

STUDI BIOEKIVALENSI ANTARA OBAT PARACETAMOL GENERIK DAN MEREK DAGANG YANG MENGANDUNG PARACETAMOL SECARA IN VITRO

Muhammad Adhea Martin^{1*}, Rina Saputri¹, Saftia Aryzki¹, Yusuf Anggoro Mukti¹

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Sari Mulia, Indonesia

*Korespondensi: adheamrtn24@gmail.com

ABSTRAK. Uji *bioekivalensi* adalah uji *bioavailabilitas* komparatif yang dirancang untuk menunjukkan *bioekivalensi* antar produk uji dengan produk obat pembanding. Uji tersebut diperlukan karena metode fabrikasi dan formulasi dapat mempengaruhi *bioavailabilitas* produk-produk tersebut. Oleh karena itu, Obat generik dan obat bermerek yang diregistrasikan ke BPOM harus menunjukkan kesetaraan biologi (BE) dengan obat pembanding inovator. Salah satu obat generik yang juga tersedia dalam berbagai merek dagang adalah Parasetamol. Parasetamol ini merupakan salah satu obat yang sering digunakan pada migrain. Parasetamol digunakan secara luas sebagai antipiretik dan analgesik. Desain penelitian ini termasuk penelitian observasional analitik dengan teknik pengambilan sampel *Purposive Sampling*. 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. Meskipun demikian, ketiga obat dapat digunakan sebagai terapi dikarenakan hasil tersebut masuk ke dalam rentang *bioavailabilitas* parasetamol. Hal ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan parasetamol paten memiliki nilai *bioavailabilitas* yang lebih tinggi daripada parasetamol generik, tetapi sediaan generik maupun paten tetap dapat digunakan sebagai terapi.

Kata kunci: bioekivalensi, dagang, generik, parasetamol

ABSTRACT. A *bioequivalence* test is a comparative *bioavailability* test designed to demonstrate *bioequivalence* between a test product and a comparator drug product. Such tests are necessary because the method of fabrication and formulation may affect the *bioavailability* of these products. Therefore, generic drugs and branded drugs registered with BPOM must demonstrate *bioequivalence* (BE) to the innovator comparator drug. One generic drug that is also available in various trademarks is Paracetamol. Paracetamol is one of the drugs that is often used for migraine. Paracetamol is widely used as an antipyretic and analgesic. This research design includes analytic observational research with a *purposive sampling* technique. The results showed that there were differences in the levels of generic drugs with brand name drug A, the levels were slightly higher than those of generic drugs and brand name drug B, and the value of the pharmacokinetic parameter $T_{1/2}$ elimination value of brand name drugs A and B was in accordance with the theory. Nevertheless, the three drugs can be used as therapy because the results fall into the *bioavailability* range of paracetamol. This is in line with research that shows patent paracetamol has a higher *bioavailability* value than generic paracetamol, but both generic and patent preparations can still be used as therapy.

Keywords: *bioequivalence*, brand, generic, paracetamol

PENDAHULUAN

Jenis produk obat yang beredar di masyarakat terbagi menjadi obat paten, produk dengan merk dagang dan produk generik berlogo. Obat generik merupakan alternatif pilihan bagi masyarakat karena harganya yang lebih murah dibandingkan dengan obat dengan nama dagang. Hal ini terjadi karena adanya penekanan pada biaya produksi dan promosi. Persaingan harga diikuti

dengan pengendalian yang ketat akan mengarah pada tersedianya produk obat generik yang bermutu tinggi dengan harga yang terjangkau (Kurniawan *et al.*, 2022).

Uji *bioekivalensi* adalah uji *bioavailabilitas* komparatif yang dirancang untuk menunjukkan *bioekivalensi* antar produk uji dengan produk obat pembanding. Uji tersebut diperlukan karena metode fabrikasi dan formulasi

dapat mempengaruhi bioavailabilitas produk-produk tersebut. Oleh karena itu, Obat generik dan obat bermerek yang diregistrasikan ke BPOM harus menunjukkan kesetaraan biologi (BE) dengan obat pembanding inovator (Mugitasari & Murtafiah, 2022). Salah satu faktor penting dalam pengendalian mutu obat adalah uji disolusi. Uji disolusi memberikan informasi laju pelarutan dari obat aktif dalam media aqueous yang merupakan suatu bagian penting sebelum obat diabsorpsi sistemik. Obat yang memiliki disolusi yang baik akan memberikan bioavailabilitas yang baik pula sehingga semakin banyak jumlah obat yang diabsorpsi secara utuh oleh tubuh dan masuk kedalam sirkulasi sistemik. Laju disolusi berhubungan langsung dengan kemanjuran suatu obat dan merupakan suatu karakteristik mutu yang penting dalam menilai mutu obat yang digunakan per oral untuk mendapatkan efek sistemik. Selain itu uji disolusi merupakan suatu parameter penting dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu obat (Herline *et al.*, 2020).

Obat generik adalah obat dengan nama resmi *International Non Proprietary Names* (INN) yang ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat khasiat yang dikandungnya. Obat generik sering diasumsikan sebagai obat dengan kualitas yang rendah (Yusuf, 2016). Salah satu obat generik yang juga tersedia dalam berbagai merek dagang adalah Parasetamol.

Parasetamol atau acetaminophen (*N-acetyl-p-aminophenol*) merupakan derivat sintesis *nonopioid p-aminofenol*. Parasetamol ini merupakan salah satu obat yang sering digunakan pada migrain. Parasetamol digunakan secara luas sebagai antipiretik dan analgesik. Pemakaian parasetamol bisa dengan resep maupun tanpa resep (Hidayati & Kustriyani, 2020).

Parasetamol mempunyai profil efikasi yang bagus, profil reaksi obat yang merugikan sangat rendah dan sangat rendah pula potensi berbahaya dari interaksi obat-obatnya. Parasetamol tersedia dalam formulasi oral dan rektal selama beberapa dekade. Dosis parasetamol dengan pemberian rute oral dan rektal yang tercantum dalam literatur umumnya adalah sama. Kebanyakan standar pemberian parasetamol oral diberikan setiap 4-6 jam (Sholihah, 2020).

Penelitian sebelumnya menunjukkan hasil bahwa terdapat ketidaksesuaian studi bioekivalensi antara produk generik dan produk merek dagang sebagai produk uji tidak mempunyai kemiripan dengan produk merk dagang dengan harga rata-rata F2 184,57% (Mugitasari & Murtafiah, 2022). Namun, penelitian lainnya menunjukkan produk obat merek dagang yang dihasilkan memiliki profil disolusi yang serupa sudah sesuai dengan pedoman USP yaitu tablet Parasetamol konvensional harus dilepaskan pada setidaknya 80% dari jumlah yang diberi label di 30 menit (Kurniawan *et al.*, 2022). Berdasarkan hasil tersebut, perlu adanya penelitian studi bioekivalensi lebih lanjut terkait produk obat generik dan obat merek dagang yang mengandung paracetamol yang beredar di masyarakat.

METODE

Desain penelitian ini termasuk penelitian observasional analitik dengan teknik pengambilan sampel *Purposive Sampling*. Dengan prosedur kerja sebagai berikut:

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah erlenmeyer, spuit 5 cc, gelas ukur, neraca analitik, pipet volume 1 ml, labu ukur 10 ml, spektrofotometri UV-Vis, *dissolution tester*.

Bahan yang digunakan adalah aquades, Na-CMC, tablet parasetamol generik, tabel parasetamol merek dagang A, dan tablet parasetamol merek dagang B.

Prosedur Kerja :

1. Pembuatan Larutan Induk Parasetamol
Timbang 10 gram parasetamol *pro analysis* dan masukkan ke dalam labu ukur 10 ml, kemudian tambahkan Na-CMC sampai tanda batas.
2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum
Larutan parasetamol 100 ppm dilakukan pendeteksian absorbansi spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.
3. Pembuatan Deret Standar
Larutan parasetamol dengan konsentrasi 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm, 20 ppm, 25 ppm, 30 ppm, 35 ppm, 40 ppm, 45 ppm, 50 ppm, 55 ppm, dan 60

ppm diukur serapan pada panjang gelombang maksimum kemudian buat kurva standar yang menghubungkan absorbansi dengan konsentrasi dari masing-masing larutan standar.

4. Pengujian Disolusi

Penentuan laju disolusi paracetamol dilakukan dengan menggunakan *dissolution tester* tipe *paddle*. Pengujian dilakukan dengan cara memasukkan tablet diletakkan dalam *chamber* disolusi berisi 900 ml larutan aquades dan diatur kecepatan pengadukan sebesar 100 ppm, suhu 37°C. Alat pengaduk diturunkan sampai jarak antara dasar *chamber* dengan batas bawah dayung 25 mm. Pengujian dilakukan selama 360 menit dengan pengambilan cuplikan sebanyak 5 ml setiap 15 menit. Pengambilan sampel diganti dengan media disolusi dengan volume yang sama. Larutan yang sudah diambil sesuai waktu yang telah ditentukan kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometri uv-vis dengan panjang gelombang 200-400 nm.

HASIL

Tabel 1. Kurva Baku Paracetamol

Konsentrasi	Absorbansi
5	1,25
10	2,5
15	3,75
20	5
25	6,25
30	7,5
35	8,75
40	10
45	11,25
50	12,5
55	13,75
60	15

Sumber: Data Pribadi, 2023

Tabel 2. Absorbansi Paracetamol

Waktu	Absorbansi		
	Generik	Sampel A	Sampel B
15	0,892	0,916	0,909
30	0,891	0,863	0,922
45	0,925	0,909	0,912
60	0,992	0,95	0,92
75	0,908	0,902	0,898

Waktu	Absorbansi		
	Generik	Sampel A	Sampel B
90	0,909	0,892	0,881
105	0,905	0,885	0,884
120	0,901	0,879	0,913
135	0,904	0,891	0,889
150	0,922	0,899	0,891
165	0,945	0,934	0,917
180	0,939	0,933	0,936
195	0,939	0,937	0,931
210	0,945	0,963	0,938
225	0,952	0,97	0,935
240	0,949	0,959	0,931
255	0,943	1,046	0,957
270	0,963	0,957	0,957
285	0,955	0,956	0,939
300	0,948	0,937	0,938
315	0,949	0,977	0,936
330	0,948	0,943	0,943
345	0,981	1,009	0,99
360	0,976	0,956	0,969

Sumber: Data Pribadi, 2023

Tabel 3. Perhitungan Parameter Farmakokinetik

Keterangan	Generik	Merk A	Merk B
T_2^1 Eliminasi	3,465	1,386	3,465
T_2^1 Absorbsi	2,660 jam	2,420 jam	2,345 jam
AUC	25,99 mg.jam/ml	21,70 mg.jam/ml	23,47 mg.jam/ml
Vd	415,95 ml	418,93 ml	417,83 ml
Cl	15,39 ml/jam	18,43 ml/jam	17,04 ml/jam

Sumber: Data Pribadi, 2023

PEMBAHASAN

Berdasarkan peraturan, pencantuman nama generik pada kemasan bertujuan untuk merasionalisasi harga obat dan memberikan informasi pada masyarakat. Pemberian informasi kepada masyarakat dimaksudkan agar terjadi substitusi obat generik, dimana pemilihan obat tidak sepenuhnya ditentukan oleh dokter, tetapi masyarakat juga berwenang terhadap obat yang dibelinya. Harga yang terjangkau juga harus diikuti dengan mutu obat tersebut. Informasi mengenai

mutu suatu produk obat sangat dibutuhkan untuk memberikan kepercayaan kepada masyarakat terhadap produk obat tersebut. Oleh karena itu diperlukan informasi mengenai mutu produk obat. Informasi yang dapat mendukung mutu suatu obat agar dapat dilakukan substitusi obat generik adalah daya uji bioekivalensi (Kurniawan *et al.*, 2022).

Produk obat bermerek dan produk obat generik memiliki zat aktif yang sama dengan inovatornya, hanya berbeda pada warna, bentuk, bahan tambahan, dan proses produksi yang khusus. Banyak orang menilai kualitas obat tergantung pada harganya. Obat yang sudah disetujui untuk diedarkan, seharusnya memiliki kualitas yang setara. Obat dengan harga murah memiliki kualitas yang setara dengan obat dengan harga mahal (Widiyarsari & Sulaiman, 2020).

Uji disolusi merupakan salah satu parameter uji yang dipersyaratkan farmakope dalam rangka menjamin kualitas produk sediaan padat, seperti tablet dan kapsul. Tujuan dilakukannya uji disolusi adalah untuk mengetahui profil pelepasan zat aktif obat dari sediaannya dalam media pelarut dibawah kondisi yang telah ditetapkan dan memastikan kualitas produk terjaga secara terus menerus. Uji disolusi secara *in vitro* memperlihatkan korelasi yang baik untuk memperkirakan ketersediaan hayati bahan aktif obat yang terlarut secara *in vivo* (Saafrida *et al.*, 2023).

Penentuan panjang gelombang didapatkan hasil panjang gelombang adalah 294 nm. Pada panjang gelombang 294 nm, paracetamol dapat memberikan absorbansi paling maksimum dengan interval panjang gelombang 200 – 400 nm. Dengan nilai $y = 0,025 x$ dan nilai r mendekati 1. Paracetamol memiliki waktu mencapai konsentrasi plasma puncak selama 1-3 jam (Twycross *et al.*, 2013). Berdasarkan hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa semua tablet memiliki waktu eliminasi yang sesuai dengan rentang dimana waktu paruh eliminasi obat paling cepat adalah tablet merek dagang B.

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 (Seselia *et al.*, 2023).

Meskipun demikian, ketiga obat dapat digunakan sebagai terapi dikarenakan hasil tersebut masuk ke dalam rentang bioavailabilitas paracetamol. Hal ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan paracetamol paten memiliki nilai bioavailabilitas yang lebih tinggi daripada paracetamol generik, tetapi sediaan generik maupun paten tetap dapat digunakan sebagai terapi (Mutaharah *et al.*, 2023).

SIMPULAN

Bioavailabilitas tablet paracetamol bermerek dagang lebih tinggi daripada bioavailabilitas tablet paracetamol generik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Sari Mulia yang telah memfasilitasi penelitian ini.

REFERENSI

- Herline, F., Susilowati, S. S., & Kurniawan, D. W. (2020). Evaluasi Mutu Tablet Parasetamol Generik yang Beredar di Wilayah Purwokerto. *JFIONline | Print ISSN 1412-1107 | e-ISSN 2355-696X*, 12(1), 38–47. <https://doi.org/10.35617/jfionline.v12i1.46>
- Hidayati, H., & Kustriyani, A. (2020). Paracetamol, Migraine, and Medication Overuse Headache (Moh). *JPHV (Journal of Pain, Vertigo and Headache)*, 1(2), 42–47. <https://doi.org/10.21776/ub.jphv.2020.001.02.5>
- Kurniawan, R. E., Makrifatullah, N. A., Rosar, N., Triana, Y., & Kunci, K. (2022). Uji Disolusi Terbanding Tablet Parasetamol. *Jurnal Ilmiah Multi Disiplin Indonesia*, 2(1), 163–173. <https://katadata.co.id/berita/2020/01/06/baru-83-peserta-bpjs-kesehatan-per-akhir-2019>
- Mugitasari, D. E., & Murtafiah, S. (2022). Paracetamol Uji Bioekivalensi *In Vitro* dan Uji Sifat Fisik Tablet Produk Obat Bermerk dan Generik yang Mengandung Paracetamol. *Menara Jurnal of Health Science*, 1(2), 100–113.
- Mutaharah, S., Aryzki, S., Saputri, R., & Mukti1, Y. A. (2023). Studi Bioekivalensi Obat Paracetamol Generik Dan Non Generik

- Secara In Vitro. *Sains Medina*, 1(6), 384–387.
- Saafrida, S., Umar, S., & Lucida, H. (2023). Pengembangan dan Validasi Metoda Disolusi Tablet Salut Enterik Ketoprofen. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(3), 285. <https://doi.org/10.25077/jsfk.9.3.285-290.2022>
- Seselia, L., Saputri, R., & Anggoro, Y. M. (2023). Studi Bioekivalen Obat Secara In Vitro (Uji Disolusi) Terhadap Obat Paracetamol Generik Dengan Merek. *Prosiding Penelitian Dan Pengabdian Karya Cendekia*, 24–28.
- Sholihah, S. H. (2020). Efektivitas Pemberian Parasetamol Oral Versus Parasetamol Rektal Untuk Antipiretik Pada Anak: Systematic Review. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 17(01), 22. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v17i01.3503>
- Twycross, R., Pace, V., Mihalyo, M., & Wilcock, A. (2013). Acetaminophen (Paracetamol). *Journal of Pain and Symptom Management*, 46(5), 747–755. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.08.001>
- Widiyarsari, E., & Sulaiman, T. N. S. (2020). Uji sifat fisika-kimia dan disolusi terbandingkan kaplet amoksisilin. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 16(2), 105–111. <https://doi.org/10.20885/jif.vol16.iss2.art2>
- Yusuf, F. (2016). Studi Perbandingan Obat Generik Dan Obat Dengan Nama Dagang. *Jurnal Farmanesia*, 1(02), 390–392.