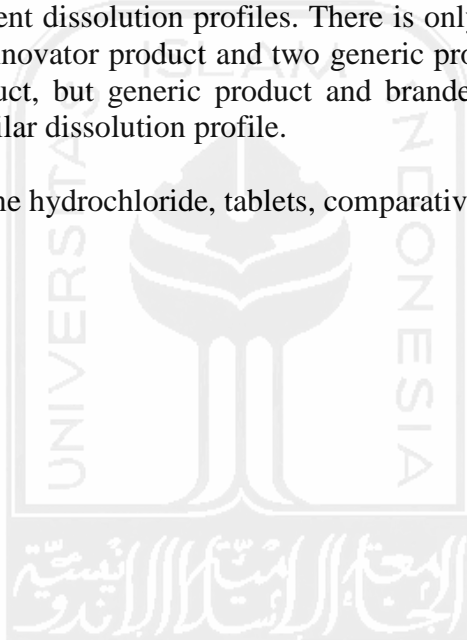


COMPARATIVE DISSOLUTION TEST OF RANITIDINE HYDROCHLORIDE TABLET FROM GENERIC PRODUCTS AND BRANDED PRODUCTS

ABSTRACT

Ranitidine Hydrochloride has properties of high solubility in water, but it low permeability (BCS III) so that in an important to exercise equivalence in vitro test (comparative dissolution test). This study aimed to know similar quality dissolution profile of generic products ranitidine hydrochloride and branded products. This study used 1 innovator product (A), 1 branded generic tablet (B) and 3 kinds of generic products (C, D, E). Dissolution test is conducted using apparatus type 2 or paddle method, the speed of rotation 50 rpm, in 900 ml 0,1 N HCl medium at temperature $37 \pm 0,5^{\circ}$ C. Determination content of drug dissolution is using UV spectrophotometer at weavelength 313,4 nm. The result show that the products had different dissolution profiles. There is only one generic product that equivalence with innovator product and two generic products are not equivalence with branded product, but generic product and branded product from the same production had similar dissolution profile.

Keyword : ranitidine hydrochloride, tablets, comparative dissolution test, BCS 3.



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Disolusi adalah suatu proses dimana kandungan aktif dari obat, terlarut dalam suatu pelarut. Disolusi suatu tablet adalah jumlah atau persen zat aktif dari suatu sediaan padat yang larut pada suatu waktu tertentu dalam kondisi baku misalnya pada suhu, kecepatan pengadukan dan komposisi media tertentu. Bioavailabilitas menyatakan kecepatan dan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik. Menurut definisi yang sederhana, dua produk obat yang mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen apabila jumlah dan kecepatan obat aktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan⁽¹⁾.

Ranitidin hidroklorida merupakan obat golongan antagonis reseptor histamin tipe 2 yang menghambat produksi asam lambung sehingga biasa digunakan pada terapi *peptic ulcer* dan *gastroesophageal reflux*. Ranitidin hidroklorida memiliki kelarutan dalam air tinggi tetapi memiliki permeabilitas pada dinding usus rendah sehingga tergolong dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas III⁽²⁾. Pada kelas ini perlu dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat⁽³⁾. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika kimia yang penting sebagai parameter dalam pengembangan mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan melarut zat aktif dari sediaan. Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berhubungan dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh⁽⁴⁾.

Di pasaran ranitidin hidroklorida tersedia dalam bentuk sediaan tablet generik berlogo dan bermerek. Obat generik berlogo adalah obat yang menggunakan nama yang sama dengan nama zat berkhasiat yang dikandung dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksi pada kemasan obat, sedangkan obat generik bermerek adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama pemilik produsen yang bersangkutan⁽⁵⁾.

Berbagai pabrik farmasi memproduksi tablet ranitidin hidroklorida dalam bentuk produk generik berlogo maupun bermerek, bahkan dalam satu pabrik dapat mengeluarkan produk generik berlogo dan bermereknya. Harga obat generik berlogo relatif lebih murah dibandingkan dengan harga obat generik bermerek sehingga muncul anggapan bahwa kualitas obat generik berlogo lebih rendah dari pada obat generik bermerek.

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

Uji disolusi terbanding dapat digunakan untuk memastikan kualitas dan sifat-sifat produk obat dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran⁽³⁾. Badan Pengawas Obat dan Makanan memberikan ketentuan untuk uji disolusi terbanding yaitu dengan melihat nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk uji dengan produk pembanding (*innovator*).

Berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian uji disolusi terbanding tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya kemiripan profil disolusi berbagai tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek yang beredar di pasaran. Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait mutu sediaan tablet ranitidin hidroklorida berlogo dan bermerek.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan permasalahan :

1. Apakah ada kemiripan profil disolusi antara tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek dengan produk *innovator*?
2. Apakah ada kemiripan profil disolusi antara tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dengan tablet ranitidin hidroklorida generik bermerek?
3. Apakah ada kemiripan profil disolusi antara tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek yang berasal dari pabrik yang sama?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui ada tidaknya kemiripan profil disolusi antara tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek dengan produk inovator?
2. Mengetahui ada tidaknya kemiripan profil disolusi antara tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dengan tablet ranitidin hidroklorida generik bermerek?
3. Mengetahui ada tidaknya kemiripan profil disolusi antara tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek yang berasal dari pabrik yang sama?

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat :

1. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai mutu obat generik berlogo dan bermerek yang beredar di pasaran berdasarkan profil disolusinya.
2. Memberikan manfaat bagi pengembangan formula baru pada industri-industri farmasi di Indonesia agar menghasilkan produk obat yang mempunyai kualitas baik.

BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Obat Generik

Obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Non Property Names (INN)* yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat yang dikandungnya. Obat generik di pasaran ada dua jenis yaitu obat generik berlogo dan generik bermerek. Obat generik berlogo adalah obat yang menggunakan nama zat berkhasiatnya dan mencantumkan logo perusahaan farmasi yang memproduksi pada kemasan obat, sedangkan obat generik bermerek adalah obat generik dengan nama dagang yang menggunakan nama pemilik produsen yang bersangkutan⁽³⁾.

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 memiliki efek terapeutik yang sama dengan produk patennya⁽⁵⁾.

Produk obat uji dalam uji disolusi terbanding merupakan produk obat yang diuji profil disolusinya serta dibandingkan dengan produk pembanding yang kemudian akan dilihat kemiripan profil disolusinya. Produk uji yang digunakan adalah obat generik berlogo dan produk generik bermerek yang beredar dipasaran, sedangkan sebagai obat pembanding adalah obat inovator⁽³⁾.

Produk obat inovator merupakan produk obat yang mengandung bahan aktif yang pertama kali ditemukan dan dikembangkan oleh pabrik yang memproduksinya sebagai obat setelah mengalami serangkaian pengujian, termasuk pengujian bioavailabilitas. Produk obat inovator yang tidak dipasarkan di Indonesia atau tidak lagi dikenali karena sudah terlalu lama beredar di pasaran,

maka dapat digunakan produk obat *innovator* 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⁽³⁾.

2. Disolusi *in vitro*

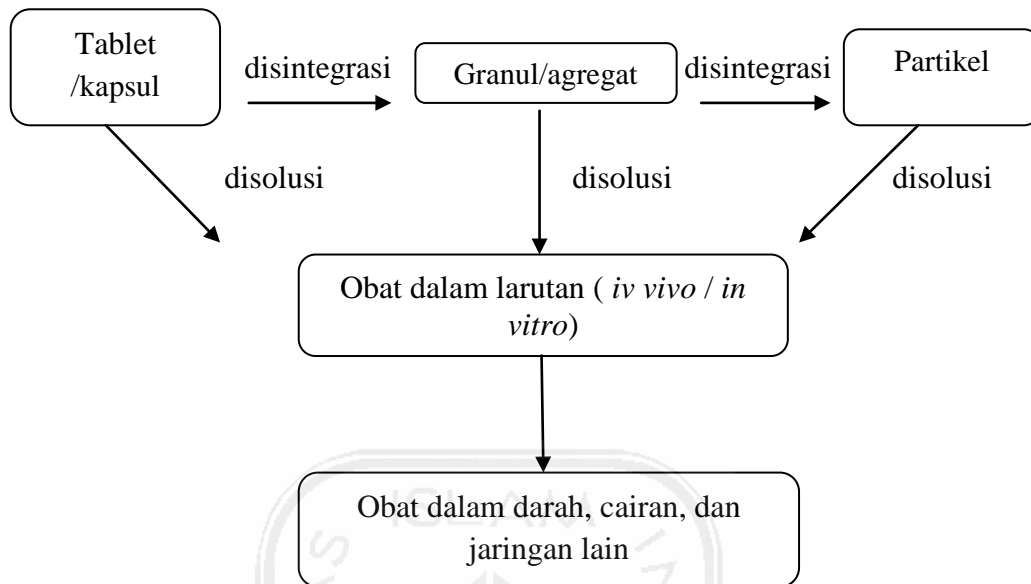
Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Disolusi merupakan uji *in vitro* yang mengukur kecepatan dan jumlah pelepasan obat dari suatu produk obat, biasanya dalam medium *aqueous* dibawah kondisi khusus. Definisi disolusi secara sederhana adalah proses zat padat melarut. Proses ini dikendalikan oleh aktivitas antara zat padat dan pelarut⁽⁶⁾. Tujuan dari uji disolusi *in vitro* yaitu untuk memprediksi korelasi bioavailabilitas *in vivo* dari produk obat. Uji disolusi penting untuk :

- a. Petunjuk untuk pengembangan formulasi dan produk obat
- b. Kontrol kualitas selama proses produksi
- c. Memastikan kualitas bioekivalen *in vitro* antar bet
- d. Regulasi pemasaran produk obat⁽⁷⁾.

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 ke dalam sediaan, proses pengembangan, proses disintegrasi dan deagregasi sediaan, merupakan sebagian dari faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi obat dari sediaan⁽⁸⁾.

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. Kecepatan obat yang kelarutannya kecil akan dibatasi, karena kecepatan disolusi dari obat tidak larut atau disintegrasi sediaan relatif pengaruhnya kecil terhadap disolusi zat aktif. Kasus antara akan ditemukan apabila kecepatan absorpsi tidak jelas ditentukan oleh salah satu dari

kedua tahap, atau akan dipengaruhi oleh kedua tahap, dalam hal ini tidak satupun dari kedua tahap merupakan pembatas kecepatan⁽⁸⁾.



Gambar 1. Ilustrasi skema proses disolusi dari bentuk sediaan padat (8).

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⁽⁸⁾.

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

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

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⁽⁵⁾.

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

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

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⁽⁵⁾.

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⁽⁸⁾.
- b. Formulasi produk obat : bahan tambahan seperti pelicin, agen pensuspensi.
- c. Proses pembuatan 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⁽⁸⁾.
- d. Metode disolusi

Kondisi pengujian akan mempengaruhi laju disolusi obat secara *in vitro*. Kondisi ini meliputi pengaruh agitasi, ukuran dan bentuk wadah, temperatur, media disolusi, pH dan kondisi sink yang harus dipertahankan⁽⁶⁾.

USP memberi beberapa metode resmi untuk melaksanakan uji pelarutan tablet dan kapsul. Pemilihan suatu metode tertentu untuk suatu obat biasanya ditentukan dalam monografi untuk suatu produk tertentu. Tabel I dibawah ini menunjukkan tipe alat disolusi dan tipe produk obat yang biasa menggunakan alat tersebut.

Tabel I. Tipe alat disolusi (10)

Tipe alat	Nama	Produk obat
Tipe 1	Basket/keranjang	Tablet
Tipe 2	<i>Paddle/dayung</i>	Tablet, kapsul, produk obat modifikasi, suspensi
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

Pemilihan media disolusi tergantung dari sifat fisikokimia bahan obat. Media pelarutan hendaknya tidak jenuh dengan obat. Untuk suasana seperti itu biasanya digunakan volum media yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna⁽⁵⁾.

Suatu kondisi uji disolusi hendaknya dilakukan pada kondisi sink. Untuk mensimulasi 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⁽⁸⁾.

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 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⁽⁸⁾.

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, sebaliknya obat yang asam cenderung lebih larut pada usus yang bersifat basa. Pengetahuan terkait profil pH-kelarutan obat beserta kondisi tempat absorpsinya, maka akan dapat diperkirakan suatu kondisi disolusi yang diinginkan dari suatu obat. Penambahan *buffer* pada suatu sediaan untuk memodifikasi pelarutan obat lepas lambat, obat lepas cepat ataupun yang pelepasannya dikendalikan⁽⁶⁾.

Suhu media pelarutan juga harus dikendalikan dan variasi suhu harus dihindarkan, sebab suhu berpengaruh terhadap kelarutan zat aktif. Sebagian besar uji pelarutan dilakukan pada 37⁰ C yang menggambarkan suhu tubuh normal⁽⁵⁾.

Prosedur disolusi menurut *British Pharmacopeia* yaitu medium disolusi dimasukkan dalam bejana disolusi. Alat dinyalakan hingga suhu medium mencapai 37± 0,5°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⁽⁹⁾.

3. 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 pembanding⁽⁵⁾. Uji disolusi terbanding juga dapat dilakukan sebagai uji pengganti uji *in vivo* pada obat-obat tertentu yang memenuhi persyaratan, dimana uji ini sering disebut sebagai uji *biowaiver*⁽³⁾.

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

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⁽⁵⁾.

Untuk memudahkan mengambil keputusan tersebut, suatu pedoman telah dikembangkan oleh *US Food and Drug Administration (FDA)*, dimana setiap produk harus memenuhi uji secara *in vivo* dan *in vitro* untuk produk-produk tertentu untuk memastikan produk tersebut bioekivalen dan siap diedarkan⁽⁵⁾.

Dua produk disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai ekivalensi farmasetik atau merupakan alternatif farmasetik 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 *bioinekuivalen*⁽⁵⁾.

Kriteria produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutic Classification System = BCS*) dari zat aktif serta karakteristik disolusi, dan profil disolusi dari produk obat. Berlaku untuk produk obat oral lepas cepat adalah :

- a. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (BCS kelas 1), serta produk obat memiliki disolusi yang sangat cepat, atau produk obat memiliki disolusi yang cepat dan profil disolusinya mirip dengan produk pembandingan.
- b. Zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang tinggi tetapi permeabilitas dalam usus yang rendah (BCS kelas 3), serta produk obat memiliki disolusi yang sangat cepat dan produk obat yang tidak mengandung zat inaktif yang diketahui mengubah motilitas dan atau permeabilitas saluran cerna.
- c. Zat aktif memiliki permeabilitas dalam usus yang tinggi tetapi kelarutan dalam air yang rendah (kelarutan dalam air tinggi hanya pada pH 6,8, BCS kelas 2 asam lemah), serta produk obat memiliki disolusi cepat pada pH 6,8 dan produk obat memiliki profil disolusi yang mirip dengan produk pembandingan (juga berlaku jika disolusi < 10% pada salah satu pH)⁽³⁾.

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 adalah 10, 15, 30, 45 dan 60 menit⁽³⁾.

4. Parameter Uji Disolusi

a. Nilai Q (Jumlah obat yang terdisolusi dalam suatu waktu tertentu)

Jumlah obat yang terdisolusi dalam suatu waktu tertentu (Q) dinyatakan sebagai persentase jumlah yang tertera pada etiket. Nilai Q untuk tablet ranitidine hidroklorida yaitu Q 45 (dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera pada etiket). Nilai Q biasanya telah ditetapkan sesuai jenis obat dan prosedur disolusi ada tiga tahap uji yaitu S₁, S₂, dan S₃, bila uji disolusi tidak memenuhi kriteria untuk tahap S₁, maka dilanjutkan tahap S₂, dan bila belum memenuhi juga maka dilanjutkan dengan tahap S₃⁽¹⁰⁾.

Table II. Kriteria penerimaan uji disolusi (11).

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%.

b. *Dissolution Efficiency*

Dissolution Efficiency didefinisikan sebagai suatu area dibawah kurva disolusi sampai pada waktu tertentu. *Dissolution Efficiency* ini ditunjukkan dalam bentuk persentase. *Dissolution Efficiency* dari tablet drumuskan dengan rumus berikut:

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

Keterangan :

$\int_0^t y dt$ = 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.

Dissolution Efficiency dapat diasumsikan rentang nilai berdasarkan interval waktu tertentu. Dengan adanya DE 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⁽⁶⁾.

c. Nilai faktor kemiripan (f_2)

Profil disolusi dapat diketahui nilai kemiripannya dengan dengan persamaan berikut :

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} |R_t - T_t|^2}{n}} \right] \dots\dots\dots(vi)$$

Keterangan :

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

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

Analisis hasil :

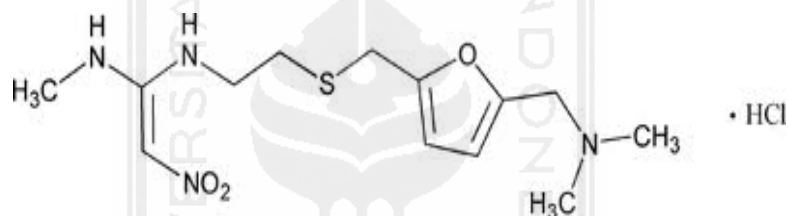
- 1.) Nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi ke-2 kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk.
- 2.) Produk *copy* dan produk pembanding memiliki disolusi yang sangat cepat (> 85% melarut dalam waktu ≤ 15 menit dalam ke-3 media dengan metode uji yang dianjurkan), perbandingan profil disolusi tidak diperlukan⁽³⁾.

5. Tablet Ranitidin hidroklorida

Tablet ranitidin hidroklorida di pasaran terdapat dalam sediaan generik berlogo dan bermerek. Dosis yang ada di pasaran adalah 150 mg dan 300 mg, namun untuk produk generik berlogo dosis yang tersedia adalah 150 mg. Tablet ranitidin hidroklorida tersedia dalam bentuk salut selaput. Ranitidin hidroklorida

memiliki 28 nama dagang yang diproduksi oleh berbagai pabrik farmasi dengan harga yang bervariasi⁽¹²⁾. Tablet ranitidin hidroklorida biasanya digunakan pada terapi *peptic ulcer* dan *gastroesophageal reflux*⁽¹³⁾.

Ranitidin hidroklorida murni berbentuk serbuk kristal berwarna putih kekuningan, praktis tidak berbau. Ranitidin hidroklorida peka terhadap cahaya dan kelembapan, melebur pada suhu $\pm 140^{\circ}$, disertai peruraian. Ranitidin hidroklorida sangat larut dalam air, 1 gram ranitidin hidroklorida dapat larut dalam 1,5 mL air dan 6 mL alkohol, cukup larut dalam etanol dan sukar larut dalam kloroform. Larutan ranitidin hidroklorida dalam air memiliki pH 4,5 sampai 6,0. Ranitidin hidroklorida memiliki pKa 8,2 dan 2,7. Susut pengeringan, tidak lebih dari 0,75% setelah pengeringan pada suhu 60°C selama 3 jam. Penyimpanan pada wadah kedap udara, lindungi dari cahaya⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.



Gambar 2. Struktur kimia ranitidin hidroklorida.

6. Persyaratan Mutu Tablet

Suatu tablet sebelum beredar di pasaran harus memenuhi persyaratan mutu. Pengawasan secara menyeluruh adalah hal yang sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu. Pembuatan secara sembarangan tidak dapat dibenarkan bagi obat yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa atau memulihkan dan memelihara kesehatan. Obat jadi tidak hanya cukup lulus serangkaian pengujian, tetapi yang sangat penting adalah bahwa mutu obat harus dibentuk kedalam produk tersebut. Mutu obat tergantung pada bahan awal, proses pembuatan dan pengawasan mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personalia yang terlibat dalam pembuatan obat. Pengendalian mutu suatu obat jadi tidak hanya cukup dengan mengandalkan suatu pengujian tertentu saja, semua obat hendaknya dibuat dalam kondisi yang dikendalikan dan dipantau dengan cermat⁽¹⁹⁾.

Cara pembuatan obat yang baik (CPOB) adalah sistem yang memastikan produk obat dibuat dan dikontrol secara konsisten sesuai kualitas standar. CPOB menyangkut seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu dan bertujuan untuk menjamin bahwa produk obat dibuat senantiasa memenuhi persyaratan mutu yang telah ditentukan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOB merupakan bagian dari *Quality Assurance* (QA). *Quality Assurance* (penjaminan mutu) adalah semua tindakan terencana, sistematis dan didemonstrasikan untuk meyakinkan konsumen bahwa produk yang beredar telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan memiliki mutu yang terjamin. Salah satu elemen dari *Quality Assurance* adalah *Quality Control* (QC), *Quality Control* (QC) terfokus pada pemenuhan persyaratan mutu (produk/service) dan memastikan hasil dari sistem tersebut benar-benar memenuhi persyaratan mutu⁽¹⁹⁾.

Persyaratan uji mutu tablet terdiri dari persyaratan resmi yang bersumber dari farmakope maupun persyaratan yang tidak resmi (non farmakope). Adapun persyaratan tersebut adalah :

a. Keseragaman bobot

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau lebih yang merupakan 50% atau lebih dari bobot sediaan. Uji keseragaman bobot dilakukan pada 20 tablet dengan cara menimbang satu per satu, kemudian dihitung rata-ratanya. Hasil yang diperoleh 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⁾.

Tabel III. Persyaratan keseragaman bobot tablet menurut Farmakope Indonesia Edisi III (17)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai 150 mg	10%	20%
151 mg sampai 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

b. Kandungan zat aktif

Kandungan zat aktif ditentukan berdasarkan monografi obat masing-masing. Penetapan kadar bahan aktif disesuaikan pada masing-masing monografi.

Penetapan kadar dapat dihitung dengan cara :

$$\% \text{ Kadar zat aktif} = \frac{\text{kadar sebenarnya}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\% \dots \dots \dots \text{(viii)}$$

Persyaratan Farmakope edisi IV :

Tablet Ranitidin Hidroklorida mengandung ranitidin hidroklorida $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$ setara dengan ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket⁽¹¹⁾.

c. Keseragaman kandungan

Uji keseragaman kandungan dilakukan bila kandungan zat aktif dalam tablet kurang dari 50 mg, dilakukan terhadap 10 tablet. Syaratnya yaitu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang kadarnya diluar rentang 85-115% dan tidak lebih dari 1 tablet yang kadarnya diluar rentang 75-125%.

d. Disintegrasi

Uji disintegrasi dilakukan untuk mengetahui waktu hancur tablet. Hal ini penting untuk tablet yang diberikan secara peroral, kecuali untuk tablet yang dikunyah sebelum ditelan atau tablet lepas lambat. Alat yang digunakan untuk uji ini adalah *disintegration tester*.

e. Disolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui kapan zat aktif mulai dilepaskan dan kapan kadar maksimum tercapai dalam media disolusi.

f. Friabilitas

Friabilitas atau uji kerapuhan merupakan salah satu cara untuk mengukur kekuatan tablet. Alat yang digunakan bernama *friabilitor tester*.

g. Keseragaman ukuran

Uji keseragaman ukuran digunakan untuk tujuan estetika., dilakukan untuk 20 tablet dan ditentukan ukuran tebal dan diameter tablet. Persyaratan uji ini yaitu diameter tidak boleh lebih dari 3 kali dan tidak boleh kurang dari 1/3 tablet.

h. *Crushing strength/Hardness*

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu agar dapat bertahan dari guncangan mekanik pada saat produksi, pengepakan, maupun pendistribusian. Alat yang digunakan adalah *Hardness Tester*. Syarat yang diberlakukan yaitu: tablet besar 7-10 kg/cm², tablet kecil 4 kg/cm²⁽¹⁷⁾.

7. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya⁽²⁰⁾. Beberapa parameter analisis yang harus dipertimbangkan dalam validasi metode analisis adalah sebagai berikut :

a. *Accuracy* (Kecermatan)

Accuracy adalah ketepatan prosedur menyatakan kedekatan antara suatu nilai sebenarnya atau nilai referensi dengan nilai yang ditentukan. *Accuracy* dapat dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan⁽²⁰⁾.

b. *Precision* (Keseksamaan)

Precision merupakan metode yang menyatakan variasi dari laboratorium seperti perbedaan hari, perbedaan analisis, dan perbedaan peralatan. *Precision* diukur sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi)⁽²⁰⁾.

c. Selektivitas (Spesifitas)

Selektivitas suatu metode adalah kemampuan mengukur zat tertentu saja secara cermat dan seksama dengan adanya komponen lain yang mungkin terdapat dalam matriks sampel⁽²⁰⁾.

d. Linieritas dan rentang

Linieritas adalah kemampuan prosedur analisis untuk memperoleh hasil percobaan yang berbanding lurus dengan konsentrasi analit didalam sampel. Rentang metode adalah pernyataan batas terendah dan tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima⁽²⁰⁾.

e. Batas deteksi (*Limit of Detection*) dan batas kuantitasi (*Limit of Quantification*)

Batas deteksi merupakan parameter yang menunjukkan batas deteksi dari metode analisis yang merupakan jumlah terkecil dari analit yang terkandung dalam sampel yang dapat dideteksi, namun tidak memerlukan angka kuantitatif yang tepat. Batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih memenuhi kriteria cermat dan seksama⁽²⁰⁾.

f. Kekuatan (*Robustness*)

Robustness adalah ketahanan suatu metode analisis mengenai kapasitasnya untuk tetap tidak terpengaruh oleh adanya variasi metode yang kecil. Perubahan metodologi yang kecil dan terus menerus, evaluasi respon analitik, efek presisi dan akurasi perlu dilakukan untuk memvalidasi kekuatan suatu metode⁽²⁰⁾.

B. Landasan Teori

Ranitidin hidroklorida memiliki kelarutan dalam air tinggi dan permeabilitas pada dinding usus rendah sehingga tergolong dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas III. Pada kelas ini perlu diuk melakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat generik berlogo dan bermerek yang beredar dipasaran. Produk yang digunakan sebagai produk pembandingan disebut juga dengan produk *innovator*. Produk *innovator* yang digunakan harus memenuhi kriteria yaitu produk obat telah lulus dari serangkaian uji termasuk uji bioavailabilitas sehingga efikasi, keamanan, kualitas obat terjamin dan terdokumentasi dengan baik.

Tablet ranitidin hidroklorida diproduksi oleh berbagai macam pabrik farmasi yang ada di Indonesia dalam bentuk sediaan generik berlogo dan bermerek. Setiap pabrik farmasi memiliki peralatan, formulasi, bahan baku yang berbeda-beda. 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 dari bahan baku, bahan pembantu, dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan tablet juga dapat mempengaruhi profil disolusi suatu obat.

Persyaratan mutu atau yang disebut uji kontrol kualitas harus dipenuhi oleh setiap pabrik farmasi sebelum obat beredar, sehingga walaupun tiap-tiap pabrik memiliki formulasi, bahan baku, dan peralatan yang berbeda, hasil tablet yang diproduksi tetap memenuhi persyaratan mutu tablet dan layak untuk dikonsumsi.

C. Hipotesa

Berdasarkan landasan teori diatas, dapat diuraikan suatu hipotesis, yaitu:

1. Tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek yang beredar di pasaran tidak semuanya identik dengan produk inovator.
2. Tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang berbeda-beda memiliki profil disolusi yang berbeda-beda pula .
3. Tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek dari pabrik yang sama memiliki kemiripan profil disolusi .

BAB III

METODE PENELITIAN

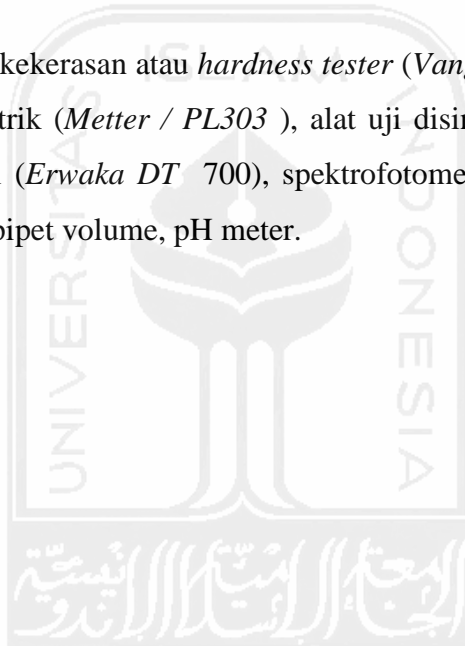
A. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1 macam produk *innovator* (A), 1 macam tablet ranitidin hidroklorida 150 mg generik bermerek (B), dan 3 macam tablet ranitidin hidroklorida 150 mg generik berlogo (C, D, E), ranitidin hidroklorida murni, aquades, asam klorida, kertas saring.

2. Alat

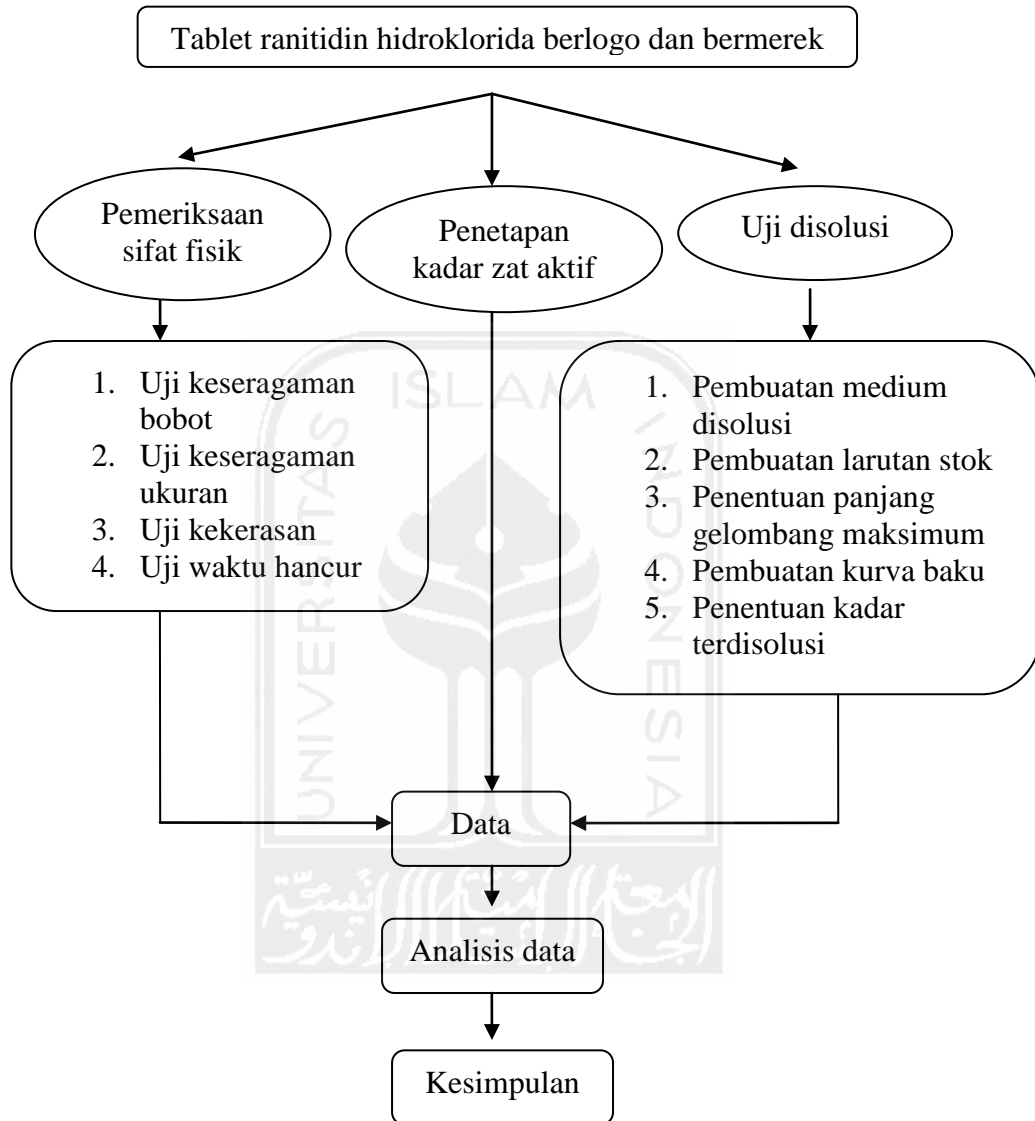
Alat uji kekerasan atau *hardness tester* (*Vanguard / YD2*), mikrometer, timbangan elektrik (*Metter / PL303*), alat uji disintegrasi (*Erwaka ZT 502*), alat uji disolusi (*Erwaka DT 700*), spektrofotometer UV (*Hitachi U-2810*), alat-alat gelas, pipet volume, pH meter.



B. Cara Penelitian

1. Skema Alur Penelitian

Skema jalannya penelitian adalah sebagai berikut :



Gambar 3. Skema penelitian.

2. Pemilihan Sampel

Sampel diperoleh dari Apotek yang berada di Yogyakarta, tablet yang digunakan adalah ranitidin hidroklorida dengan kekuatan sediaan 150 mg, dan memiliki kriteria sebagai berikut :

- a. Tablet ranitidin hidroklorida bermerek (A) yang merupakan produk *innovator*.
- b. Tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo (C) dan tablet ranitidin hidroklorida bermerek (B) yang berasal dari pabrik yang sama.
- c. Tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo (D) dan tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo (E).

3. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

- a. Keseragaman bobot

Sejumlah 20 tablet ditimbang satu persatu, dihitung bobot rata-rata tiap tablet, dan persen penyimpangan kemudian dibandingkan dengan persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV dan *USP-NF* 32.

- b. Uji keseragaman ukuran

Diameter dan ketebalan tablet diukur menggunakan mikrometer.

- c. Uji kekerasan

Uji kekerasan tablet dilakukan dengan cara meletakkan tiap tablet dari sampel diantara plat mesin pengujian kekerasan (*Hardness Test*).

- 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⁽¹⁵⁾.

4. Penetapan Kadar Zat Aktif

a. Pembuatan larutan stok

Ditimbang 100 mg ranitidin hidroklorida murni dilarutkan dengan aquades sampai 100 ml (diperoleh kadar 1000 $\mu\text{g/ml}$). Diambil 10 ml dari larutan tersebut kemudian ditambahkan dengan aquades hingga batas labu ukur 100 ml sehingga diperoleh larutan stok dengan kadar 100 $\mu\text{g/ml}$.

b. Penentuan panjang gelombang maksimum

Diambil 1 ml dari larutan stok kemudian ditambahkan dengan aquades hingga batas labu ukur 10 ml sehingga diperoleh kadar 10 $\mu\text{g/ml}$. Larutan tersebut dibaca pada serapan antara 0,2 sampai 0,8.

c. Pembuatan kurva baku

Diambil masing-masing 0,75; 1; 1,25; 1,5; 1,75; 2 ml dari larutan stok kemudian ditambahkan aquades hingga batas 10 ml pada labu ukur sehingga diperoleh seri kadar 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20 $\mu\text{g/ml}$. Larutan tersebut kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 314,5 nm. Hasil absorbansi dimasukkan kedalam regresi linier ($y = bx + a$), dimana y adalah absorbansi, dan x adalah kadar.

d. Penetapan kadar zat aktif ranitidin hidroklorida

Tablet digerus, dan diambil sejumlah serbuk yang setara dengan 150 mg ranitidin hidroklorida dimasukkan dalam labu takar 100 ml, ditambahkan aquades sebanyak 20 ml, kemudian dikocok dan disaring dengan kertas saring lalu ditambahkan aquades sampai batas kalibrasi 100 ml. Diambil 10 ml dari larutan tersebut kemudian ditambahkan aquades hingga 100 ml. Diambil 1 ml dari larutan tersebut dan ditambahkan aquades sampai batas 10 ml (diperoleh kadar 15 $\mu\text{g/ml}$), kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 314,5 nm. Hasil absorbansi dimasukkan dalam persamaan regresi linier dan dihitung kadar zat aktif⁽¹⁸⁾.

5. Uji Disolusi

a. Pembuatan medium disolusi

Diambil 3,1 ml HCl pekat diencerkan dengan aquades sebanyak 1L. Diulangi hingga didapat larutan stok sebanyak 30 L.

b. Pembuatan larutan stok ranitidin hidroklorida

Ranitidin hidroklorida murni sebanyak 100 mg dimasukkan ke dalam labu ukur 100 ml dilarutkan dengan medium disolusi hingga 100 ml dan dihomogenkan (diperoleh kadar 1000 $\mu\text{g/ml}$). Diambil 10 ml dari larutan tersebut kemudian ditambahkan dengan aquades hingga batas labu ukur 100 ml sehingga diperoleh larutan stok dengan kadar 100 $\mu\text{g/ml}$.

c. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Diambil 2 ml dari larutan stok yang telah dibuat kemudian diencerkan dengan HCl 0,1 N hingga batas kalibrasi 10 ml dan serapan dibaca hingga diperoleh serapan antara 0,2-0,8.

d. Pembuatan kurva baku ranitidin hidroklorida

Dari larutan stok ranitidin hidroklorida, diambil masing-masing 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8ml dan diencerkan dengan HCl 0,1 N hingga batas labu ukur 10 ml sehingga diperoleh beberapa seri konsentrasi yaitu 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 $\mu\text{g/ml}$, kemudian serapan dibaca pada panjang gelombang 313,4 nm.

e. Penentuan kadar ranitidin hidroklorida terdisolusi

Dalam bejana disolusi dimasukkan medium disolusi HCl 0,1 N sebanyak 900 ml dan diatur suhunya $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$. Dipasang alat pengaduk yang berbentuk dayung/*paddle* (tipe 2), diatur putaran pengaduk dengan kecepatan 50 rpm selama 60 menit, setelah suhu tersebut tercapai tablet ranitidin hidroklorida dimasukkan dalam bejana disolusi dan alat mulai dinyalakan. Larutan diambil sebanyak 5 ml pada menit 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60. Setiap pengambilan larutan diganti dengan medium dengan suhu yang sama sebanyak 5 ml sehingga volumenya tetap. Serapan larutan diukur pada panjang gelombang 313,4 nm.

C. Analisis Hasil

Data disolusi yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi IV, USP 32 - NF 27, dan persyaratan dari BPOM tentang uji disolusi terbanding yaitu :

1. Nilai Q 45 (dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang 80% dari jumlah yang tertera pada etiket)
2. Uji statistik dengan Uji T (*Paired Sample Test*) dengan taraf kepercayaan 95 % untuk mengetahui perbedaan profil disolusi antar tablet generik berlogo dan bermerek.
3. Nilai faktor kemiripan (f_2) dikatakan identik apabila ≥ 50



BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Sifat Fisik Tablet

Uji sifat fisik tablet merupakan bagian dari persyaratan mutu tablet yang harus dipenuhi sebelum tablet beredar dipasaran. Uji sifat fisik yang dilakukan pada penelitian ini meliputi uji keseragaman bobot, keseragaman ukuran, uji kekerasan, dan uji waktu hancur. Hasil uji mutu fisik tablet dapat dilihat pada tabel IV.

Tabel IV. Hasil uji sifat fisik tablet ranitidin hidroklorida

Jenis Uji	Produk				
	A	B	C	D	E
Keseragaman bobot					
a. Bobot tablet (mg)	302,93 ±3,44	291,50 ±1,37	290,28 ±2,5	336,58 ±2,41	332,14 ±4,69
b. CV (%)	1,14	0,47	0,86	1,22	1,41
Ketebalan					
a. Ketebalan tablet (mg)	8,54 ±0,05	8,12 ±0,06	8,15 ±0,05	9,15 ±0,04	8,81 ±0,01
b. CV (%)	0,49	0,40	0,62	0,11	1,61
Diameter					
a. Diameter tablet (mg)	3,84 ±0,04	3,41 ±0,03	3,62 ±0,05	3,51 ±0,01	3,84 ±0,14
b. CV (%)	1,31	1,61	1,42	1,03	0,30
Kekerasan tablet (kg/cm ²)	9,17 ± 0,83	5,73 ± 0,40	6,07 ± 0,55	9,02 ± 0,74	6,04 ± 0,73
Waktu Hancur (menit)	8,34 ± 0,17	5,86 ± 0,17	6,41 ± 0,32	12,68 ± 1,71	7,88 ± 1,01

Keterangan :

- A : Produk inovator
- B : Produk generik bermerek (Pabrik X)
- C : Produk generik berlogo (Pabrik X)
- D : Produk generik berlogo (Pabrik Y)
- E : Produk generik berlogo (Pabrik Z)

Uji keseragaman bobot dan ukuran bertujuan untuk mengetahui keseragaman bobot dan ukuran antar tablet, sehingga dapat diasumsikan dengan keseragaman dari bobot dan ukuran antar tablet maka jumlah bahan-bahan yang terkandung didalamnya juga seragam, termasuk jumlah bahan aktifnya. Hasil yang diperoleh semua tablet memiliki nilai koefisien variansi kurang dari 2%, hal ini

menunjukkan bahwa seluruh produk yang diuji (A, B, C, D, E) memiliki bobot yang seragam, selisih bobot atau penyimpangan antar satu tablet dengan yang lain juga kecil.

Uji keseragaman ukuran meliputi uji ketebalan dan diameter tablet. Ketebalan tablet dipengaruhi oleh *volume* dari bahan yang diisikan kedalam cetakan, garis tengah cetakan dan besarnya tekanan yang dipakai *punch* untuk menekan bahan yang diisikan. Pengawasan terhadap jumlah bahan dan tekanan yang diberikan perlu dilakukan untuk mendapatkan ketebalan tablet yang seragam. Hasil ketebalan dan diameter dapat dilihat pada tabel IV, dimana seluruh tablet memiliki nilai koefisien variansi kurang dari 2% sehingga dapat dikatakan seluruh produk uji memiliki ketebalan dan diameter yang seragam.

Tablet harus mempunyai kekuatan dan kekerasan tertentu serta dapat bertahan dari berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan, dan transportasi. Hasil yang diperoleh nilai kekerasan $A > D > C > E > B$. Produk A memiliki kekerasan paling tinggi yaitu 9,17 kg sedangkan produk B memiliki kekerasan yang paling rendah yaitu 5,73 kg. Kekerasan tablet berhubungan dengan waktu hancur, tablet yang memiliki kekerasan tinggi pada umumnya memiliki waktu hancur yang lama dan tablet yang memiliki kekerasan yang rendah biasanya memiliki waktu hancur yang lebih cepat. Hasil uji kekerasan dari masing-masing produk berbeda dikarenakan metode fabrikasi dan formulasi dari pabrik yang memproduksi berbeda-beda, termasuk tekanan pengempaan dan jumlah maupun jenis bahan pengikat. Tablet yang memiliki tekanan pengempaan yang lebih tinggi maka kekerasannya juga akan lebih tinggi, demikian pula semakin banyak bahan pengikat yang ditambahkan maka ikatan antar partikel semakin kuat dan kekerasannya juga akan semakin tinggi.

Waktu hancur tablet adalah waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet dalam media yang sesuai hingga tidak ada tablet yang tertinggal. Waktu hancur dipengaruhi oleh sifat fisika kimia dan kekerasan tablet. Uji waktu hancur dilakukan untuk memprediksi lama waktu hancur tablet di dalam tubuh. Uji waktu hancur merupakan salah satu kontrol kualitas pembuatan tablet. Persyaratan yang tertera dalam Farmakope IV dan *USP-NF* edisi 32 yaitu waktu hancur tidak lebih dari 60 menit untuk tablet salut. Hasil waktu hancur yang diperoleh dari produk A,

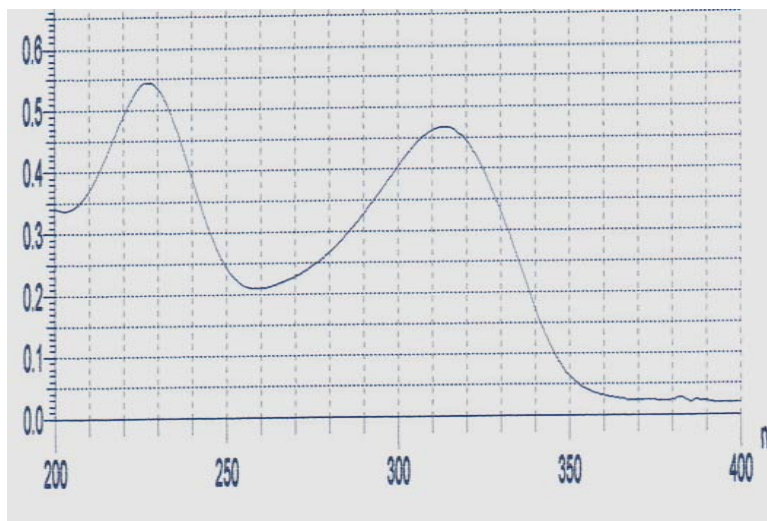
B, C, D, E berturut-turut adalah 8,34; 5,86; 6,41; 12,68; 7,88 menit, sehingga dapat dikatakan seluruh tablet yang diuji memenuhi persyaratan. Waktu hancur produk obat berkisar antara 5-12 menit dengan urutan B>C>E>A>D. Hal ini berhubungan dengan kekerasan tablet dimana kekerasan tablet B, C, E rendah maka hasil uji waktu hancur tablet tersebut lebih cepat dibandingkan produk A dan D.

Tabel IV menunjukkan bahwa terdapat perbedaan waktu hancur antar tablet yang diuji. Perbedaan waktu hancur ini dapat mempengaruhi laju disolusi obat. Uji disintegrasi atau waktu hancur memang tidak dapat memberikan informasi mengenai laju disolusi karena tanpa disintegrasi obat tetap dapat terdisolusi, akan tetapi disolusi obat akan meningkat apabila obat cepat terdisintegrasi. Waktu hancur yang semakin cepat membuat partikel menjadi lebih kecil dan luas permukaan obat yang kontak dengan larutan tubuh akan semakin meningkat. Hal ini akan menyebabkan laju disolusi meningkat seperti yang telah dirumuskan persamaan Noyes dan Whitney.

B. Penetapan Kadar Ranitidin hidroklorida dalam Tablet

1. Panjang Gelombang Serapan Maksimum

Panjang gelombang maksimum adalah panjang gelombang dimana larutan akan memberikan serapan maksimum. Penentuan panjang gelombang ini digunakan untuk mendapatkan panjang gelombang yang akan digunakan pada penetapan kadar. Larutan yang digunakan untuk penetapan panjang gelombang maksimum adalah larutan stok ranitidin hidroklorida dengan pelarut aquades. Larutan tersebut kemudian dibaca pada spektrofotometer UV hingga diperoleh serapan antara 0,2-0,8. Penetapan panjang gelombang dilakukan pada konsentrasi ranitidin hidroklorida 10 µg/ml, hasil serapan yang diperoleh yaitu 0,544 pada panjang gelombang 226,5 nm dan 0,466 pada panjang gelombang 314,5 nm. Panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida menurut *USP-NF* edisi 32 adalah 229 nm dan 315 nm. Grafik penetapan panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida dapat dilihat pada gambar 4 sebagai berikut :

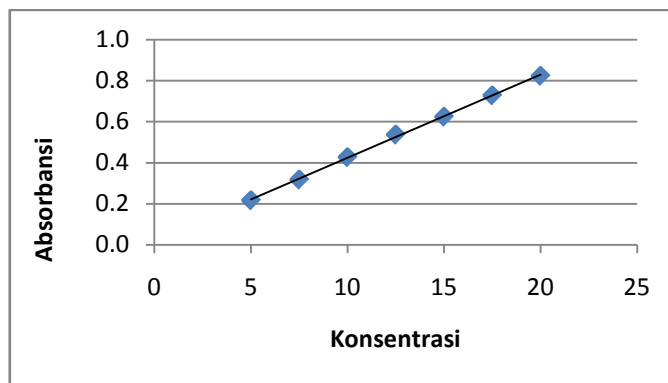


Gambar 4. Grafik panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida

Gambar diatas menunjukkan adanya 2 puncak dalam grafik yaitu pada panjang gelombang 226,5 nm dan 314,5 nm, munculnya dua puncak ini dikarenakan adanya lebih dari satu gugus kromofor yang terbaca. Ranitidin memiliki ikatan rangkap pada cincin furan dan sistem kromofor yang berupa ikatan rangkap meliputi gugus NO_2 dan ikatan rangkap. Ikatan rangkap yang terdapat pada cincin furan memiliki panjang gelombang 226,5 nm dan ikatan rangkap disekitar gugus NO_2 memiliki panjang gelombang lebih kurang 314,5 nm. Panjang gelombang yang dipilih adalah 314,5 nm karena pada panjang gelombang 226,5 nm dikhawatirkan banyak senyawa-senyawa pengganggu sehingga akan menimbulkan bias dalam pengukuran.

2. Kurva Baku Penetapan Kadar

Kurva baku digunakan untuk menghitung kadar obat dalam tablet. Kurva baku menunjukkan hubungan antara konsentrasi dengan absorbansi. Kurva baku dibuat dari larutan stok ranitidin hidroklorida yang diencerkan dengan aquades hingga diperoleh beberapa seri kadar yaitu 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20 $\mu\text{g/ml}$. Larutan kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 314,5 nm. Persamaan kurva baku diperoleh dengan cara memasukkan seri konsentrasi sebagai fungsi x dan nilai absorbansi sebagai fungsi y dalam persamaan regresi linier seperti terlihat pada gambar 5.



Gambar 5. Kurva baku penetapan kadar ranitidin hidroklorida

Hasil dari persamaan tersebut diperoleh nilai *Intercept* (a) 0,0189, nilai *Slope* (b) 0,0405, dan nilai korelasi (r) 0,9996 sehingga persamaan kurva baku yang diperoleh yaitu $y = 0,0189 x + 0,0405$. Hasil persamaan kurva baku tersebut linier karena nilai korelasinya lebih dari 0,999.

3. Kadar Ranitidin hidroklorida dalam Tablet

Penetapan kadar dilakukan dengan metode spektrofotometer UV. Larutan stok ranitidin hidroklorida diencerkan dengan aquades hingga diperoleh kadar $15\mu\text{g/ml}$, kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 314,5 nm. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel V.

Tabel V. Kadar ranitidin hidroklorida dalam tablet

Produk	mg/tablet	% Kadar
A	$165,72 \pm 2,67$	110,48
B	$171,49 \pm 2,33$	114,33
C	$150 \pm 1,48$	100
D	$153,17 \pm 1,92$	102,11
E	$164,55 \pm 1,66$	109,70

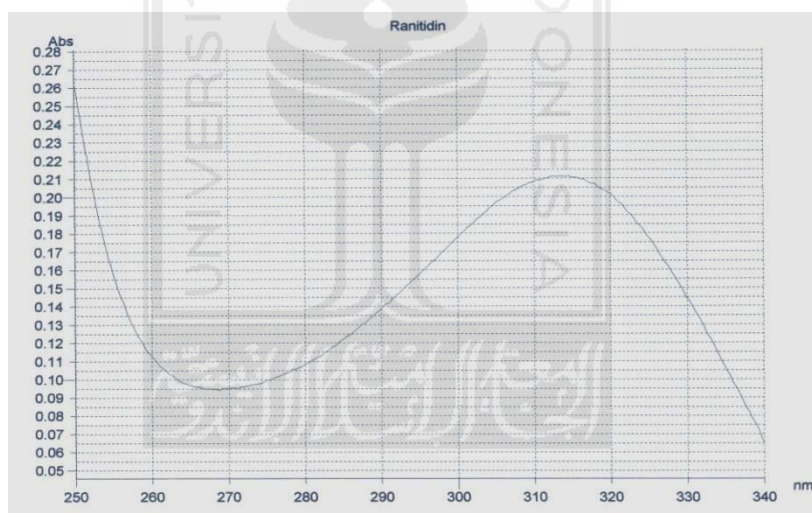
Persyaratan yang tertera pada Farmakope edisi IV dan *USP-NF* edisi 32 adalah tablet ranitidin hidroklorida mengandung ranitidin hidroklorida $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ setara dengan ranitidin, $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110% dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil yang diperoleh tablet A dan B tidak memenuhi persyaratan karena nilai persentase kadar mencapai lebih dari 110%, hal ini menunjukkan bahwa kandungan ranitidin

hidroklorida dalam tabletnya tinggi. Tablet C, D, dan E dapat dikatakan memenuhi persyaratan karena nilai persentase kadar antara 90,0-110,0%.

C. Disolusi Tablet Ranitidin hidroklorida

1. Panjang Gelombang Serapan Maksimum Ranitidin hidroklorida

Larutan yang digunakan untuk penetapan panjang gelombang maksimum adalah larutan stok ranitidin hidroklorida dengan pelarut HCl 0,1 N. Larutan tersebut kemudian dibaca pada spektrofotometer UV sehingga diperoleh serapan antara 0,2-0,8. Pada konsentrasi ranitidin hidroklorida 20 µg/ml, serapan yang diperoleh yaitu 0,211 pada panjang gelombang 313,4 nm. Panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida menurut *USP-NF* edisi 32 adalah 229 nm dan 315 nm. Grafik penetapan panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida dapat dilihat pada gambar 6 sebagai berikut :



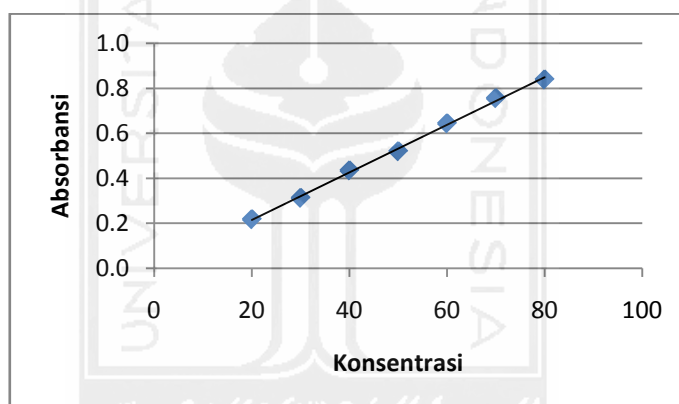
Gambar 6. Grafik panjang gelombang maksimum ranitidin hidroklorida.

Gambar diatas menunjukkan adanya 1 puncak dalam grafik yaitu pada panjang gelombang 313,4. Puncak tersebut dihasilkan karena adanya gugus kromofor (gugus NO_2) pada struktur ranitidin hidroklorida. Hasil panjang gelombang maksimum untuk disolusi ini berbeda dengan panjang gelombang yang dihasilkan dari uji penetapan kadar, dimana pada saat penetapan kadar diperoleh panjang gelombang maksimum 314,5 nm. Perbedaan panjang gelombang yang didapat dikarenakan pelarut yang digunakan berbeda dimana

pada saat penentuan panjang gelombang maksimum untuk penetapan kadar menggunakan pelarut aquades dan pada saat uji disolusi menggunakan medium disolusi HCl 0,1 N, adanya perbedaan pelarut tersebut menyebabkan perbedaan dalam pembacaan serapan maksimum, dan menyebabkan perbedaan panjang gelombang.

2. Kurva Baku Uji Disolusi

Kurva baku dibuat dari larutan stok ranitidin hidroklorida yang diencerkan dengan HCl 0,1 N hingga diperoleh beberapa seri kadar yaitu 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 $\mu\text{g/ml}$. Larutan kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang 313,4 nm. Persamaan kurva baku diperoleh dengan cara memasukkan seri konsentrasi sebagai fungsi x dan nilai absorbansi sebagai fungsi y dalam persamaan regresi linier seperti terlihat pada gambar 7.



Gambar 7. Kurva baku uji disolusi ranitidin hidroklorida

Dari persamaan tersebut, maka diperoleh nilai *Intercept* (a) 0,0037, nilai *Slope* (b) 0,0106, dan nilai korelasi (r) 0,9991 sehingga persamaan kurva baku yang diperoleh yaitu $y = 0,0106 x + 0,0037$, dimana y merupakan nilai absorbansi dan x merupakan kadar. Hasil persamaan kurva baku tersebut linier karena nilai korelasinya lebih dari 0,999.

Seri kadar yang digunakan pada pembuatan kurva baku uji disolusi berbeda dengan seri kadar yang digunakan pada saat penetapan kadar. Kurva baku untuk penetapan kadar menggunakan konsentrasi 5-20 $\mu\text{g/ml}$ dengan pelarut aquades, sedangkan pada uji disolusi menggunakan konsentrasi 20-80 $\mu\text{g/ml}$ dengan pelarut HCl 0,1 N. Pemilihan seri kadar untuk uji disolusi berdasarkan

hasil konsentrasi yang menunjukkan serapan antara 0,2-0,8, dimana konsentrasi 20 µg/ml menunjukkan serapan 0,218 sedangkan pada konsentrasi 80 µg/ml menunjukkan serapan 0,839. Seri kadar yang digunakan lebih tinggi dibandingkan pada penetapan kadar karena pada kadar kurang dari 20 µg/ml dalam medium HCl 0,1 N menunjukkan absorbansi yang sangat kecil yaitu kurang dari 0,2.

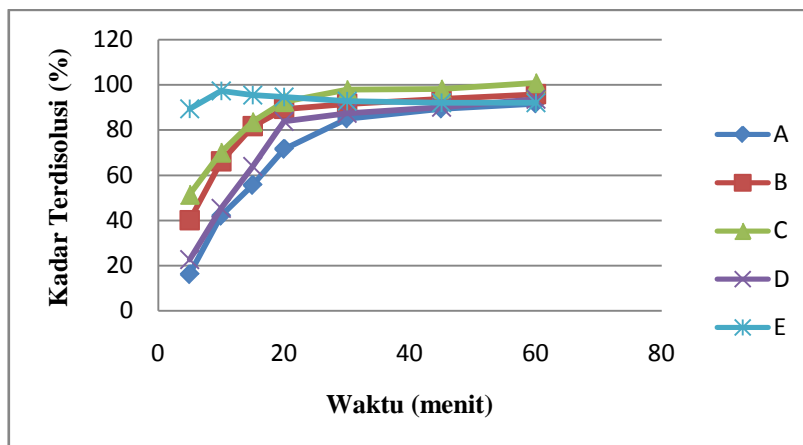
Berdasarkan USP dan Farmakope Indonesia Edisi IV medium disolusi untuk tablet ranitidin hidroklorida adalah aquades, namun beberapa literatur menggunakan medium larutan HCl. Badan POM memberikan ketentuan untuk uji disolusi terbanding dapat menggunakan medium yaitu larutan HCl, dapar sitrat pH 4,5 dan dapar fosfat pH 6,8. Medium yang dipilih pada penelitian ini adalah larutan HCl 0,1 N karena menggambarkan suasana lambung yang merupakan tempat absorpsi ranitidin hidroklorida, namun hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa seri kadar untuk uji disolusi dengan pelarut HCl 0,1 N lebih besar konsentrasinya dibandingkan dengan pelarut aquades. Penggunaan HCl 0,1 N sebagai pelarut dapat menyebabkan adanya degradasi gugus kromofor dari ranitidin hidroklorida menjadi senyawa lain sehingga untuk mendapatkan respon yang sama dibutuhkan konsentrasi yang lebih tinggi. Pada studi literatur selain menggunakan medium HCl 0,1 N digunakan pula medium aquades, oleh karena itu hendaknya perlu dilakukan optimasi medium disolusi terlebih dahulu untuk menentukan medium yang terbaik.

3. Hasil Uji Disolusi Tablet Ranitidin Hidroklorida

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk kedalam pelarut sehingga terlarut. Hasil uji disolusi yang diamati pada penelitian ini adalah profil disolusi ke-5 macam produk obat, nilai Q , *Dissolution Efficiency* (DE), uji statistik dengan *Paired Sample Test*, dan nilai faktor kemiripan (f_2).

a. Profil disolusi

Profil disolusi obat menggambarkan laju disolusi obat dari waktu ke waktu. Seiring berjalannya waktu maka jumlah obat yang terdisolusi akan meningkat. Laju disolusi ke-5 produk uji dapat diinterpretasikan dalam gambar 8.



Gambar 8. Profil disolusi 5 macam produk ranitidin hidroklorida

Gambar 8 merupakan grafik yang menggambarkan persentase kadar obat yang terdisolusi pada waktu 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 menit. Gambar 8 juga menunjukkan bahwa ke-5 produk uji memiliki profil disolusi yang berbeda-beda. Pada menit 0 sampai menit ke-20 laju disolusi ke-5 macam produk berbeda-beda, ada tablet yang pada menit awal memiliki kadar terdisolusi yang tinggi yaitu produk E, namun ada juga produk yang pada menit awal menunjukkan kadar terdisolusi yang rendah yaitu produk D dan A, akan tetapi setelah menit ke-20 sampai menit ke-60 laju disolusi 5 macam obat sudah mulai berada pada titik yang sama.

Produk A dan D memiliki profil disolusi yang mirip, hal ini dapat dilihat pada gambar 8 dimana titik yang menghubungkan waktu dengan kadar terdisolusi berdekatan. Produk B dan C juga memiliki profil disolusi yang mirip, hal ini dapat dilihat pada gambar 8 dimana titik yang menghubungkan waktu dengan kadar terdisolusi berdekatan, sedangkan produk E memiliki profil disolusi yang berbeda dari produk A, B, C, dan D, hal ini dapat dilihat pada gambar 8 dimana pada menit awal kadar terdisolusi produk E sudah mencapai kadar yang tinggi. Produk E memiliki kekerasan yang lebih rendah dari produk uji lainnya, waktu hancur dari tablet E juga lebih cepat, hal ini memungkinkan laju disolusi obat menjadi lebih cepat sehingga pada menit awal laju disolusi obat E juga lebih cepat. Perbedaan profil disolusi dapat dikarenakan karena perbedaan metode fabrikasi dan formulasi dari tiap pabrik. Adanya perbedaan profil disolusi kemungkinan disebabkan oleh sifat kimia obat atau faktor formulasi karena pada

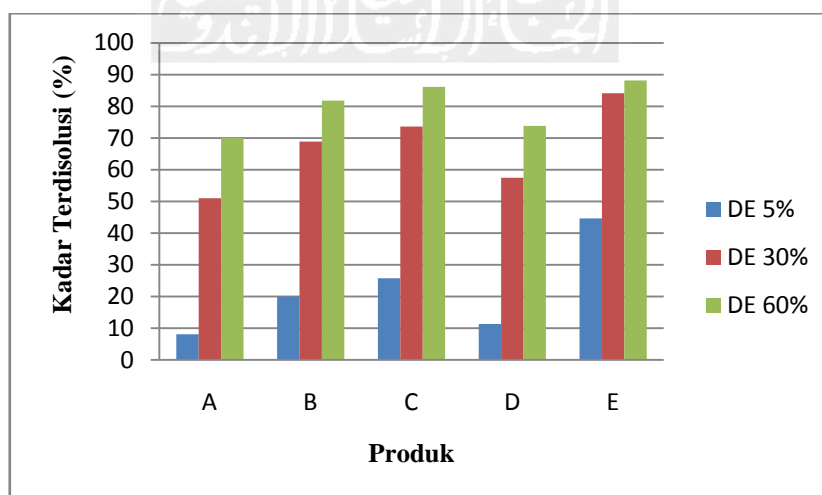
penelitian ini menggunakan alat dan kondisi yang sama. Bentuk zat berkhasiat dan formula obat merupakan rahasia produsen sehingga tidak diketahui bahan-bahan tambahan yang terdapat dalam tablet tersebut.

b. Nilai Q (jumlah obat yang terdisolusi dalam waktu tertentu)

Jumlah obat yang terdisolusi dalam suatu waktu tertentu (Q) dinyatakan sebagai persentase jumlah yang tertera pada etiket. Nilai Q untuk tablet ranitidin hidroklorida yang tertera pada Farmakope edisi IV dan *USP-NF* edisi 32 yaitu terdisolusi tidak kurang dari 80% dari jumlah yang tertera pada etiket dalam waktu 45 menit. Nilai Q 45 dihitung dari laju disolusi pada waktu 45 menit. Nilai Q 45 yang dihasilkan dari produk A, B, C, D, E berturut-turut adalah 89,39; 93,74; 98,06; 90,07; 92,09%, dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa semua produk yang diuji memenuhi persyaratan seperti yang tertera pada Farmakope edisi IV dan *USP-NF* edisi 32, dan walaupun profil disolusi antara 5 macam produk uji namun tetap memenuhi persyaratan nilai Q.

c. *Dissolution Efficiency* (DE)

Dissolution Efficiency (DE) adalah perbandingan luas daerah bawah kurva pelarutan zat aktif selama waktu t dengan luas persegi empat persegi panjang yang menunjukkan zat aktif tersebut 100% terlarut pada saat t. Metode DE dapat menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan disolusi secara *in vitro* dan secara teori dapat menggambarkan data secara *in vivo*. Interpretasi histogram DE dapat dilihat pada gambar 9.



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

Pada penelitian ini, DE diambil pada tiga titik, yaitu menit ke-5 sebagai titik awal, menit ke-30 sebagai titik tengah dan menit ke-60 sebagai titik akhir. DE diambil pada ketiga titik tersebut dengan tujuan untuk mengetahui kinetika disolusi yang baik dari awal, pertengahan atau hanya saat menjelang akhir waktu disolusi. Dari gambar diatas dapat dilihat bahwa semakin lama waktu disolusi maka kadar terdisolusi juga semakin meningkat. Hal ini menggambarkan adanya peningkatan konsentrasi ranitidin hidroklorida dalam tubuh seiring dengan peningkatan waktu. Gambar tersebut juga dapat menunjukkan bahwa peningkatan nilai DE dari masing-masing tablet berbeda-beda, ada tablet yang mempunyai disolusi baik dari awal, namun ada juga yang mempunyai disolusi baik dari pertengahan bahkan ada yang baru mempunyai disolusi yang baik menjelang akhir proses disolusi. Gambar diatas menunjukkan urutan nilai $DE_{5\%}$ yaitu $E > C > B > D > A$, nilai $DE_{30\%}$ $E > C > B > D > A$, dan nilai $DE_{60\%}$ $E > C > B > D > A$. Gambar diatas juga menunjukkan bahwa produk E memiliki nilai DE yang paling tinggi dari menit awal sampai akhir, hal ini menunjukkan bahwa obat sudah terdisolusi dengan kadar tinggi dari awal, dan pada menit akhir obat sudah terdisolusi dengan kadar 88,22%. Produk A memiliki nilai DE yang rendah pada menit awal, namun pada menit tengah sudah mulai meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa obat mulai terdisolusi baik pada menit pertengahan, namun pada menit terakhir baru mencapai kadar 69,95%.

Hasil nilai DE kemudian dianalisis dengan uji statistik yaitu uji T. Uji T dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan secara signifikan antar produk obat. Hasil nilai $DE_{5\%}$, $DE_{20\%}$, dan $DE_{45\%}$ yang dibandingkan adalah produk uji (B, C, D, E) dengan produk *innovator* (A), selain itu dibandingkan juga antara produk generik bermerek (B) dan generik berlogo (C). Uji T dilakukan pada tingkat kepercayaan 95% dengan hipotesis sebagai berikut :

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

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

Pengambilan keputusan berdasarkan nilai probabilitas yaitu :

Jika probabilitas $> 0,05$ maka H_0 diterima

Jika probabilitas $< 0,05$ maka H_0 ditolak

Hasil uji statistik dapat dilihat pada tabel VI.

Tabel VI. Hasil uji statistik nilai *Dissolution Efficiency*

Produk	Probabilitas			Keterangan
	DE _{5%}	DE _{30%}	DE _{60%}	
B - A	0,000	0,000	0,001	Tidak identik
C - A	0,001	0,000	0,000	Tidak identik
D - A	0,148	0,046	0,067	identik
E - A	0,000	0,000	0,000	Tidak identik
C - B	0,079	0,011	0,013	identik

Tabel diatas menunjukkan adanya perbedaan yang nyata antara beberapa produk uji dengan produk *innovator* (A). Dari semua produk hanya produk D yang tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan produk A (*innovator*). Hal ini menunjukkan bahwa produk D mempunyai kualitas *in vitro* yang sama seperti *innovator*. Sedangkan hasil uji statistik antara produk generik berlogo C dan produk generik bermerek B, dimana kedua produk tersebut berasal dari pabrik yang sama, keduanya tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan, hal ini menunjukkan bahwa kualitas *in vitro* antara produk generik berlogo sama dengan kualitas produk generik bermerek.

d. Disolusi terbanding tablet ranitidin hidroklorida

Uji disolusi terbanding dapat digunakan untuk memastikan kualitas dan sifat-sifat produk obat. Persyaratan dari BPOM untuk mengetahui ekivalensi antar produk maka dapat dihitung nilai *Similarity factor* atau nilai faktor kemiripan (f_2). Persyaratan dari BPOM produk dikatakan mirip/identik apabila nilai $f_2 \geq 50$.

- 1) Disolusi terbanding tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dan bermerek dengan produk *innovator*.

Tabel VII. *Similarity factor* produk uji dengan produk inovator

Produk	Nilai f_2	Keterangan
B - A	39,31	Tidak identik
C - A	35,5	Tidak identik
D - A	68,36	Identik
E - A	25,62	Tidak identik

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa hanya produk D yang identik dengan *innovator*, dengan nilai f_2 yaitu 68,36, sehingga dapat dikatakan profil disolusi produk D mirip dengan produk A (*innovator*), hal ini menunjukkan kualitas obat D setara dengan obat A jika dilihat dari profil disolusinya.

- 2) Disolusi terbanding tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek

Tabel VIII. *Similarity factor* produk generik berlogo dan bermerek

Produk	Nilai f_2	Keterangan
B - D	45,03	Tidak identik
B - A	40,56	Tidak identik

Produk generik berlogo dari produk D dan E bila dibandingkan dengan produk bermerek B memiliki nilai f_2 berturut-turut 45,03 dan 40,56 sehingga dapat dikatakan produk generik berlogo memiliki profil disolusi yang berbeda dari produk generik bermerek (B).

- 3) Disolusi terbanding tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo dengan generik bermerek yang berasal dari pabrik yang sama

Tabel IX. *Similarity factor* produk generik berlogo dan bermerek dari pabrik yang sama

Produk	Nilai f_2	Keterangan
B - C	66,64	identik

Nilai f_2 antara produk generik berlogo (C) dengan generik bermerek (B) adalah 66,64 sehingga dapat dikatakan profil disolusi produk C dan B identik. Pabrik yang sama tentunya memiliki peralatan, sumber daya manusia, bagian kualitas kontrol dengan standar yang sama sehingga memungkinkan profil disolusi yang identik.

Beberapa produk uji memiliki perbedaan profil disolusi baik dengan produk inovator maupun dengan produk generik bermerek. Perbedaan profil disolusi antar produk obat dapat disebabkan karena metode pembuatan, peralatan dan zat tambahan yang berbeda dari masing-masing pabrik yang memproduksinya. Dari hasil penelitian juga dapat dilihat bahwa ada produk generik berlogo yang identik dengan produk inovator, hal ini menunjukkan bahwa kualitas obat generik dari pabrik tertentu tidak kalah bagus dengan produk inovator jika dilihat dari profil disolusinya. Satu pabrik yang memproduksi tablet ranitidin hidroklorida dalam sediaan generik berlogo dan bermerek ternyata menghasilkan produk dengan profil disolusi yang identik, hal ini menunjukkan bahwa kontrol kualitas dalam satu pabrik tersebut baik.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini yaitu :

1. Tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo (D) memiliki profil disolusi yang identik dengan produk inovator (A), sedangkan tablet ranitidin hidroklorida generik bermerek dan berlogo (B, C, E) tidak identik dengan produk inovator (A).
2. Tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo (D, E) memiliki profil disolusi yang tidak identik dengan tablet ranitidin hidroklorida generik bermerek (B).
3. Tablet ranitidin hidroklorida generik berlogo (C) dan tablet generik bermerek (B) yang diproduksi oleh pabrik yang sama memiliki profil disolusi yang identik.

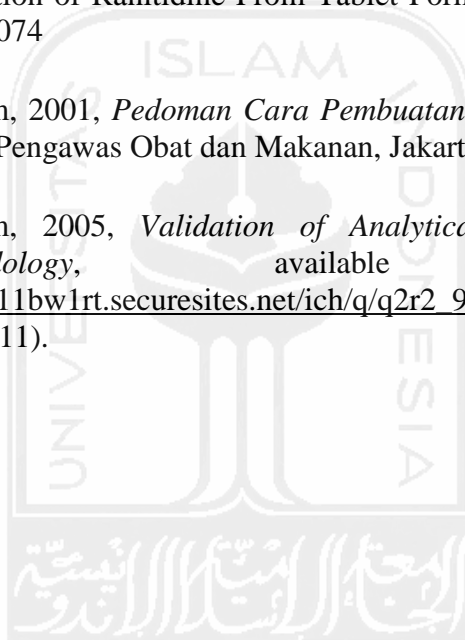
B. Saran

1. Pada penelitian selanjutnya akan lebih baik menggunakan sampel produk uji yang lebih banyak.
2. Pada penelitian selanjutnya akan lebih baik bila dilakukan validasi atau verifikasi metode.
3. Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan optimasi medium disolusi yang terbaik.

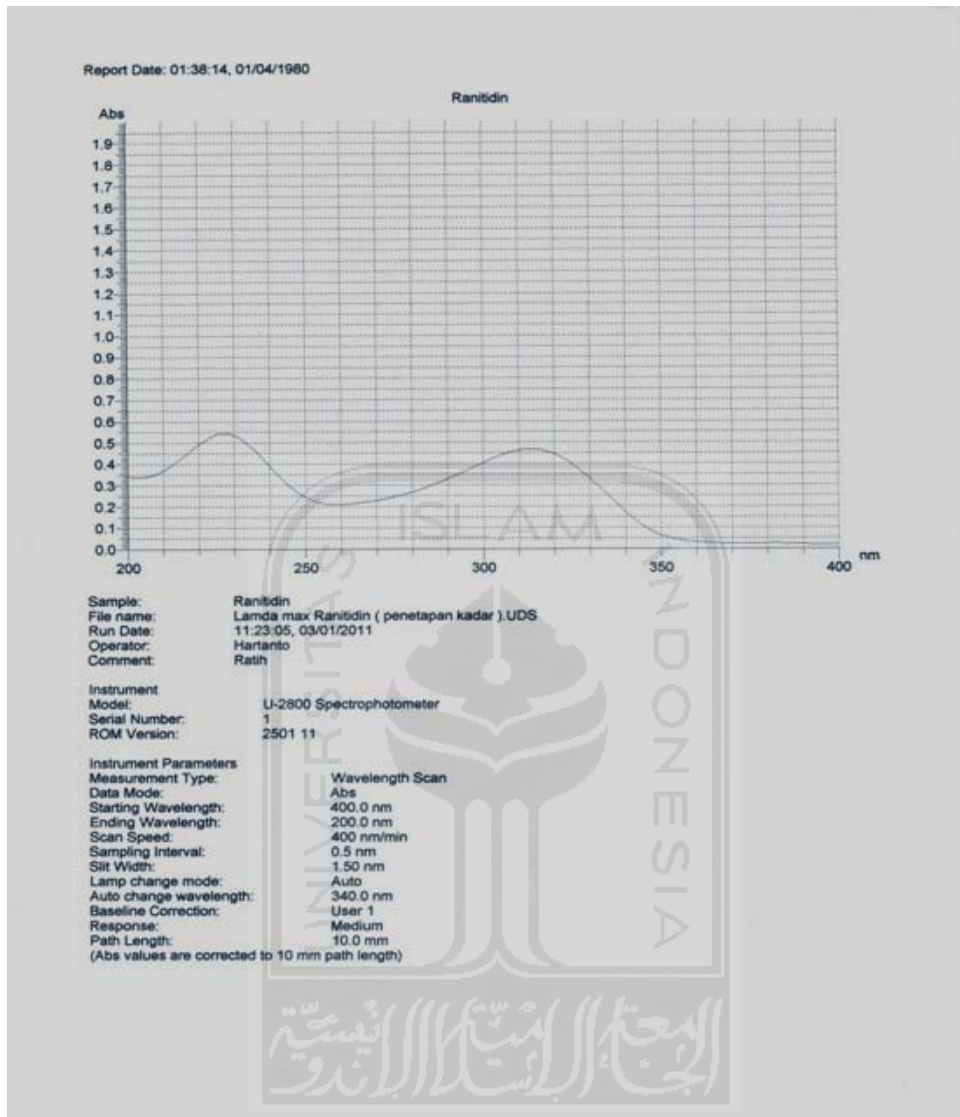
DAFTAR PUSTAKA

- (1) Shargel, L., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Fifth Edition, Mc Graw Hill, Boston, 431-415, 425-432.
- (2) Barends D.M., et al, 2005, *Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dossage Form: Ranitidine Hydrochloride*, available at :
: www.fip.org/files/fip/BPS/BCS/Monographs/kortejarvi%202005.pdf
(diakses 17 desember 2010).
- (3) Anonim, 2010, *Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/menkes/068/1/2010*, available at :
www.depkes.go.id/downloads/HK.02.02_MENKES_068_I_2010.pdf
(diakses 17 desember 2010)
- (4) Stoklosa MJ, Ansel, HC, 1991, *Pharmaceutical Calculation 9th*, Lea & Febiger, London.
- (5) Shargel, L., and Kanfer, I., 2005, *Generic Drug Product Development : Solid Oral Dossage Form*, Marcel Dekker Inc, New York , 187.
- (6) Banakar, U.V., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker Inc., New York, 192-194.
- (7) 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.
- (8) Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, UII Press, Yogyakarta, 31-36.
- (9) Anonim, 2009, *British Pharmacopeia*, The Stasionary Office, London, A291-A302.
- (10) Anonim, 2008, *European Pharmacopeia*, Sixth Edition, Council of Europe, Strasbourg, 266-272.
- (11) Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 73-74, 1085.
- (12) Anonym, 2010, *Informasi Spesialite Obat*, PT.ISFI Penerbitan, Jakarta, 494.
- (13) Sweetman, S.C., 2005, Martindale : *The Complete Drug Refference*, 35th Edition, The Pharmaceutical Press, London.

- (14) Dressman, J., and Kramer, J., 2005, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 43-58.
- (15) Anonim, 2009, *USP-NF*, 32nd Edition, The United State Pharmacopeial Convention, Rockville, 3104.
- (16) Sulaiman, Teuku, N.S., 2007, *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet*, Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, 22-44, 89, 102.
- (17) Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 170.
- (18) Salve, Pallavi, 2010, Simple Validated Spectroscopic Method for Estimation of Ranitidine From Tablet Formulation, *J. Pharm.*, 2(3) : 2071-2074
- (19) Anonim, 2001, *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)*, Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta, 1, 63.
- (20) Anonim, 2005, *Validation of Analytical Procedures Text and Methodology*, available at : http://c11bw1rt.securesites.net/ich/q/q2r2_97_10_28e.pdf (diakses 10 Juni 2011).



Lampiran 1. Hasil panjang gelombang maksimum penetapan kadar.

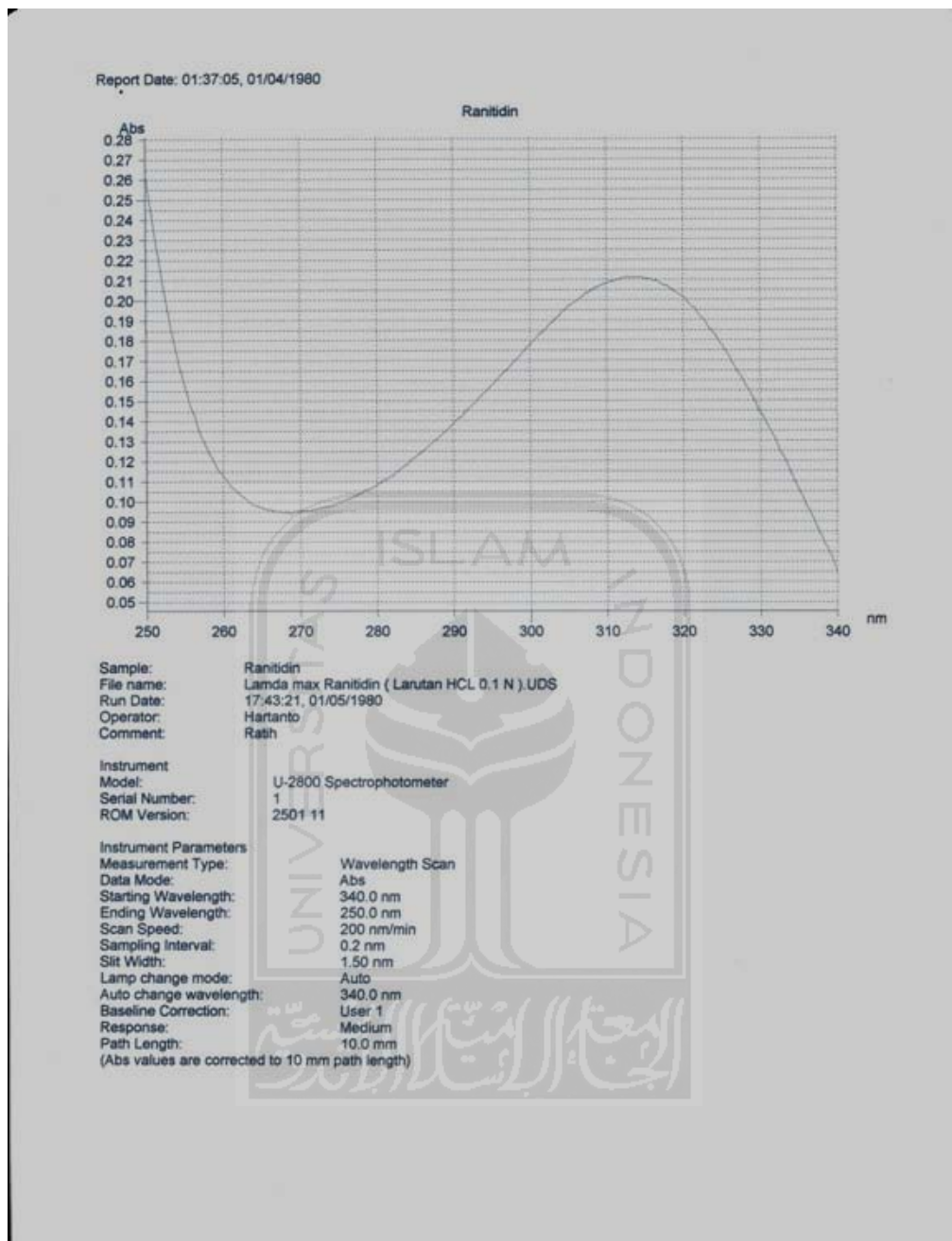


Peak Integration

Method: Rectangular
 Sensitivity: 1
 Threshold: 0.0100

Peaks	Peak #	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Valle:
1	1	400.0	314.5	259.0	0.466	29.465	259.0	0.206
2	2	259.0	226.5	200.0	0.544	22.755	200.0	0.341

Lampiran 2. Hasil panjang gelombang maksimum uji disolusi

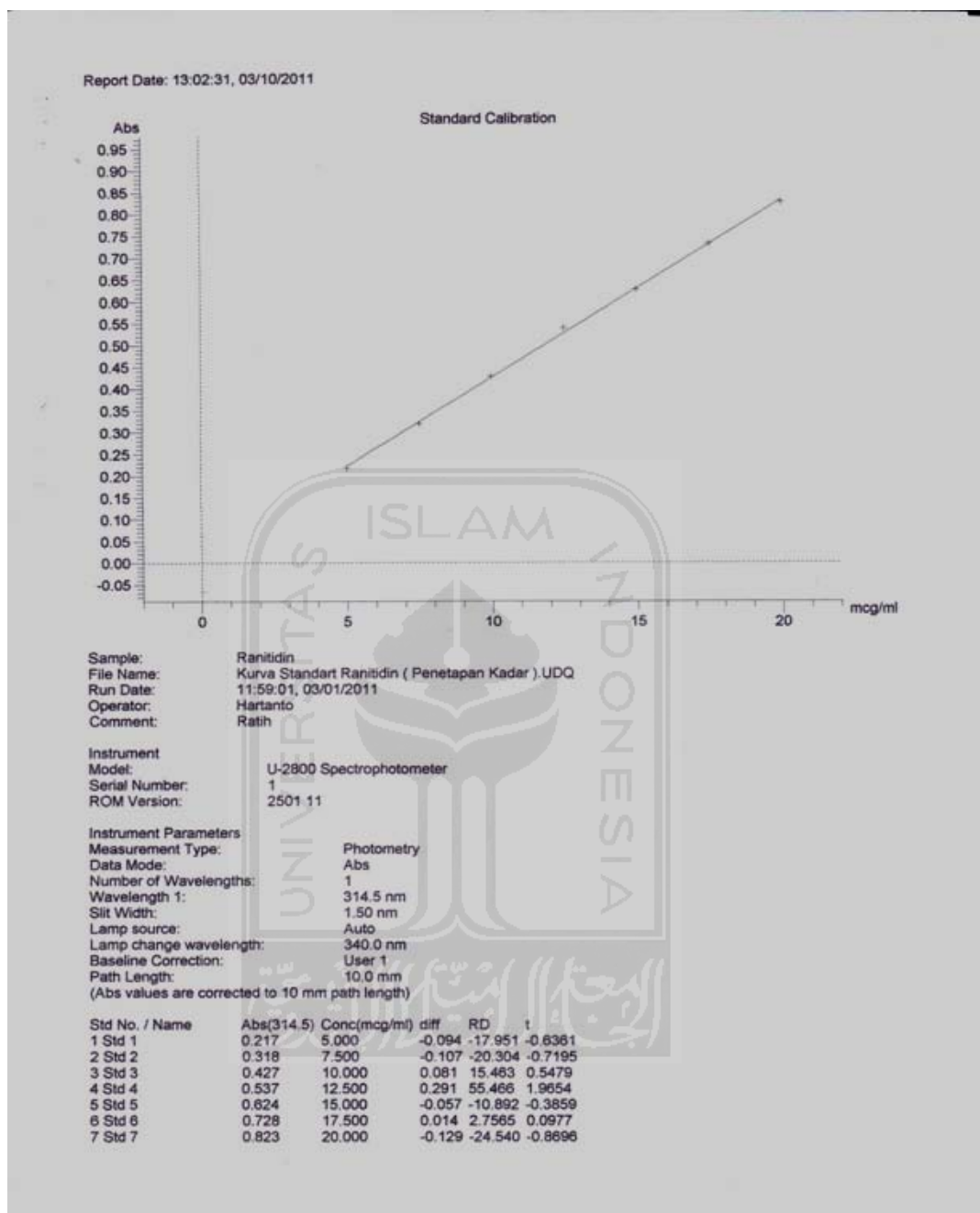


Peak Integration

Method: Rectangular
 Sensitivity: 1
 Threshold: 0.0100

Peaks	Start (nm)	Apex (nm)	End (nm)	Height (Abs)	Area (Abs*nm)	Valley (nm)	Valley
Peak # 1	340.0	313.4	268.8	0.211	10.799	268.8	0.094

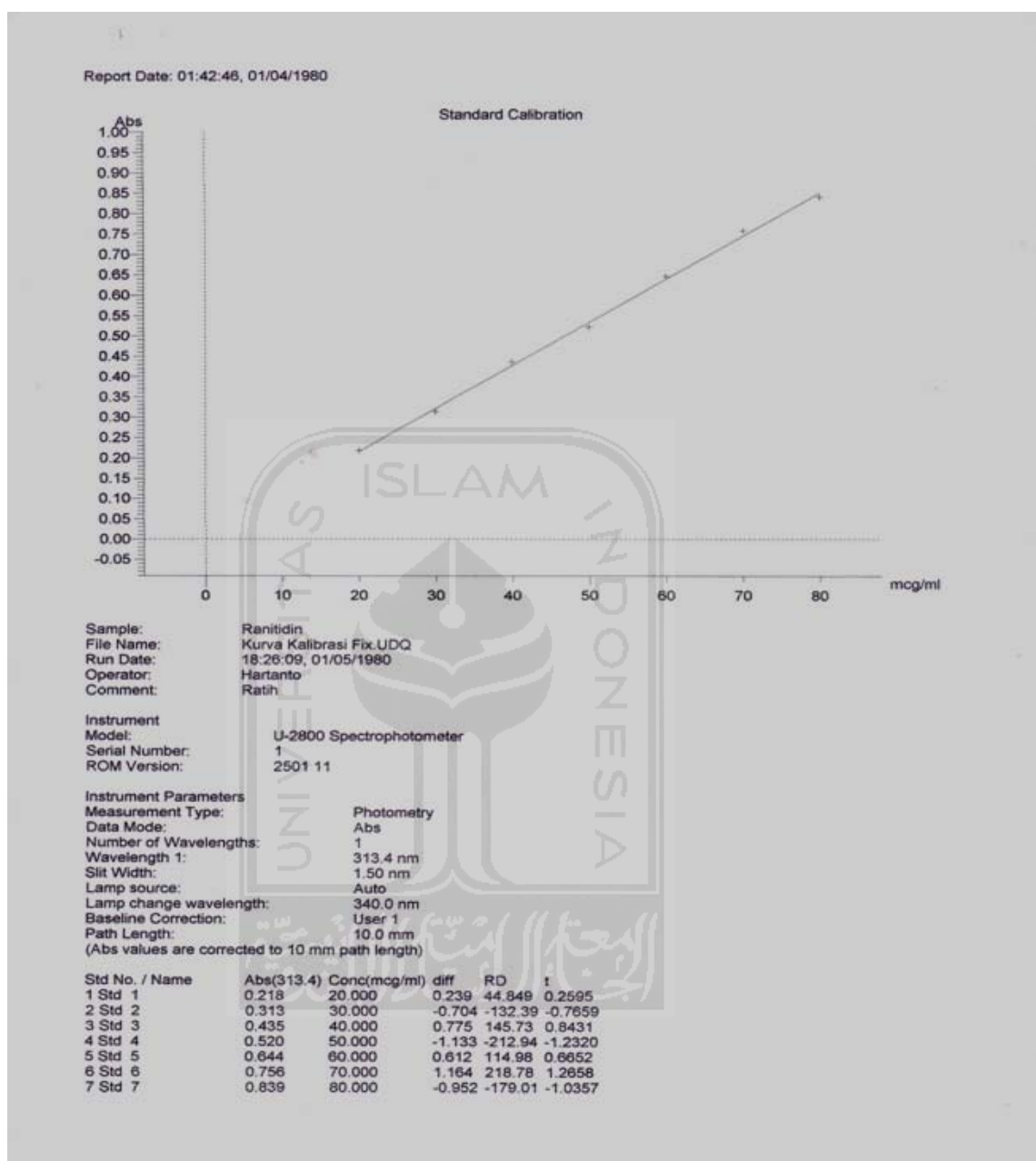
Lampiran 3. Kuva baku penetapan kadar.



Calibration type: 1st order
 Force curve through zero: No
 Start (mcg/ml): 5.000
 End (mcg/ml): 20.000
 A0: 0.0189
 A1: 0.0405
 R: 0.9996
 R2: 0.9992

Samp No. / Name	Abs(314.5)	Conc(mcg/ml)	Avg Conc [SD][CV] (%)
1	0.839	20.257	

Lampiran 4. Kurva baku uji disolusi.



Calibration type: 1st order
 Force curve through zero: No
 Start (mcg/ml): 20.000
 End (mcg/ml): 80.000
 A0: 0.0037
 A1: 0.0106
 R: 0.9991
 R2: 0.9982

Samp No. / Name	Abs(313.4)	Conc(mcg/ml)	Avg Conc [SD][CV] (%)
1	0.754	71.003	

Lampiran 5. Data uji sifat fisik tablet.

1. Hasil uji keseragaman bobot

NO	A		B		C		D		E	
	Bobot (mg)	SD (%)	Bobot (mg)	SD (%)	Bobot (mg)	SD (%)	Bobot (mg)	SD (%)	Bobot (mg)	SD (%)
1.	269,90	1,99	295,00	1,2	288,80	0,78	337,60	0,3	329,90	0,67
2.	299,80	1,03	294,20	0,93	292,10	0,63	336,00	0,17	325,40	2,03
3.	308,70	0,34	290,10	0,48	288,90	0,47	340,70	1,23	327,60	1,37
4.	301,70	0,41	293,60	0,72	287,70	0,89	344,70	2,41	329,10	0,92
5.	302,90	0,01	292,50	0,34	286,80	1,2	334,90	0,49	330,80	0,4
6.	301,30	0,54	290,50	0,34	288,60	0,58	337,90	0,39	338,50	1,91
7.	299,80	1,03	287,10	1,5	291,60	0,46	346,40	2,92	345,50	4,02
8.	303,70	0,25	291,00	0,16	293,70	1,18	333,10	1,03	332,60	0,14
9.	308,20	1,74	291,90	0,14	293,30	1,04	333,50	0,91	329,90	0,67
10.	305,60	0,88	288,40	1,06	291,90	0,56	338,60,	0,6	328,40	0,82
11.	300,20	0,9	290,30	0,41	288,90	0,47	333,10	1,03	330,70	0,43
12.	302,90	0,01	293,50	0,69	289,10	0,4	334,10	0,74	328,80	1,01
13.	313,10	3,36	292,30	0,28	293,30	1,04	339,40	0,83	329,70	0,73
14.	309,60	2,2	292,60	0,38	285,70	1,57	333,40	0,94	335,00	0,86
15.	302,00	0,30	289,50	0,68	293,00	0,94	333,20	1	332,80	0,19
16.	300,70	0,74	288,60	0,99	293,40	1,08	330,90	1,69	327,40	1,43
17.	293,90	2,98	292,70	0,41	287,60	0,92	333,00	1,06	334,30	0,65
18.	297,40	1,89	289,00	0,86	290,60	0,11	338,20	0,48	335,30	0,95
19.	312,10	3,03	293,40	0,65	292,10	0,62	333,10	1,03	337,80	1,7
20.	298,10	1,59	293,70	0,76	288,40	0,65	339,70	0,93	333,30	0,35
\bar{x}	302,93		291,495		290,275		332,14		336,575	
SD	3,44		1,37		2,5		4,69		2,41	
CV	1,14		0,47		0,86		1,41		1,22	

2. Hasil uji kekerasan

NO	A	B	C	D	E
1	7,98	5,85	6,32	9,75	5,77
2	9,28	5,64	6,75	7,87	5,73
3	9,99	5,6	5,86	9,58	6,64
4	9,85	5,23	5,28	8,87	5,13
5	8,74	6,31	6,15	9,05	6,94
\bar{x}	9,168	5,762	6,072	9,024	6,042

3. Hasil uji disintegrasi

NO	A	B	C	D	E
1	8,18	5,52	6,04	12,03	7,44
2	8,14	5,42	6,3	13	6,57
3	8,29	6,01	6,4	14	8,56
\bar{x}	8,34	5,86	6,41	12,68	7,88
SD(%)	0,14	0,17	0,32	1,71	1,01

4. Hasil uji diameter tablet

Replikasi	diameter (mm)				
	A	B	C	D	E
1	8,57	8,14	8,2	9,16	8,97
2	8,49	8,08	8,14	9,14	8,72
3	8,55	8,13	8,1	9,15	8,73
rata-rata	8,54	8,12	8,15	9,15	8,81
SD (%)	0,04	0,03	0,05	0,01	0,14
CV (%)	0,49	0,40	0,62	0,11	1,61

5. Hasil uji ketebalan tablet

Replikasi	ketebalan (mm)				
	A	B	C	D	E
1	3,89	3,47	3,68	3,54	3,85
2	3,79	3,41	3,58	3,47	3,85
3	3,85	3,36	3,61	3,52	3,83
rata-rata	3,84	3,41	3,62	3,51	3,84
SD	0,05	0,06	0,05	0,04	0,01
CV	1,31	1,61	1,42	1,03	0,30

Lampiran 6. Data uji penetapan kadar

Hasil uji penetapan kadar

Replikasi	Absorbansi ($\mu\text{g/ml}$)					
	Kontrol	A	B	C	D	E
1	18,94	10,54	11,48	12,12	13,73	11,88
2	13,19	13,58	16,64	15,53	10,27	15,23
3	11,21	16,77	16,96	13,16	14,81	14,94
4	11,95	16,40	16,67	11,93	14,81	14,77
5	11,41	16,40	14,49	13,98	14,47	16,35
Rata-rata	13,34	14,74	15,25	13,34	13,62	14,63
% Kadar	100	110,48	114,33	100	102,11	109,70
mg/tablet	150	165,72	171,49	150	153,17	164,55



Lampiran 7. Data uji disolusi

1. Hasil disolusi produk A

t (menit)	Rep	Absorbansi	F.P (x)	mg/ml	mg/900ml	F.K	S.K	%Terdisolusi
5	1	0,372	0	34,75	31,27	0	31,27	18,87
5	2	0,339	0	31,63	28,47	0	28,47	17,18
5	3	0,414	0	38,71	34,84	0	34,84	21,02
5	4	0,222	0	20,59	18,53	0	18,53	11,18
5	5	0,281	0	26,16	23,54	0	23,54	14,21
5	6	0,29	0	27,01	24,31	0	24,31	14,67
10	1	0,801	0	75,22	67,70	0,17	67,87	40,95
10	2	0,831	0	78,05	70,24	0,16	70,40	42,48
10	3	0,893	0	83,90	75,51	0,19	75,70	45,68
10	4	0,874	0	82,10	73,89	0,10	74,00	44,65
10	5	0,701	0	65,78	59,20	0,13	59,34	35,80
10	6	0,83	0	77,95	70,16	0,14	70,29	42,42
15	1	0,231	5	107,22	96,50	0,55	97,05	58,56
15	2	0,22	5	102,03	91,83	0,55	92,37	55,74
15	3	0,231	5	107,22	96,50	0,61	97,11	58,60
15	4	0,227	5	105,33	94,80	0,51	95,31	57,51
15	5	0,202	5	93,54	84,18	0,46	84,64	51,08
15	6	0,206	5	95,42	85,88	0,52	86,41	52,14
20	1	0,286	5	133,16	119,84	1,09	120,93	72,97
20	2	0,274	5	127,50	114,75	1,06	115,81	69,88
20	3	0,33	5	153,92	138,52	1,15	139,67	84,28
20	4	0,287	5	133,63	120,27	1,04	121,31	73,20
20	5	0,251	5	116,65	104,99	0,93	105,91	63,91
20	6	0,256	5	119,01	107,11	1,00	108,11	65,24
30	1	0,327	5	152,50	137,25	1,75	139,00	83,88
30	2	0,303	5	141,18	127,06	1,70	128,76	77,70
30	3	0,347	5	161,93	145,74	1,92	147,66	89,10
30	4	0,344	5	160,52	144,47	1,71	146,18	88,21
30	5	0,335	5	156,27	140,65	1,51	142,16	85,78
30	6	0,334	5	155,80	140,22	1,60	141,82	85,58
45	1	0,351	5	163,82	147,44	2,51	149,95	90,49
45	2	0,349	5	162,88	146,59	2,40	148,99	89,91
45	3	0,351	5	163,82	147,44	2,73	150,17	90,61
45	4	0,354	5	165,24	148,71	2,51	151,22	91,25
45	5	0,336	5	156,75	141,07	2,29	143,36	86,51
45	6	0,34	5	158,63	142,77	2,38	145,14	87,58
60	1	0,354	5	165,24	148,71	3,33	152,05	91,75
60	2	0,354	5	165,24	148,71	3,22	151,93	91,68
60	3	0,354	5	165,24	148,71	3,55	152,26	91,88
60	4	0,356	5	166,18	149,56	3,34	152,90	92,26
60	5	0,353	5	164,76	148,29	3,08	151,36	91,34
60	6	0,352	5	164,29	147,86	3,17	151,03	91,14

Keterangan : F.P : Faktor pengenceran

F.K : Faktor koreksi

S.K : Setelah koreksi

2. Hasil laju disolusi produk B

t (menit)	Rep	Absorbansi	F,P (x)	mg/ml	mg/900ml	F,K	S,K	%Terdisolusi
5	1	0,742	0	69,65	62,69	0	62,69	36,55
5	2	0,812	0	76,25	68,63	0	68,63	40,02
5	3	0,887	0	83,33	75,00	0	75,00	43,73
5	4	0,717	0	67,29	60,56	0	60,56	35,32
5	5	0,889	0	83,52	75,17	0	75,17	43,83
5	6	0,828	0	77,76	69,99	0	69,99	40,81
10	1	0,251	5	116,65	104,99	0,35	105,33	61,42
10	2	0,268	5	124,67	112,20	0,38	112,58	65,65
10	3	0,282	5	131,27	118,15	0,42	118,56	69,14
10	4	0,272	5	126,56	113,90	0,34	114,24	66,61
10	5	0,283	5	131,75	118,57	0,42	118,99	69,39
10	6	0,261	5	121,37	109,23	0,39	109,62	63,92
15	1	0,324	5	151,08	135,98	0,93	136,91	79,83
15	2	0,334	5	155,80	140,22	1,00	141,23	82,35
15	3	0,329	5	153,44	138,10	1,07	139,17	81,15
15	4	0,327	5	152,50	137,25	0,97	138,22	80,60
15	5	0,341	5	159,10	143,19	1,08	144,27	84,13
15	6	0,332	5	154,86	139,37	1,00	140,37	81,85
20	1	0,371	5	173,25	155,93	1,69	157,62	91,91
20	2	0,372	5	173,73	156,35	1,78	158,14	92,21
20	3	0,335	5	156,27	140,65	1,84	142,49	83,09
20	4	0,354	5	165,24	148,71	1,73	150,44	87,73
20	5	0,359	5	167,59	150,83	1,87	152,71	89,05
20	6	0,369	5	172,31	155,08	1,77	156,85	91,46
30	1	0,385	5	179,86	161,87	2,55	164,43	95,88
30	2	0,355	5	165,71	149,14	2,65	151,79	88,51
30	3	0,345	5	160,99	144,89	2,62	147,51	86,02
30	4	0,376	5	175,61	158,05	2,56	160,61	93,66
30	5	0,367	5	171,37	154,23	2,71	156,94	91,52
30	6	0,376	5	175,61	158,05	2,63	160,68	93,70
45	1	0,375	5	175,14	157,63	3,45	161,08	93,93
45	2	0,375	5	175,14	157,63	3,48	161,11	93,95
45	3	0,346	5	161,46	145,32	3,43	148,74	86,74
45	4	0,379	5	177,03	159,33	3,44	162,76	94,91
45	5	0,374	5	174,67	157,20	3,57	160,77	93,75
45	6	0,396	5	185,05	166,54	3,51	170,05	99,16
60	1	0,385	5	179,86	161,87	4,33	166,20	96,92
60	2	0,385	5	179,86	161,87	4,36	166,23	96,93
60	3	0,356	5	166,18	149,56	4,23	153,80	89,68
60	4	0,384	5	179,39	161,45	4,32	165,77	96,66
60	5	0,38	5	177,50	159,75	4,44	164,19	95,74
60	6	0,392	5	183,16	164,84	4,43	169,28	98,71

Keterangan : F.P : Faktor pengenceran

F.K : Faktor koreksi

S.K : Setelah koreksi

3. Hasil laju disolusi produk C

t (menit)	Rep	Absorbansi	F.P (x)	mg/ml	mg/900ml	F.K	S.K	%Terdisolusi
5	1	0,259	5	120,42	108,38	0	108,38	72,25
5	2	0,691	0	64,84	58,36	0	58,36	38,90
5	3	0,856	0	80,41	72,37	0	72,37	48,24
5	4	0,799	0	75,03	67,53	0	67,53	45,02
5	5	0,2	5	92,59	83,33	0	83,33	55,56
5	6	0,867	0	81,44	73,30	0	73,30	48,87
10	1	0,262	5	121,84	109,66	0,60	110,26	73,51
10	2	0,229	5	106,27	95,65	0,32	95,97	63,98
10	3	0,285	5	132,69	119,42	0,40	119,82	79,88
10	4	0,275	5	127,97	115,17	0,38	115,55	77,03
10	5	0,221	5	102,50	92,25	0,46	92,71	61,81
10	6	0,23	5	106,75	96,07	0,41	96,48	64,32
15	1	0,273	5	127,03	114,33	1,21	115,54	77,02
15	2	0,285	5	132,69	119,42	0,86	120,28	80,18
15	3	0,304	5	141,65	127,49	1,07	128,55	85,70
15	4	0,301	5	140,24	126,21	1,02	127,23	84,82
15	5	0,311	5	144,95	130,46	0,98	131,43	87,62
15	6	0,306	5	142,59	128,33	0,94	129,28	86,18
20	1	0,313	5	145,90	131,31	1,85	133,15	88,77
20	2	0,332	5	154,86	139,37	1,52	140,89	93,93
20	3	0,34	5	158,63	142,77	1,77	144,54	96,36
20	4	0,324	5	151,08	135,98	1,72	137,69	91,80
20	5	0,322	5	150,14	135,13	1,70	136,83	91,22
20	6	0,327	5	152,50	137,25	1,65	138,90	92,60
30	1	0,335	5	156,27	140,65	2,58	143,22	95,48
30	2	0,341	5	159,10	143,19	2,29	145,49	96,99
30	3	0,353	5	164,76	148,29	2,57	150,85	100,57
30	4	0,344	5	160,52	144,47	2,47	146,94	97,96
30	5	0,332	5	154,86	139,37	2,45	141,82	94,55
30	6	0,356	5	166,18	149,56	2,42	151,98	101,32
45	1	0,341	5	159,10	143,19	3,36	146,55	97,70
45	2	0,332	5	154,86	139,37	3,09	142,46	94,97
45	3	0,354	5	165,24	148,71	3,39	152,10	101,40
45	4	0,352	5	164,29	147,86	3,27	151,14	100,76
45	5	0,33	5	153,92	138,52	3,23	141,75	94,50
45	6	0,346	5	161,46	145,32	3,25	148,56	99,04
60	1	0,354	5	165,24	148,71	4,15	152,87	101,91
60	2	0,346	5	161,46	145,32	3,86	149,18	99,45
60	3	0,33	5	153,92	138,52	4,22	142,74	95,16
60	4	0,364	5	169,95	152,96	4,10	157,05	104,70
60	5	0,356	5	166,18	149,56	3,99	153,56	102,37
60	6	0,352	5	164,29	147,86	4,05	151,92	101,28

Keterangan : F.P : Faktor pengenceran

F.K : Faktor koreksi

S.K : Setelah koreksi

4. Hasil laju disolusi produk D

t (menit)	Rep	Absorbansi	F.P (x)	mg/ml	mg/900ml	F.K	S.K	%Terdisolusi
5	1	0,3	0	27,95	25,16	0	25,16	16,42
5	2	0,454	0	42,48	38,23	0	38,23	24,96
5	3	0,266	0	24,75	22,27	0	22,27	14,54
5	4	0,531	0	49,75	44,77	0	44,77	29,23
5	5	0,483	0	45,22	40,70	0	40,70	26,57
5	6	0,437	0	40,88	36,79	0	36,79	24,02
10	1	0,673	0	63,14	56,83	0,14	56,97	37,19
10	2	0,587	0	55,03	49,53	0,21	49,74	32,47
10	3	0,631	0	59,18	53,26	0,12	53,39	34,85
10	4	0,207	5	95,90	86,31	0,25	86,56	56,51
10	5	0,201	5	93,07	83,76	0,23	83,99	54,83
10	6	0,204	5	94,48	85,03	0,20	85,24	55,65
15	1	0,22	5	102,03	91,83	0,46	92,28	60,25
15	2	0,202	5	93,54	84,18	0,49	84,67	55,28
15	3	0,255	5	118,54	106,68	0,42	107,10	69,92
15	4	0,248	5	115,24	103,71	0,73	104,44	68,19
15	5	0,236	5	109,58	98,62	0,69	99,31	64,84
15	6	0,234	5	108,63	97,77	0,68	98,45	64,27
20	1	0,301	5	140,24	126,21	0,97	127,18	83,03
20	2	0,29	5	135,05	121,54	0,96	122,50	79,97
20	3	0,302	5	140,71	126,64	1,01	127,65	83,34
20	4	0,31	5	144,48	130,03	1,30	131,34	85,75
20	5	0,305	5	142,12	127,91	1,24	129,15	84,32
20	6	0,312	5	145,42	130,88	1,22	132,10	86,25
30	1	0,31	5	144,48	130,03	1,67	131,70	85,98
30	2	0,305	5	142,12	127,91	1,63	129,54	84,57
30	3	0,314	5	146,37	131,73	1,72	133,45	87,12
30	4	0,321	5	149,67	134,70	2,03	136,73	89,27
30	5	0,315	5	146,84	132,16	1,95	134,11	87,55
30	6	0,323	5	150,61	135,55	1,95	137,50	89,77
45	1	0,316	5	147,31	132,58	2,39	134,97	88,12
45	2	0,312	5	145,42	130,88	2,34	133,22	86,98
45	3	0,32	5	149,20	134,28	2,45	136,73	89,26
45	4	0,33	5	153,92	138,52	2,78	141,30	92,25
45	5	0,324	5	151,08	135,98	2,68	138,66	90,53
45	6	0,334	5	155,80	140,22	2,70	142,92	93,31
60	1	0,322	5	150,14	135,13	3,13	138,25	90,26
60	2	0,336	5	156,75	141,07	3,07	144,14	94,10
60	3	0,326	5	152,03	136,83	3,19	140,02	91,41
60	4	0,34	5	158,63	142,77	3,54	146,31	95,52
60	5	0,335	5	156,27	140,65	3,44	144,09	94,07
60	6	0,342	5	159,58	143,62	3,48	147,10	96,04

Keterangan : F.P : Faktor pengenceran

F.K : Faktor koreksi

S.K : Setelah koreksi

5. Hasil laju disolusi produk E

t (menit)	Rep	Absorbansi	F.P (x)	mg/ml	mg/900ml	F.K	S.K	%Terdisolusi
5	1	0,336	5	156,75	141,07	0	141,07	85,73
5	2	0,312	5	145,42	130,88	0	130,88	79,54
5	3	0,358	5	167,12	150,41	0	150,41	91,41
5	4	0,357	5	166,65	149,99	0	149,99	91,15
5	5	0,354	5	165,24	148,71	0	148,71	90,38
5	6	0,384	5	179,39	161,45	0	161,45	98,11
10	1	0,401	5	187,41	168,67	0,78	169,45	102,97
10	2	0,387	5	180,80	162,72	0,73	163,45	99,33
10	3	0,358	5	167,12	150,41	0,84	151,25	91,92
10	4	0,357	5	166,65	149,99	0,83	150,82	91,65
10	5	0,386	5	180,33	162,30	0,74	163,04	99,08
10	6	0,385	5	179,86	161,87	0,9	162,77	98,92
15	1	0,39	5	182,22	164,00	1,72	165,72	100,71
15	2	0,369	5	172,31	155,08	1,63	156,71	95,24
15	3	0,367	5	171,37	154,23	1,68	155,91	94,75
15	4	0,35	5	163,35	147,01	1,66	148,67	90,35
15	5	0,382	5	178,44	160,60	1,64	162,24	98,60
15	6	0,361	5	168,54	151,68	1,8	153,48	93,27
20	1	0,372	5	173,73	156,35	2,63	158,98	96,62
20	2	0,363	5	169,48	152,53	2,49	155,02	94,21
20	3	0,36	5	168,07	151,26	2,54	153,80	93,47
20	4	0,35	5	163,35	147,01	2,48	149,49	90,85
20	5	0,384	5	179,39	161,45	2,53	163,98	99,65
20	6	0,358	5	167,12	150,41	2,64	153,05	93,01
30	1	0,36	5	168,07	151,26	3,5	154,76	94,05
30	2	0,362	5	169,01	152,11	3,34	155,45	94,47
30	3	0,353	5	164,76	148,29	3,38	151,67	92,17
30	4	0,34	5	158,63	142,77	3,3	146,07	88,77
30	5	0,372	5	173,73	156,35	3,43	159,78	97,10
30	6	0,346	5	161,46	145,32	3,48	148,80	90,43
45	1	0,356	5	166,18	149,56	4,34	153,90	93,53
45	2	0,355	5	165,71	149,14	4,19	153,33	93,18
45	3	0,352	5	164,29	147,86	4,2	152,06	92,41
45	4	0,337	5	157,22	141,50	4,09	145,59	88,47
45	5	0,366	5	170,90	153,81	4,3	158,11	96,08
45	6	0,338	5	157,69	141,92	4,29	146,21	88,85
60	1	0,355	5	165,71	149,14	5,17	154,31	93,78
60	2	0,354	5	165,24	148,71	5,02	153,73	93,43
60	3	0,348	5	162,41	146,17	5,02	151,19	91,88
60	4	0,333	5	155,33	139,80	4,88	144,68	87,92
60	5	0,364	5	169,95	152,96	5,15	158,11	96,08
60	6	0,339	5	158,16	142,34	5,08	147,42	89,59

Keterangan : F.P : Faktor pengenceran

F.K : Faktor koreksi

S.K : Setelah koreksi

Lampiran 8. Data nilai AUC

1. Hasil perhitungan AUC produk A

Replikasi	AUC						
	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
1	47,17	149,56	248,78	248,78	784,25	1307,72	1366,76
2	42,95	149,15	245,56	245,56	737,89	1257,01	1361,88
3	52,55	166,75	260,69	260,69	866,92	1347,87	1368,69
4	27,96	139,59	255,41	255,41	807,04	1345,94	1376,36
5	35,52	125,03	217,20	217,20	748,46	1292,18	1333,84
6	36,67	142,71	236,39	236,39	754,07	1298,71	1340,41

2. Hasil perhitungan AUC produk B

Replikasi	AUC						
	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
1	91,38	244,94	353,14	429,36	938,95	1423,58	1431,34
2	100,05	264,17	370,01	436,42	903,63	1368,43	1431,59
3	109,33	282,17	375,73	410,60	845,53	1295,65	1323,13
4	88,29	254,83	368,03	420,82	906,92	1414,24	1436,81
5	109,58	283,04	383,78	432,94	902,82	1389,49	1421,19
6	102,03	261,83	364,44	433,29	925,81	1446,45	1484,04

3. Hasil perhitungan AUC produk C

Replikasi	AUC						
	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
1	180,64	364,40	376,32	414,48	921,25	1448,86	1502,71
2	97,26	257,21	360,41	435,28	954,59	1439,74	1497,08
3	120,61	320,31	413,96	455,16	984,66	1514,79	1458,20
4	112,54	305,13	404,63	441,53	948,77	1490,38	1474,22
5	138,89	293,41	373,58	447,10	928,84	1417,86	1540,95
6	122,17	282,96	376,26	446,97	969,61	1448,86	1476,52

4. Hasil perhitungan AUC produk D

Replikasi	AUC						
	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
1	41,06	134,04	243,60	358,19	845,07	1305,75	1337,84
2	62,40	143,58	219,38	338,14	822,74	1286,63	1358,11
3	36,35	123,48	261,95	383,16	852,31	1322,91	1355,09
4	73,07	214,35	311,74	384,83	875,06	1361,37	1408,30
5	66,42	203,50	299,17	372,88	859,36	1335,60	1384,47
6	60,05	199,17	299,80	376,29	880,07	1373,09	1420,08

5. Hasil perhitungan AUC produk E

Replikasi	AUC						
	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
1	214,33	471,77	837,90	493,31	577,14	1406,84	1404,78
2	198,85	447,18	800,40	473,61	565,52	1407,36	1399,54
3	228,52	458,31	767,90	470,54	559,50	1384,37	1382,17
4	227,87	457,01	748,73	453,01	543,02	1329,33	1322,98
5	225,94	473,64	813,19	495,62	595,37	1448,91	1441,27
6	245,29	492,59	790,64	465,72	555,48	1344,60	1338,35

Lampiran 9. Data nilai *Dissolution Efficiency*

1. Hasil nilai DE produk A

Replikasi	DE		
	5%	30%	60%
1	9,43	51,95	51,95
2	8,59	49,65	49,65
3	10,51	56,80	56,80
4	5,59	51,89	51,89
5	7,10	47,12	47,12
6	7,33	48,78	48,78
\bar{x}	8,09	51,03	69,95

2. Hasil nilai DE produk B

Replikasi	DE		
	5%	30%	60%
1	18,28	68,59	81,88
2	20,01	69,14	81,24
3	21,87	67,45	77,37
4	17,66	67,96	81,50
5	21,92	70,41	82,05
6	20,41	69,58	83,63
\bar{x}	20,02	68,85	81,28

3. Hasil nilai DE produk C

Replikasi	DE		
	5%	30%	60%
1	36,13	75,24	86,72
2	19,45	70,16	83,38
3	24,12	76,49	88,06
4	22,51	73,75	87,40
5	27,78	72,73	84,60
6	24,43	73,27	86,72
\bar{x}	25,74	73,61	86,15

4. Hasil nilai DE produk D

Replikasi	DE		
	5%	30%	60%
1	8,21	54,07	71,09
2	12,48	52,87	70,52
3	7,27	55,24	72,25
4	14,61	61,97	77,15
5	13,28	60,04	75,36
6	12,01	60,51	76,81
\bar{x}	8,21	54,07	71,09

5. Hasil nilai DE produk E

Replikasi	DE		
	5%	30%	60%
1	42,87	86,48	90,10
2	39,77	82,85	88,21
3	45,70	82,83	87,52
4	45,57	80,99	84,70
5	45,19	86,79	91,57
6	49,06	84,99	87,21
\bar{x}	44,69	84,15	88,22

Lampiran 10. Data hasil analisis uji statistik DE_{5%}

1. Hasil uji T produk A & B

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 produk A	8.0917	6	1.77255	.72364
produk B	20.0250	6	1.77661	.72530

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 produk A & produk B	6	.372	.467

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	-11.93333	1.98824	.81170	-14.01987	-9.84680	-14.702	5	.000	

2. Hasil uji T produk A & C

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 produk A	8.0917	6	1.77255	.72364
produk C	25.7367	6	5.76977	2.35550

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 produk A & produk C	6	.272	.602

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	-17.64500	5.55598	2.26822	-23.47564	-11.81436	-7.779	5	.001	

3. Hasil uji T produk A & D

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	8.0917	6	1.77255	.72364
	produk D	11.3100	6	2.91758	1.19110

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	produk A & produk D	6	-.931	.007

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	-3.21833	4.61362	1.88350	-8.06003	1.62336	-1.709	5	.148

4. Hasil uji T produk A & E

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	8.0917	6	1.77255	.72364
	produk E	44.6933	6	3.11962	1.27358

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	produk A & produk E	6	-.306	.555

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	-36.60167	4.03265	1.64632	-40.83368	-32.36966	-22.232	5	.000

5 . Hasil uji T produk B & C

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk B	20.0250	6	1.77661	.72530
	produk C	25.7367	6	5.76977	2.35550

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	produk B & produk C	6	-.196	.710

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	-5.71167	6.36054	2.59668	-12.38664	.96331	-2.200	5	.079



Lampiran 11. Data hasil analisis uji statistik DE_{30%}

1. Hasil uji T produk A & B

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	51.0317	6	3.38035	1.38002
	produk B	68.8550	6	1.08353	.44235

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 produk A & produk B	6	-.941	.005

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	-17.82333	4.41484	1.80235	-22.45642	-13.19025	-9.889	5	.000

2. Hasil uji T produk A & C

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	51.0317	6	3.38035	1.38002
	produk C	73.6067	6	2.18006	.89001

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 produk A & produk C	6	.738	.094

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	-22.57500	2.30167	.93965	-24.99045	-20.15955	-24.025	5	.000

3. Hasil uji T produk A & D

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	51.0317	6	3.38035	1.38002
	produk D	57.4500	6	3.84154	1.56830

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	produk A & produk D	6	-.349	.498

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	-6.41833	5.93721	2.42385	-12.64905	-.18762	-2.648	5	.046

4. Hasil uji T produk A & E

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	51.0317	6	3.38035	1.38002
	produk E	84.1550	6	2.30313	.94025

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	produk A & produk E	6	-.478	.338

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	-33.12333	4.91678	2.00727	-38.28318	-27.96349	-16.502	5	.000

5. Hasil uji T produk B & C

Paired Samples Statistics

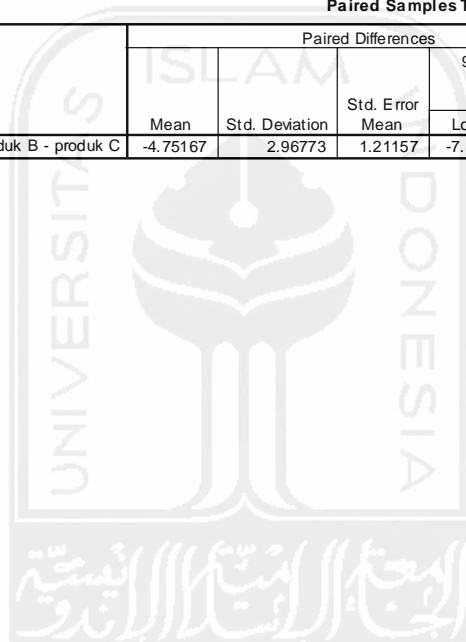
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk B	68.8550	6	1.08353	.44235
	produk C	73.6067	6	2.18006	.89001

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	produk B & produk C	6	-.610	.199

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	-4.75167	2.96773	1.21157	-7.86611	-1.63723	-3.922	5	.011



Lampiran 12. Data hasil analisis uji statistik DE_{60%}

1. Hasil uji T produk A & B

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	69.9533	6	2.35376	.96092
	produk B	81.2783	6	2.08871	.85271

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 produk A & produk B	6	-.797	.058

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	-11.32500	4.21195	1.71952	-15.74517	-6.90483	-6.586	5	.001

2. Hasil uji T produk A & C

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	69.9533	6	2.35376	.96092
	produk C	86.1467	6	1.78526	.72883

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 produk A & produk C	6	.782	.066

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	-16.19333	1.46690	.59886	-17.73275	-14.65392	-27.040	5	.000

3. Hasil uji T produk A & D

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	69.9533	6	2.35376	.96092
	produk D	73.8633	6	2.93929	1.19996

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	produk A & produk D	6	-.197	.709

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	-3.91000	4.11130	1.67843	-8.22454	.40454	-2.330	5	.067

4. Hasil uji T produk A & E

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk A	69.9533	6	2.35376	.96092
	produk E	88.2183	6	2.39405	.97737

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	produk A & produk E	6	-.478	.337

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	-18.26500	4.08171	1.66635	-22.54850	-13.98150	-10.961	5	.000

5. Hasil uji T produk B & C

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	produk B	81.2783	6	2.08871	.85271
	produk C	86.1467	6	1.78526	.72883

Paired Samples Correlations

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 produk B & produk C	6	-.354	.492

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	-4.86833	3.19180	1.30305	-8.21792	-1.51875	-3.736	5	.013

Lampiran 13. Gambar alat yang digunakan

Gambar 10. Timbangan analitik



Gambar 11. Mikrometer

Gambar 12. *Hardness Tester*Gambar 13. *Disintegration tester*

Gambar 14. Alat uji disolusi



Gambar 15. Spektrofotometer UV



IDENTITAS PRODUK UJI DAN PRODUK INOVATOR

1. Tablet A (Produk Inovator)

Nama obat : Zantac[®]
Komposisi : Tiap tablet mengandung ranitidine hidroklorida 150 mg
Pabrik : PT Glaxo Smith
No. batch : 288010
Expired date : Maret 2015
Diperoleh dari : Apotek K-24 Demangan Baru

2. Tablet B (Produk Uji)

Nama obat : Radin[®]
Komposisi : Tiap tablet mengandung ranitidine hidroklorida 150 mg
Pabrik : PT Dixa Medica
No. batch : 2801322
Expired date : November 2012
Diperoleh dari : Apotek K-24 Demangan Baru

3. Tablet C (Produk Uji)

Nama obat : Ranitidin
Komposisi : Tiap tablet mengandung ranitidine hidroklorida 150 mg
Pabrik : PT Dixa Medica
No. batch : 2701138
Expired date : November 2012
Diperoleh dari : Apotek K-24 Demangan Baru

4. Tablet D (Produk Uji)

Nama obat : Ranitidin
Komposisi : Tiap tablet mengandung ranitidine hidroklorida 150 mg
Pabrik : PT Bernofarm
No. batch : TSL 1423
Expired date : Oktober 2013
Diperoleh dari : Apotek K-24 Demangan Baru

5. Tablet E (Produk Uji)

Nama obat : Ranitidin

Komposisi : Tiap tablet mengandung ranitidine hidroklorida 150 mg

Pabrik : PT Indofarma

No. batch : BFOJO12

Expired date : Desember 2013

Diperoleh dari : Apotek K-24 Demangan Baru

