

Analisis Kadar Digoksin Dalam Sediaan Tablet Generik Dari 4 Pabrik Dengan Metode KCKT

Ningtyas, Kartika Mutiara¹

¹Jurusan Farmasi Poltekkes Bandung

E-mail: kartikamutiara23@gmail.com

ABSTRAK: Tablet digoksin merupakan obat inotropik yang dapat meningkatkan kekuatan kontraksi jantung pada pasien gagal jantung. Tujuan penelitian ini, menetapkan kadar digoksin dalam sediaan tablet digoksin generik dari 4 pabrik dan membandingkan hasil penetapan yang diperoleh dengan persyaratan kadar yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia edisi V. Dalam penelitian ini dilakukan penetapan kadar dengan metode KCKT menggunakan kolom C₁₈ (4,6 mm x 150 mm), fase gerak air : asetonitril (75:25), laju alir 0,5 mL/menit, dan detektor UV dengan panjang gelombang 220 nm. Metode analisis yang digunakan divalidasi berdasarkan parameter linieritas, LoD dan LoQ, akurasi dan presisi. Hasil uji linieritas diperoleh dari 7 variasi konsentrasi (5, 10, 15, 20, 25, 30, dan 35 ppm) dengan koefisien korelasi (r) = 0,9973. Nilai LoD dan LoQ masing-masing adalah 0,0006 mg/L dan 0,0021 mg/L, dan nilai akurasi adalah 101,58% serta nilai RSD sebesar 0,924%. Dari hasil penelitian yang dilakukan, diperoleh kadar sebagai berikut sampel A 97,12%, sampel B 89,64%, sampel C 92,23% dan sampel D 102,54%. Berdasarkan hasil penelitian, 3 dari 4 sampel memenuhi syarat dan sisanya tidak memenuhi syarat yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia edisi V, yaitu mengandung digoksin tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Kata kunci: Digoksin, Gagal jantung, KCKT, Validasi

Analysis Of Digoxin Levels In Generical Tablet From 4 Factories Using HPLC Method

ABSTRACT: *Digoxin tablets is an inotropic drug that can increase the strength of heart contractions in patients with heart failure. The purpose of these study was to determine the digoxin levels in the generic digoxin tablet preparations from 4 factories and compare the results of the determination with Indonesian Pharmacope 5th. edition requirement. In these study, the method used for determining digoxin tablet wa HPLC, using C18 column (4.6 mm x 150 mm) as stationary phase, aquadest : acetonitrile (75:25) as mobile phase, 0.5 mL / min flow rate, and UV detector with 220 nm wavelength. The analytical methods were validated based on linearity, LoD and LoQ, accuracy and precision. The linearity test results from 7 variations of concentration (5, 10, 15, 20, 25, 30, and 35 ppm) with correlation coefficient (r) = 0.9973. LoD and LoQ values were 0.0006 mg / L and 0.0021 mg / L, and accuracy is 101.58% and RSD value is 0.924%. From the results of study, obtained the following levels of samples A 97.12%, samples B 89.64%, samples C 92.23% and sample D 102.54%. Based on the results of these study, 3 out of 4 samples were eligible and the last not eligible with Indonesian Pharmacope 5th edition, which contained not less than 90.0% digoxin and not more than 105.0% of the amount stated on the label.*

Keywords: *Digoxin, Heart Failure, HPLC, Validation*

PENDAHULUAN

Berdasarkan Pusat Data dan Informasi Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, bahwa di seluruh dunia setiap tahunnya lebih dari 36 juta orang meninggal karena penyakit tidak menular (PTM) (63% dari seluruh kematian). Lebih dari 9 juta kematian yang disebabkan oleh penyakit tidak menular terjadi sebelum usia 60 tahun, dan 90% dari kematian “dini” tersebut terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Secara global PTM penyebab kematian utama pada tiap tahunnya adalah penyakit kardiovaskuler. Penyakit kardiovaskuler adalah penyakit yang disebabkan gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah, seperti penyakit jantung koroner, penyakit gagal jantung atau payah jantung, hipertensi dan stroke¹.

Gagal jantung (*decompensatio cordis*) adalah suatu keadaan jantung tidak mampu lagi menjaga peredaran darah, sehingga volume darah yang dikeluarkan oleh kedua ventrikel per menit menurun dan arteri mendapat darah terlalu sedikit. Sebagai akibat kelemahan jantung ini, darah terbungung di vena paru-paru dan kaki, yang menimbulkan sesak dada dan edema pergelangan kaki². Penyebab dari penyakit gagal jantung adalah gangguan kemampuan kontraktilitas jantung, yang menyebabkan curah jantung lebih rendah dari curah jantung normal, bila curah jantung berkurang sistem saraf simpatis akan mempercepat frekuensi jantung untuk mempertahankan perfusi jaringan yang memadai maka volume darah yang dipompa jantung ke dalam aorta setiap denyut jantung (volume sekuncup) harus menyesuaikan diri untuk mempertahankan curah jantung³.

Salah satu golongan obat untuk penyakit gagal jantung adalah glikosida jantung. Glikosida jantung meningkatkan kekuatan kontraksi miokardium dan menurunkan konduktivitas di *atrioventricular (AV) node*⁴. Digoksin adalah glikosida jantung yang banyak digunakan dalam

pengobatan gagal jantung kongestif dan aritmia jantung⁵. Digoksin adalah suatu glikosida yang diekstrak dari daun foxglove (*Digitalis sp.*) yang merupakan obat inotropik paling penting yang dapat meningkatkan kekuatan kontraksi jantung pada pasien gagal jantung⁶.

Digoksin merupakan contoh obat yang memiliki masalah berkaitan dengan bioekivalensinya dan memiliki jendela terapi sempit yang artinya obat ini sangat poten. Digoksin digunakan per oral dalam bentuk sediaan tablet dengan dosis yang kecil yaitu 250 µg. Obat ini termasuk kelas II dalam klasifikasi biofarmasetika yaitu obat dengan karakteristik kelarutan rendah dan permeabilitas baik sehingga menimbulkan masalah dalam formulasinya.

Dosis digoksin yang sangat kecil menimbulkan risiko kandungan zat aktif dalam tablet tidak homogen. Apabila dosis pada tablet berlebih akan menyebabkan timbulnya efek samping yang tidak diinginkan seperti anoreksia, mual muntah, diare, nyeri abdomen, gangguan penglihatan, sakit kepala, rasa capai, mengantuk, bingung, pusing; depresi; delirium, halusinasi; aritmia, blok jantung; rash yang jarang; iskemi usus; ginekomastia pada pemakaian jangka panjang; trombositopenia⁴. Apabila dosisnya kurang maka tidak akan mencapai efek terapeutik yang diharapkan.

Menurut Farmakope Indonesia edisi V tablet digoksin mengandung digoksin, $C_{41}H_{64}O_{14}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Penetapan kadar digoksin dilakukan dengan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dengan detektor UV $\lambda = 220$ nm, kolom 4,6 mm x 15 cm dan eluen campuran air-asetonitril P (75:25).

Sediaan digoksin dalam bentuk tablet, tersedia dalam tablet generik dan merek dagangnya. Harga sediaan tablet generik digoksin dipasaran relatif murah karena tidak memerlukan biaya promosi dan pemasaran yang tinggi. Meskipun harganya relatif murah, obat generik

harus memenuhi standar kualitas yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi V. Perbedaan pabrik yang memproduksi tablet digoksin dapat menyebabkan terjadinya perbedaan bioavailabilitas dan sifat fisikokimia dari digoksin karena bahan tambahan yang digunakan berbeda. Hal inilah yang melatar belakangi peneliti untuk melakukan penetapan kadar digoksin generik dari berbagai pabrik dengan menggunakan metode KCKT.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif karena penelitian ini untuk memperoleh data kuantitatif berupa kadar digoksin dalam sediaan tablet generik kemudian membandingkannya dengan persyaratan yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia edisi V. Populasi pada penelitian ini adalah digoksin dalam sediaan tablet generik yang beredar di pasaran. Pengambilan sampel dilakukan secara *random sampling* terhadap sediaan tablet generik yang beredar sehingga didapat empat sampel untuk dianalisis yang mengandung digoksin 0,25 mg serta diproduksi oleh empat pabrik berbeda.

Data yang digunakan dalam penelitian adalah data primer. Pengumpulan data dalam penelitian ini merupakan hasil pengukuran dengan menggunakan metode KCKT.

Prosedur kerja sebagai berikut:

1. Pembuatan Larutan Induk Baku Digoksin
Ditimbang sebanyak 10 mg standar digoksin kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan ditambahkan dengan metanol sampai tanda batas kemudian dikocok hingga homogen sehingga diperoleh larutan standar digoksin dengan konsentrasi 1000 ppm.
2. Penentuan Panjang Gelombang Maks. Digoksin
Dipipet masing-masing sebanyak 0,1 mL, 0,2 mL dan 0,3 mL larutan baku digoksin kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10

mL dan ditambahkan dengan metanol sampai tanda batas kemudian dikocok hingga homogen sehingga diperoleh larutan standar digoksin dengan konsentrasi masing-masing 10 ppm, 20 ppm dan 30 ppm. Larutan tersebut kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer hingga diperoleh panjang gelombang maksimumnya.

3. Preparasi Sampel

Sebanyak 20 tablet digoksin ditimbang bobotnya satu per satu kemudian dihitung rata-ratanya. Setelah itu semua tablet diserbukkan hingga halus dan homogen. Sampel yang telah diserbukkan ditimbang setara 1 mg digoksin kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL dan dilarutkan dengan metanol hingga volumenya tepat 50 mL. Larutan sampel selanjutnya disaring dengan *syringe filter* berukuran 0,45 µm dan dimasukkan ke dalam vial. Preparasi dari keempat sampel dilakukan dengan menggunakan metode yang sama.

4. Optimasi Fase Gerak

Dilakukan optimasi terhadap fase gerak dengan perbandingan yang berbeda. Fase gerak terdiri dari campuran air : asetronitril dengan perbandingan 75:25.

5. Validasi Metode Analisis

Parameter validasi yang dilakukan adalah sebagai berikut: linieritas, LoD, LoQ, akurasi dan presisi.

6. Penetapan Kadar Sampel

Larutan sampel disuntikkan sebanyak 20 µL ke dalam sistem KCKT melalui injektor, dengan fase gerak campuran air:asetonotrill P (75:25), panjang gelombang 220 nm, laju air 0,5 mL/menit.

Dari hasil pengukuran kadar keempat sampel dibandingkan nilainya dengan persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia Edisi V⁷.

HASIL

Penentuan panjang gelombang maksimum zat aktif dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Probe 1700 (Shimadzu) dan dibandingkan dengan panjang gelombang maksimum zat aktif yang tercantum dalam literatur. Hal ini bertujuan untuk mengetahui panjang gelombang maksimum dari zat aktif sebelum dianalisis menggunakan KCKT. Hasil pengukuran larutan baku digoksin dengan konsentrasi 20 ppm diperoleh panjang gelombang maksimum 220 nm.

Untuk memperoleh kondisi optimum saat menganalisis digoksin dilakukan optimasi kondisi analisis pada sistem KCKT Shimadzu LC-20 Prominace (*Low Gradient*). Hasil optimasi kondisi analisis digoksin didapatkan hasil sebagai berikut:

- a. Kolom : Kolom hypersil C₁₈ diameter 4,6 mm dan panjang 150 nm
- b. Elusi : Isokratik
- c. Fase gerak : Air dan Asetonitril (75:25)
- d. Laju alir : 0,5 mL/menit
- e. Detektor : UV
- f. Panjang gelombang : 220 nm
- g. Waktu retensi : 3,3 menit
- h. Waktu pembacaan : 10 menit
- i. Volume penyuntikan : 20 µL

Uji kesesuaian sistem dilakukan dengan menginjeksikan larutan baku digoksin kemudian dibandingkan parameter nilai lempeng teoritis, nilai *tailing factor* dan nilai resolusi yang didapatkan dengan persyaratan yang tertera pada monografi digoksin dalam USP 30. Berikut ini merupakan hasil perbandingan dari hasil uji kesesuaian sistem.

Kurva kalibrasi baku digoksin dibuat dengan 7 variasi konsentrasi yaitu 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 30 ppm, dan 35 ppm. Ketujuh variasi konsentrasi tersebut diinjeksikan pada sistem KCKT dan dihitung nilai regresi dan persamaan garisnya. Dari pengukuran linieritas didapatkan data nilai R² dari kurva kalibrasi baku digoksin yaitu 0,9973

dengan nilai intersep (a) sebesar -46382 dan nilai slope (b) sebesar 55032, sehingga didapatkan persamaan garisnya adalah $y = 55032x - 46382$.

Tabel 1. Perbandingan Parameter UKS

No	Parameter	Persyaratan USP 30	Hasil Analisis	Keterangan
1	Lempeng teoritis	Tidak kurang dari 1200	1773,88	Sesuai
2	<i>Tailing factor</i>	Tidak lebih dari 2	2,265	Tidak Sesuai
3	Resolusi	Tidak kurang dari 2	4,03	Sesuai

Berdasarkan hasil perhitungan, batas deteksi digoksin adalah 0,0006 mg/L dan batas kuantifikasi digoksin adalah 0,0021 mg/L. Pengujian akurasi dilakukan dengan menggunakan metode simulasi (*spike placebo recovery*) dengan rentang spesifik 80%, 100%, dan 120% dari kadar sampel yang tertera pada etiket dan dilakukan 3 kali replikasi. Hasil pengujian akurasi untuk rentang 80% adalah 104,74% ± 0,45; rentang 100% adalah 102,3 ± 5,00; dan untuk rentang 120% adalah 97,6% ± 4,10.

Pengujian presisi dilakukan dengan menginjeksi larutan baku digoksin dengan konsentrasi 20 ppm pada sistem KCKT sebanyak 6 kali pengulangan. Hasil pengujian presisi didapatkan nilai RSD 0,924%.

Hasil penetapan kadar digoksin dalam sediaan tablet dapat dilihat pada tabel 2.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini telah dilakukan penetapan kadar digoksin pada sediaan tablet yang mengandung 0,25 mg digoksin. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 4 sampel dimana keempatnya merupakan obat generik dari 4 pabrik yang berbeda dan masih beredar di pasaran. Penetapan kadar digoksin dilakukan dengan menggunakan metode KCKT.

Tabel 2. Hasil Penetapan Kadar

Sampel	Luas Area	Konsentrasi (ppm)	Kadar (%)
A	1019001	19,36	96,80
	948949	18,09	90,44
	1099592	20,82	104,12
	Rata-rata SD RSD		97,12 6,85 7,05
B	930933	17,76	88,79
	945480	18,02	90,11
	944623	18,01	90,03
	Rata-rata SD RSD		89,65 0,74 0,83
C	973787	18,54	92,71
	973121	18,53	92,65
	958722	18,26	91,34
	Rata-rata SD RSD		92,21 0,77 0,84
D	1102774	20,88	104,42
	1125242	21,29	106,46
	1018217	19,35	96,73
	Rata-rata SD RSD		102,53 5,13 5,00

Sebelum dilakukan analisis menggunakan KCKT, dilakukan uji pendahuluan terlebih dahulu terhadap larutan baku digoksin menggunakan Spektrofotometer UV-Probe (Shimadzu). Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan menggunakan baku sekunder digoksin yang didapatkan dari PT. Indofarma Tbk. Baku sekunder digoksin dilarutkan dalam metanol kemudian dibuat larutan dengan konsentrasi 20 ppm yang selanjutnya dianalisis menggunakan Spektrofotometer UV dengan *range* panjang gelombang 200-400 nm. Menurut Farmakope Indonesia edisi V, digoksin dapat dideteksi pada panjang gelombang 218 nm. Dari hasil pengukuran didapatkan panjang gelombang maksimum larutan baku digoksin adalah 220 nm. Perbedaan hasil pengukuran dengan literatur tersebut dapat disebabkan karena perbedaan objek yang diukur, perbedaan kondisi saat pengukuran, perbedaan alat dan instrumentasi yang digunakan dan perbedaan pembacaan hasil pengukuran. Berdasarkan hasil pengukuran tersebut maka digunakan panjang gelombang 220 nm untuk analisis menggunakan KCKT.

Untuk melakukan analisis menggunakan KCKT perlu dilakukan optimasi kondisi analisis terlebih dahulu. Tujuannya adalah untuk memperoleh hasil yang maksimal untuk melakukan kuantifikasi analit tertentu yang dikehendaki (Gandjar, Ibnu Gholib dan Abdul Rohman, 2012). Parameter yang dioptimasi adalah perbandingan fase gerak yang digunakan. Fase gerak yang digunakan dalam proses analisis harus menghasilkan puncak kromatogram yang simetris. Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi V, fase gerak yang digunakan dalam menganalisis digoksin adalah air dan asetonitril dengan perbandingan 74:26. Pada saat penentuan fase gerak dilakukan penyuntikan larutan baku digoksin dengan konsentrasi 20 ppm. Optimasi fase gerak dilakukan dengan perbandingan air dan asetonitril sebesar 75:25. Puncak yang dihasilkan pada optimasi ini menghasilkan puncak yang simetris. Sehingga perbandingan itulah yang digunakan sebagai perbandingan fase gerak.

Setelah didapatkan kondisi yang optimal, dilakukan uji kesesuaian sistem dimana pada tabel 4.1 telah dilakukan perbandingan hasil uji kesesuaian sistem dengan persyaratan yang tertera pada monografi digoksin. Secara umum ada dua parameter yang dipersyaratkan untuk menunjukkan kesesuaian sistem suatu metode yaitu lempeng teoritis dan *tailing factor*. Untuk nilai lempeng teoritis menghasilkan hasil yang sesuai dengan persyaratan USP 30, sedangkan untuk nilai *tailing factor* didapatkan hasil yang tidak sesuai dengan persyaratan. Hal ini dapat terjadi dikarenakan terbacanya puncak metanol pada panjang gelombang 220 nm di menit ke-2 dan kolom yang digunakan kurang efisien, sehingga menyebabkan nilai *tailing factor* lebih dari 2. Namun hal ini bukan menjadi suatu permasalahan yang menghambat pengujian kesesuaian sistem, sehingga sistem KCKT tersebut dapat digunakan untuk proses analisis.

Setelah kondisi analisis yang optimal didapatkan, selanjutnya adalah melakukan validasi metode analisis. Tujuannya adalah untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, reproduibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis⁸. Pada penelitian ini dilakukan validasi metode analisis yang terdiri dari linieritas, batas deteksi dan batas kuantifikasi, presisi, dan akurasi.

Linieritas menunjukkan kemampuan metode analisis untuk menghasilkan respon yang proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel pada kisaran atau rentang yang ada. Uji ini dilakukan dengan membuat satu seri larutan standar yang terdiri dari 7 konsentrasi yang bertingkat. Larutan standar tersebut diinjeksikan sebanyak 1 kali dan diperoleh data konsentrasi dan luas area sehingga dibuat kurva hubungan antara konsentrasi dengan luas area seperti pada gambar 4.3. Pada penelitian ini, nilai R^2 yang didapatkan adalah 0,9973 (nilai R^2 mendekati 1) sehingga dapat diartikan bahwa terdapat hubungan yang linier antara konsentrasi dan luas areanya, semakin tinggi konsentrasi maka semakin besar pula luas area yang terbentuk.

Selanjutnya adalah uji batas deteksi (LoD) dan batas kuantifikasi (LoQ). Untuk menghitung LoD dan LoQ digunakan nilai *real noise*. Nilai LoD yang didapatkan sebesar 0,0006 mg/L, artinya konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi adalah sebesar 0,0006 mg/L. Nilai LoQ yang didapatkan sebesar 0,0021 mg/L, artinya konsentrasi analit terendah dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima pada kondisi operasional metode yang digunakan adalah sebesar 0,0021 mg/L.

Parameter validasi yang ketiga yaitu akurasi. Akurasi diukur sebagai banyaknya analit yang diperoleh kembali pada suatu pengukuran. Uji akurasi dilakukan dengan metode simulasi (*spike placebo recovery*) dengan rentang spesifik 80%, 100%,

dan 120% dari kadar sampel yang tertera pada etiket dan dilakukan 3 kali replikasi. Uji akurasi atau % *recovery* dihitung dengan cara membandingkan konsentrasi pengukuran dengan konsentrasi teoritisnya dikalikan dengan seratus persen. Hasil uji akurasi yang didapatkan adalah sebesar 101,58% yang menunjukkan bahwa metode yang digunakan memiliki ketepatan yang baik, ditunjukkan dengan nilai akurasi berada pada kisaran 95-105% sesuai dengan yang dipersyaratkan.

Parameter validasi yang terakhir dilakukan adalah uji presisi. Uji presisi dilakukan untuk mengetahui keterulangan metode analisis dan dinyatakan sebagai standar deviasi relatif (RSD). Uji presisi dilakukan menggunakan larutan baku digoksin dengan konsentrasi 20 ppm yang diinjeksikan sebanyak 6 kali pengulangan dan dilihat nilai luas areanya. Pada tabel 4.3 didapatkan nilai RSD sebesar 0,924% (tidak lebih dari 2%) sehingga dapat disimpulkan bahwa metode analisis memiliki presisi yang baik.

Tahap selanjutnya adalah penetapan kadar sampel. Suatu sediaan farmasi dikatakan masih memberikan efek terapi dan bioavailabilitas yang baik di dalam tubuh jika kadar zat aktif yang terkandung dalam sediaan farmasi tersebut masih memenuhi persyaratan yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia edisi V. Sebelum dilakukan penetapan kadar, terlebih dahulu dilakukan preparasi sampel. Sebanyak 20 tablet ditimbang masing-masing bobotnya kemudian diserbukkan. Jumlah serbuk yang digunakan harus mewakili seluruh tablet yang digunakan. Dalam penelitian yang dilakukan, diperlukan sejumlah serbuk sampel yang setara dengan 1 mg digoksin. Jumlah serbuk yang ditimbang didapatkan dari hasil perhitungan bobot rata-rata 20 tablet dibagi dengan kandungan bahan aktif digoksin kemudian dikalikan dengan jumlah serbuk yang diinginkan.

Setelah ditimbang selanjutnya adalah proses pembuatan larutan uji dari masing-masing sampel yang kemudian dianalisis menggunakan KCKT sebanyak 3 kali replikasi. Dari hasil analisis yang dilakukan sampel A didapatkan konsentrasi sebesar 19,36 ppm, 18,09 ppm dan 20,82 ppm dengan nilai kadar rata-rata sebesar $97,12\% \pm 7,05\%$. Sampel B didapatkan konsentrasi sebesar 17,76 ppm, 18,02 ppm, dan 18,01 ppm dengan nilai kadar rata-rata sebesar $89,65\% \pm 0,83\%$. Sampel C didapatkan konsentrasi sebesar 18,54 ppm, 18,53 ppm, dan 18,26 ppm dengan nilai kadar rata-rata yang didapatkan sebesar $92,21\% \pm 0,84\%$. Sampel D didapatkan nilai konsentrasi sebesar 20,88 ppm, 21,29 ppm dan 19,35 ppm dengan nilai kadar rata-rata yang didapatkan sebesar $102,53\% \pm 5,00\%$.

Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi V sediaan tablet yang mengandung digoksin dikatakan masih memenuhi syarat jika kadarnya tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0%. Dari hasil tersebut didapatkan bahwa sampel A, C dan D berada dalam rentang yang dipersyaratkan sedangkan sampel B diluar rentang yang dipersyaratkan.

Dua tablet yang mengandung zat aktif dan kadar obat yang sama dari pabrik yang berlainan atau formula yang berlainan tidak selalu menghasilkan kadar obat dalam darah dan efek terapi yang sama. Dalam satu pabrik saja tablet dari *batch* yang berlainan memberikan efek yang berbeda. Hal ini dikarenakan ketersediaan farmasi masing-masing berbeda karena setiap pabrik memiliki formula sendiri-sendiri⁹. Faktor-faktor yang mempengaruhi ketersediaan farmasi masing-masing tablet berbeda adalah formulasi, bahan aktif, metode, proses dan pengemasan. Bioavailabilitas yang berbeda antara produk-produk obat dari zat berkhasiat sama bisa jadi karena perbedaan formula yang digunakan, metode dari produk pabrik pembuat yang digunakan, kerasnya prosedur kontrol kualitas

dalam proses pembuatan dan bahkan metode penanganan, peralatan, pengemasan dan penyimpanan¹⁰.

KESIMPULAN

1. Sampel A memiliki nilai kadar rata-rata sebesar $97,12\% \pm 7,05\%$, sampel B sebesar $89,65\% \pm 0,83\%$, sampel C sebesar $92,21\% \pm 0,84\%$ dan sampel D sebesar $102,54\% \pm 5,00\%$.
2. Dari hasil analisis tersebut, diperoleh kadar sediaan tablet digoksin generik dari empat pabrik terdapat tiga sampel yang memenuhi persyaratan dan satu sampel yang tidak memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia edisi V yaitu tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 105,0% .
3. Disarankan kepada peneliti selanjutnya untuk melakukan penetapan kadar digoksin dengan metode yang lainnya dan melakukan uji mutu tablet dengan parameter yang lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. KEMENKES RI. 2014. *Situasi Kesehatan Jantung*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
2. Tjay, H. T. dan Kirana R. 2010. *Obat-obat Penting : Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi keenam. Cetakan ketiga. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
3. Smeltzer, Suzanne C dan Brenda G Bare. 2001. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*. Jakarta: EGC.
4. Badan POM. RI. 2014. Glikosida Jantung. Tersedia: <http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-2-sistem-kardiovaskuler-0/21-obat-inotropik-positif/211-glikosida-jantung>. [4 Oktober 2016]
5. Milenkovic., dkk. 2010. An HPLC Method for the Determination of Digoxin in Dissolution Samples.

- Journal of the Serbian Chemical Society*, 75, 1583-1594.
6. Neal, M. J. 2006. *At a Glance Farmakologi Medis*. Edisi Kelima. Jakarta: Erlangga.
 7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jakarta: Departemen Kesehatan.
 8. Gandjar, Ibnu Gholib dan Abdul Rohman. 2012. *Analisis Obat Secara Spektroskopi dan Kromatografi*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
 9. Syamsuni. 2006. *Farmasetika Dasar dan Hitungan Farmasi*. Jakarta: EGC.
 10. Ansel, H.C. 1999. *Pegantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Keempat. Jakarta: UI Press.