

STUDI BIOEKIVALEN OBAT SECARA *IN VITRO* (UJI DISOLUSI) TERHADAP OBAT PARACETAMOL GENERIK DENGAN MEREK DAGANG

Lala Seselia¹, Rina Saputri¹, Saftia Aryzki¹, Yusuf Mukti Anggoro¹

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Sari Mulia, Indonesia

*Korespondensi: lalaseselia6@gmail.com

Dipublikasikan: 30 Juni 2023

ABSTRAK. Bioekivalensi dilakukan untuk menjamin kesetaraan khasiat, keamanan, dan mutu obat generik terhadap obat komparator. Uji yang dilakukan dalam penelitian ini adalah uji obat golongan generik yaitu parasetamol, dan dua obat paten dengan merek dagang A dan dagang B. Golongan obat Parasetamol juga disebut dengan asetaminofen telah digunakan secara luas sebagai obat analgesik dan antipiretik. Uji disolusi merupakan salah satu parameter uji biofarmasetik yang dilakukan untuk menjamin efektivitas obat pada saat digunakan dalam pengobatan. Tujuan penelitian untuk melihat perbedaan pelepasan zat aktif kadar bioekivalen obat parasetamol generik dengan merek dagang yang beredar di masyarakat. Metode dengan uji disolusi dilakukan dengan mengukur jumlah zat aktif yang terlarut dalam media cair yang diketahui volumenya pada suatu waktu tertentu, menggunakan alat tertentu yang didesain untuk menguji parameter disolusi. Hasil dari formulasi di atas akan diambil cuplikan setiap 15 menit pertama pelepasan dengan waktu, 0,15,30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450 menit. Persamaan regresi linear dari parasetamol adalah $y = 0,00579x + 0,1189$. Berdasarkan hasil yang didapat dapat disimpulkan bahwa obat parasetamol generik tidak ekuivalen dengan merek dagang A dan B. Berdasarkan hasil yang didapat dapat disimpulkan bahwa obat parasetamol generik tidak ekuivalen dengan merek dagang A dan B.

Kata kunci: Parasetamol, uji disolusi, in vitro

ABSTRACT. Bioequivalence is conducted to ensure the equivalence of efficacy, safety, and quality of generic drugs to comparator drugs. The test conducted in this study was a generic drug test, namely: paracetamol, and two patented drugs with brands trademark A, trademark B. Paracetamol, also called acetaminophen, has been widely used as an analgesic and antipyretic drug. Dissolution tests are one of the biopharmaceutical test parameters conducted to ensure the effectiveness of drugs when used in medicine. This study to determine in vitro the release of the active substances of paracetamol from dosage forms to soluble forms. Dissolution tests are carried out by measuring the amount of active substance dissolved in a liquid medium of known volume at a certain time, using a particular device designed to test dissolution parameters. The results of the above formulation will be taken every first 15 minutes of release with time, 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450 minutes. The linear regression equation for paracetamol is $Y = 0.00579x + 0.1189$. Based on based on the results it can be concluded that the generic paracetamol drug is not equivalent to the trademarks A and B.

Keywords: Paracetamol, dissolution test, in vitro

1. PENDAHULUAN

Pengujian bioekivalensi adalah suatu hal yang sangat penting untuk mendapatkan hak dagang supaya obat paten dan obat generik dapat dipasarkan ke pasaran. Produk obat yang mengandung kandungan zat baru yang sudah beredar dipasaran wajib diteliti keamanan, efikasi, dan mutu secara lengkap. Sedangkan, untuk obat hasil copy atau duplikat hanya dibutuhkan standar mutu yaitu, berupa bioekivalensi dengan produk

innovator sebagai produk pembanding yang merupakan baku mutu (Subagiyo, 2021).

Untuk produk-produk obat tertentu, data ditunjukkan dari fakta yang diperoleh secara *in vitro* yang dapat dilakukan dalam lingkungan seperti *in vivo*. Obat-obat ini bioavailabilitasnya bergantung pada obat yang berada dalam keadaan terlarut. Uji disolusi merupakan uji *in vitro*, yaitu uji yang dilakukan di luar tubuh dengan menggunakan alat yang merupakan simulasi lambung manusia. Uji disolusi digunakan sebagai dasar untuk memperkirakan bioavailabilitas suatu obat, yaitu laju dan jumlah obat yang mencapai sampai sirkulasi sistemik.

Uji disolusi secara *in vitro* dapat mengukur kecepatan dan besarnya zat dalam media disolusi dengan adanya satu atau lebih eksipien yang terkandung dalam sediaan padat. Terdapat sejumlah faktor-faktor yang wajib diperhatikan dalam melakukan suatu uji disolusi *in vitro*. Uji disolusi secara *in vitro* digunakan untuk meneliti atau melihat pelepasan zat aktif obat haruslah dapat membuktikan adanya perbedaan secara *in vivo* yang timbul akibat variasi dalam suatu formulasi

2. METODE

2.1. Alat

Alat yang digunakan seperangkat alat disolusi, seperangkat Spektrofotometri Uv-Vis, beaker gelas, gelas ukur, labu ukur, batang pengaduk, mikro pipet, vial, spuit, kertas saring, neraca analitik.

2.2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini menggunakan obat Paten dan obat generic sebagai pembanding.

2.3. Prosedur Kerja

Penentuan panjang gelombang maksimum parasetamol pada kisaran rentang 200-400 nm tetapi secara teoritis serapan maksimum untuk parasetamol adalah 244 nm.

Pembuatan kurva baku dilakukan dengan membuat seri konsentrasi dari 10, 20, 30, 40, dan 50. Dari seri konsentrasi ini dilakukan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang maksimum. Hasil absorbansi yang didapat, kemudian diplotkan antara konsentrasi yang dibuat dengan absorbansi. Sehingga didapat rumus kurva baku yang akan digunakan dalam perhitungan uji disolusi.

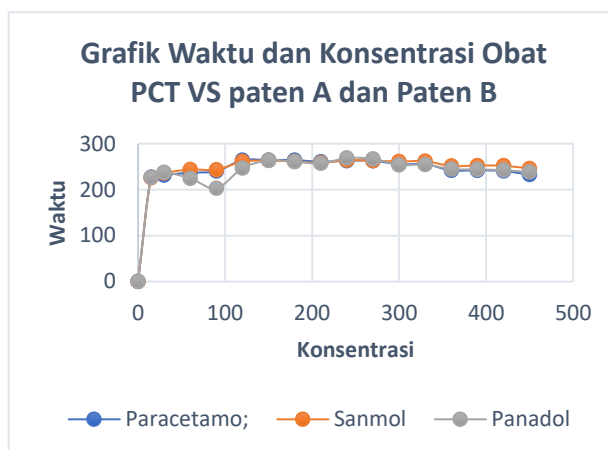
Bejana diisi menggunakan air sebanyak 900 ml. pasang thermostat pada suhu 30°C, apabila suhu air di dalam bejana sudah mencapai suhu yang diinginkan setiap 1 tablet gram obat parasetamol, paten A, dan paten B. hidupkan motor dan biar bergerak pada kecepatan 50 rpm, ambil sebanyak 15 ml setiap cuplikan pada setiap 15 menit pertama hingga waktu 450 menit di setiap pengadukan. Setiap selesai melakukan pengambilan sampel segera digantikan menggunakan air 15 ml. Setelah melakukan pengambilan sampel sampai menit terakhir.

3. HASIL

Dalam uji disolusi parasetamol dengan obat dagang A dan dagang B setelah diambil setiap sampelnya per 15 menit, lalu sampel tersebut digunakan untuk diuji ke Spektrofotometer UV-Vis, hasil konsentrasi yang didapatkan sebagai berikut.

Tabel 1. Kurva baku parasetamol

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
10	0.181
20	0.250
30	0.289
40	0.295
50	0.448



Gambar 1. Grafik konsentrasi obat

Tabel 2. Hasil Uji disolusi Generik vs merek Dagang

menit	Generik	Obat dagang A	Obat dagang B
0	0	0	0
15	226,96	225,92	226,61
30	231,62	236,28	237,66
60	236,97	243,88	224,36
90	240,25	243,54	203,12
120	264,09	260,98	246,64
150	264,43	263,22	263,74
180	264,26	260,98	260,63
210	260,81	258,39	257,3
240	262,71	264,26	268,75
270	263,05	263,05	267,02
300	255,11	261,32	253,9
330	255,45	261,84	254,42
360	241,98	251,48	244,92
390	242,15	252,52	243,88
420	240,6	252	242,33
450	232,48	245,95	238,18

Dari gambar, dapat dilihat bahwa kurva yang didapatkan menggambarkan perubahan konsentrasi obat parasetamol vs paten A dan paten B terhadap waktu. Kurva yang terbentuk menggambarkan kurva kinetik mengalami perubahan dalam tubuh yaitu fase absorb, fase distribusi dan fase eliminasi (Saputri *et al.*, 2022) sehingga obat mengikuti model dua kompartemen terbuka. Hasil perhitungan parameter farmakokinetika ditunjukkan pada tabel berikut tabel 3.

Tabel.3 Parameter Farmakokinetika

Parameter Farmakokinetika	Parasetamol	Merek dagang A	Merek dagang B
ABR	2,1610 mg	2,0971 mg	2,026 mg
B	317,44 mg	299,76 mg	283,09 mg
$K\alpha$	0,1508	0,8539	0,1294
T _{1/2} eliminasi	1,0146 jam	1,600 jam	1,833 jam
T _{1/2} absorpsi	4,595 jam	4,9394 jam	5,355 jam
K_{el}	0,000683 jam	0,000433 jam	0,000378 jam
V _d	1.224,73	1,30633	1.413,42

4. PEMBAHASAN

Farmakokinetika dengan judul Studi Bioekivalen Obat Secara In Vitro (Uji Disolusi). Tujuan uji ini adalah Pada untuk mengetahui pengaruh fabrikasi perbandingan obat generik dengan obat dagang. Pada penelitian ini, digunakan produk generik dan produk paten. Menurut teori, uji disolusi obat merupakan suatu proses pelarutan senyawa aktif dari masih bentuk sediaan padat ke dalam media pelarut .uji disolusi adalah uji pelarutan in vitro dengan mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media “aqueous” dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. Pelarutan obat merupakan bagian penting sebelum kondisi absorpsi sistemik (shargel and andrew 1988).

Penentuan panjang gelombang didapatkan hasil panjang gelombang adalah 294 nm. Pada panjang gelombang 294 nm, parasetamol dapat memberikan absorpsi paling maksimum dengan interval panjang gelombang 200 – 400 nm.

Hasil persamaan regresi linear dari parasetamol adalah $Y = 0,00579x + 0,1189$ dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,9339. Harga korelasi hitung (r) dapat diterima karena harga r tabel <1. Sehingga persamaan tersebut dapat digunakan dalam perhitungan uji disolusi.

Pada penelitian ini didapatkan nilai T_{1/2} eliminasi obat generik 1,0146, obat paten berturut-turut 1,600 dan 1,833 dimana nilai waktu paruh berbanding terbalik dengan Kel, sehingga semakin rendah nilai Kel maka semakin tinggi nilai T_{1/2} el. Hal itu yang mengakibatkan obat dagang T_{1/2} el lebih tinggi dibandingkan generik.

Dari hasil penelitian memperlihatkan bahwa waktu paruh eliminasi yang diperlukan konsentrasi obat darah menurun hingga separuh dari nilai seharusnya. Nilai waktu paruh berbanding terbalik dengan $K\alpha$, sehingga semakin rendah nilai Kel maka semakin tinggi nilai T_{1/2}. Pada penelitian ini didapatkan T_{1/2} el obat dagang lebih tinggi dari generik. hal ini dikarenakan nilai Kel paracetamol generik lebih kecil dibandingkan obat dagang. Nilai T_{1/2} pada paracetamol (Sari *et al.*, 2010). Berdasarkan penelitian (Moriarty & Carroll, 2016) waktu paruh atau T_{1/2} parasetamol dalam darah yaitu 1,5 – 3 jam, pada penelitian ini obat dagang mempunyai waktu paruh yang sesuai dengan penelitian dikarenakan pada obat dagang terdapat zat tambahan lain yang terkandung didalamnya daripada obat parasetamol generik.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan kadar obat generik dengan obat merek dagang A itu kadarnya sedikit lebih tinggi dibandingkan obat generik dan obat merek B, dan nilai parameter farmakokinetik nilai T_{1/2} eliminasi obat merek dagang A dan B sesuai dengan teori. Perbedaan hasil disebabkan karena zat tambahan.

Beberapa faktor yang mungkin mempengaruhi kecepatan disolusi zat aktif adalah sebagai berikut.

1. berkaitan dengan sifat fisikokimia zat aktif.
2. Formulasi sediaan
3. Bentuk sediaan
4. Tegangan permukaan medium disolusi
5. Viskositas medium
6. pH medium disolusi
7. Berkaitan parameter uji

Manfaat uji in vitro dalam studi BA/BE adalah peneliti dapat melihat potensi dan karakteristik produk uji dan pembanding. Manfaat lainnya yaitu dapat digunakan untuk mengukur laju pelarut obat dengan berkorelasi dengan BA/BE. Cara menghubungkan pelarut obat in vitro dengan BA in vivo adalah berdasarkan pada kelarutan dan penembusan obat melalui saluran cerna.

5. SIMPULAN

Berdasarkan hasil yang didapat dapat disimpulkan bahwa obat parasetamol generik tidak ekuivalen dengan merek dagang A dan B.

6. REFERENSI

- Adam, D. T. E., & Putra, I. G. N. A. D. (2022). Uji disolusi terbanding tablet parasetamol. *Humantech: Jurnal Ilmiah Multidisiplin Indonesia*, 2(3), 493-501.
- Anggraini, S. Perbandingan Mutu Tablet Parasetamol Obat Murah Terhadap Obat Generik Dan Non Generik; Shita Anggraini, 042210101011.
- Cholifah, S., & Jayadi, L. (2022). Identifikasi Cemaran Zat Pewarna Berbahaya Rhodamin B Pada Beberapa Produk Lipstik. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(3), 581-589.
- Fatimah, S., Rahayu, M., & Indari, D. F. (2017). Analisis Antalgin dalam Jamu Pegal Linuyang Dijual di Pasar Beringharjo Yogyakarta. *Journal of Health*, 4(1), 29. <https://doi.org/10.30590/vol4-no1-p29-34>
- Muzakki, Y. (2017). *Kombinasi Kitosan dari Cangkang Udang Windu (Penaeus Monodon) dan Pati Garut (Maranata Arundinaceae Linn) sebagai penghantar vitamin C menggunakan Metode Granulasi Basah*.
- Nasution, E. S. (2016). *Uji Disolusi Tablet Parasetamol dengan Metode Dayung* (Doctoral dissertation, Universitas Sumatera Utara).
- Octavia, M. D., Sandra, R., & Halim, A. (2016). Uji Disolusi Beberapa Tablet Parasetamol yang Ada di Perdagangan. *Jurnal Farmasi Higea*, 1(1), 20-24.
- Saputri., R., Mustaqimah, M., & Hakim, A. R. (2020). Interaksi Farmakokinetik Kombinasi Captopril Dengan Rebusan daun Sirsak (*Annona Murical L.*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(2), 339-347.
- Septiani, Y. (2017). *Validasi Metode Analisis Untuk Uji Disolusi Vitamin C Dalam Sediaan Kapsul Multivitamin Menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi* (Doctoral dissertation, Universitas Airlangga).