



**PERBANDINGAN BIOAVAILABILITAS (BIOEKIVALENSI) OBAT CIMETIDINE
DALAM SEDIAAN GENERIK DAN PATEN SECARA IN VITRO**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Persyaratan
Dalam Menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh:

**ARI ARDIARINI AA
G2A 002 022**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2006**

LEMBAR PENGESAHAN

Artikel ini telah dipresentasikan pada Ujian Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 26 Juli 2006

dan disetujui oleh:

Dosen Pembimbing

Dra. Henna Rya S, Dipl.Env, MES, Apt
NIP. 320 002 500

Mengetahui,

Ketua Penguji

Penguji

dr. M. Masjhoer, MS.Med, SpFK
NIP.131 281 553

dr. Tri Nur Kristina DMM, MKes, PhD
NIP. 131 610 344

COMPARISON OF BIOAVAILABILITY (BIOEQUIVALENCY) GENERIC CIMETIDINE AND PATENT CIMETIDINE IN VITRO

Ari Ardiarini Adhi Atmojo* Henna Rya Sunoko**

ABSTRACT

Background : *There were an opinion in the society that quality of Generic medicine was lower than that of Patent medicine, due to less information of the content of Generik medicine to the medicine consumers. This research compared bioavailability of Generic Cimetidine and Patent Cimetidine.*

Method : *This research was conducted in Pharmacy Laboratory Medical Faculty of Diponegoro University and BPOM Central Java. It was an analytic observational research. The samples were 1 type of Generic Cimetidine 200 mg (6 tablets) and 1 type of Patent Cimetidine 200 mg (6 tablets). The data were taken from the measurement of medicine active substance concentration. Resulted from spectofotometer reading, and then processed by SPSS 13.00 for Windows program.*

Result : *Research shows that the average of active substance concentration soluble in Generic Cimetidine at point 1 (56,17251%); point 2 (80,49131%); point 3 (82,9142%); point 4 (80,2784%), where the average of active substance concentration soluble in Patent Cimetidine at point 1 (80,14459%); point 2 (78,01548%); point 3 (99,90728%); point 4 (96,07878%). The comparison of active substance concentration between Generic and Patent Cimetidine at point 3 (the peak concentration) resulted significant difference ($p=0,012$)*

Conclusion : *Patent Cimetidine has higher solubilities than that of Generic Cimetidine. Patent Cimetidine has higher bioavailability than Generic Cimetidine and both of them are not bioequivalens. However, Generic Cimetidine still in accordance with the requirement stated in Farmakope Indonesia.*

Keyword : *Bioavailability, bioequivalency, cimetidine*

* *Student of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang*

** *Lecturer staff of Pharmacy of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang*

PENDAHULUAN

Penggunaan obat generik untuk terapi suatu penyakit sering dipertanyakan dalam hal mutu. Hal ini karena harga obat generik relatif lebih murah sekitar 24-67 % dibandingkan dengan harga obat dagang.¹ Sehingga muncul anggapan bahwa mutu obat generik lebih rendah dibandingkan obat paten. Sedangkan penggunaan obat generik dapat meringankan beban masyarakat mengingat harga relatif murah, sehingga efisiensi dan pemerataan layanan kesehatan masyarakat meningkat. Dua hal tersebut menimbulkan dilema tersendiri dalam masyarakat, di satu sisi masyarakat memerlukan pelayanan kesehatan yang terjangkau secara ekonomi, di sisi lain masyarakat kurang percaya akan mutu obat generik.

Salah satu obat yang terdapat dalam sediaan generik maupun sediaan paten, ialah cimetidine. Cimetidine merupakan antihistamin penghambat reseptor H₂ (AH₂) yang digunakan untuk pengobatan tukak lambung, tukak preptikum duodenal, esofagitis erosif. Proses kerja cimetidine adalah menghambat sekresi cairan lambung.²⁻⁷ Seperti halnya obat generik lain penggunaan obat cimetidine generik juga diragukan kemanjurannya untuk terapi penyakit.

Untuk mengetahui perbandingan kualitas obat sediaan generik dengan sediaan paten perlu diketahui bioekuivalensi antara dua sediaan tersebut. Masing-masing sediaan diukur bioavailabilitasnya. Perbandingan bioavailabilitas ini disebut bioekivalensi obat. Dasar untuk menentukan bioavailabilitas suatu obat terlebih dahulu harus diketahui profil disolusinya.⁸ Disolusi tablet ialah jumlah atau persen zat aktif dari sediaan padat yang larut pada waktu tertentu dalam kondisi baku. Kondisi yang dimaksud misalnya, dalam suhu, kecepatan, pengadukan, dan komposisi media tertentu. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika kimia yang penting sebagai parameter dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan melarut zat aktif dari sediaanya.^{1,2} Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berkorelasi dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh.¹⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan bioavailabilitas (bioekivalensi) Cimetidine sediaan generik berlogo dan sediaan paten secara *in vitro*.

METODA PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan BPOM Jawa Tengah. Disiplin ilmu yang terkait adalah Farmasi dan Farmakologi.

Jenis penelitian adalah analitik observasional dengan sampel 1 jenis tablet cimetidine 200 mg sediaan generik dan sediaan paten. Masing - masing sediaan 6 tablet.

Bahan yang diperlukan adalah cimetidine tablet 200 mg 6 buah masing – masing dalam sediaan generik dan paten, aquades 7200 ml untuk mengisi 8 *vessel* sebagai media disolusi dan sebanyak 16 liter sebagai penangas air pada disolusi tester, dan baku pembanding cimetidine BPHI yang telah mengalami pengeringan selama 2 jam pada suhu 110^o C.⁵

Pada tahap pertama sampel akan mengalami uji disolusi. Alat uji disolusi yang digunakan adalah Disolution Tester tipe 1 ERWEKA DT600HH, diset pada suhu 37^o C, kecepatan 100 rpm selama 20 menit.⁵ Kemudian tablet Cimetidine 200 mg dimasukkan dalam 6 *vessel* masing – masing 1 buah. Sampel diambil dengan spuit tiap 5 menit sehingga dalam waktu 20 menit total data yang

didapat untuk Cimetidine sediaan generik dan sediaan paten adalah 48 data.

Setelah semua data didapat kemudian dilanjutkan dengan pembacaan hasil uji disolusi melalui aspirasi pada spektrofotometer. Alat yang digunakan adalah Spektrofotometer UV. Alat diatur pada panjang gelombang 218 kemudian dilihat absorbansinya dengan memasukkan media disolusi pada sel 1 dan 2. media disolusi ini sebagai blanko.⁵ Blanko diambil dari sel ke-2 lalu diganti dengan cuvet yang berisi 1 ml larutan larutan baku pembanding , dilihat grafik dan absorbansi larutan baku. Kemudian pada sel ke-2 diganti dengan sampel, lihat grafik dan absorbansi sampel. Pengukuran dilakukan untuk semua sampel. Dari hasil tersebut dapat dihitung kadar zat aktif yang terlarut (%)¹⁷.

Kadar zat aktif yang terlarut (%) =

$$V \times Mb \times \frac{Fu}{Fb} \times \frac{Au}{Ab} \times \frac{Cb}{Ke} \times 100 \%$$

V = volum media disolusi (dalam ml)

Mb = penimbangan baku (dalam mg)

Fu = faktor pengenceran sampel

Fb = faktor pengenceran larutan baku

Au = absorbansi larutan sampel

Ab = absorbansi larutan baku

Cb = kadar larutan baku yang diukur (dalam mg per ml)

Ke = kadar Cimetidine per tablet yang tertera pada etiket (mg)

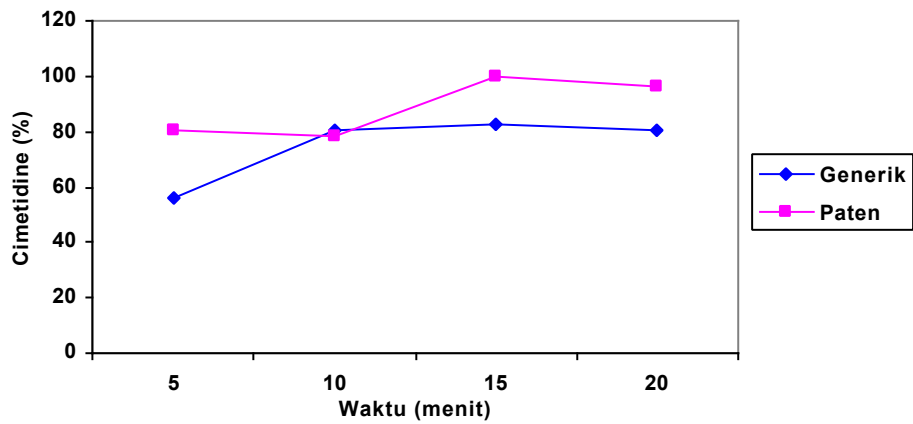
Dari hasil perhitungan tersebut didapat data yang diolah dengan menggunakan SPSS 13,00 For Windows dengan derajat kemaknaan $p > 0,05$.

HASIL

Hasil perhitungan kadar zat aktif yang terlarut sebagai berikut.

Tabel 1. Kadar zat aktif yang terlarut (dalam %)

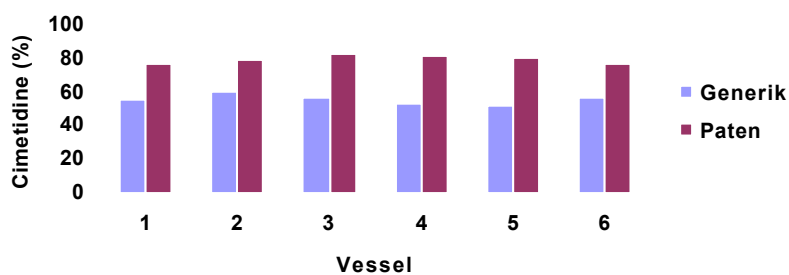
Waktu (menit)	Jumlah zat aktif yang melarut (dalam %)	
	Generik	Paten
5	56.17251	80.14459
10	80.49131	78.01548
15	82.91342	99.90728
20	80.21784	96.07878



Gambar 1. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut(%)
Cimetidine sediaan generik dan sediaan paten

Profil disolusi tablet Cimetidine 200 mg sediaan generik dan paten adalah sebagai berikut :

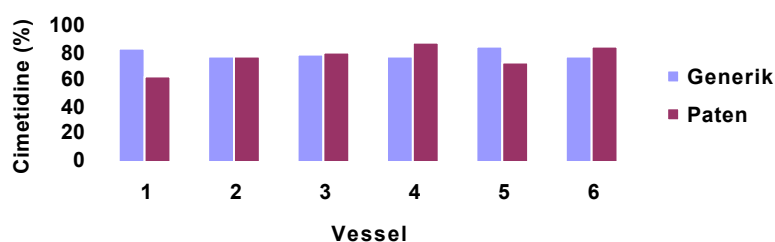
**Grafik Perbandingan Kadar Zat Aktif Yang Terlarut (%)
Cimetidine 200 mg Sediaan Generik dan Paten Pengambilan
menit ke 5**



Gambar 2. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut(%)
Cimetidine sediaan generik dan sediaan paten pengambilan menit ke-5

Pada hasil uji menit ke-5 (grafik gambar no.2) dapat dilihat bahwa pada tiap-tiap vessel, hasil kadar zat aktif yang terlarut atau bioavailabilitas untuk sediaan Cimetidine paten (rata-rata 80.14459%) lebih besar kelarutannya dibandingkan dengan daya kelarutan sediaan Cimetidine generik (rata-rata 56.17251%).

**Grafik Perbandingan Kadar Zat Aktif Yang Terlarut (%)
Cimetidine 200 mg Sediaan Generik dan Paten
Pengambilan menit ke 10**

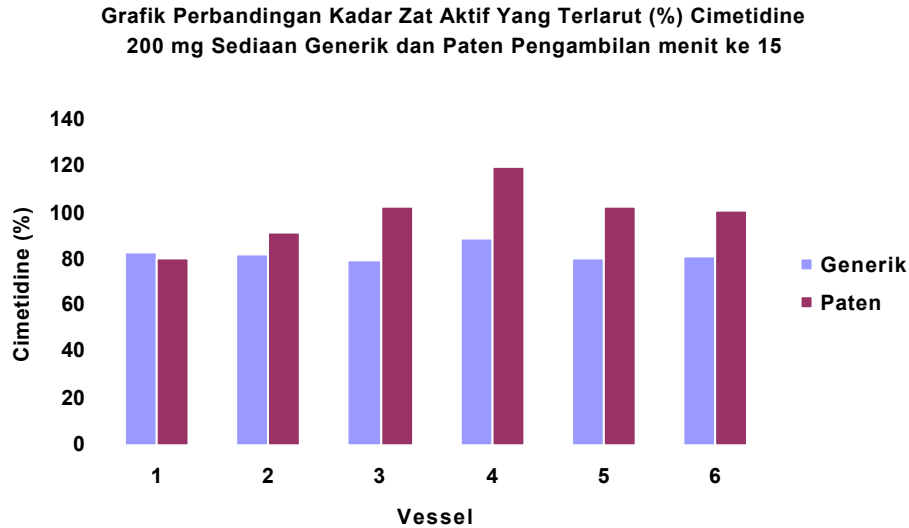


Gambar 3. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut(%)
Cimetidine sediaan generik dan sediaan paten pengambilan menit ke-10

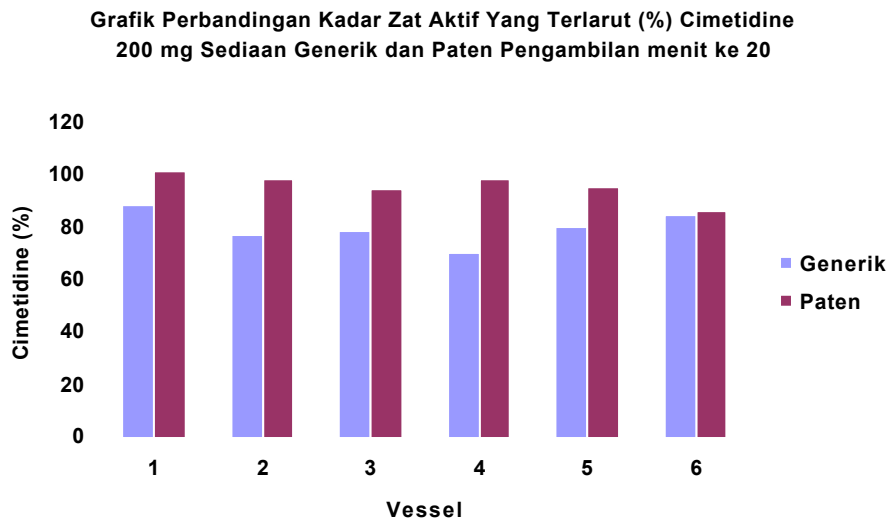
Pada pengambilan menit ke-10 (grafik gambar no.3) didapatkan hasil bioavailabilitas Cimetidine sediaan generik (rata-rata

80.49131%) lebih besar daripada sediaan patennya (rata-rata 78.01548%).

Pada pengambilan menit ke-15 (grafik gambar no.4) untuk vessel 1, bioavailabilitas Cimetidine sediaan generik (83,1234 %) lebih besar daripada sediaan paten (80,48643%). Namun secara keseluruhan bioavailabilitas pada menit ke-15 (titik puncak) Cimetidine sediaan paten lebih besar (rata-rata 99.90728%) daripada sediaan generik (rata-rata 82.91342%).



Gambar 4. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut(%) Cimetidine sediaan generik dan sediaan paten pengambilan menit ke-15



Gambar 5. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut(%) Cimetidine sediaan generik dan sediaan paten pengambilan menit ke-20

Hasil pengambilan pada menit ke-20 (grafik gambar no.5) didapatkan bahwa bioavailabilitas Cimetidine sediaan paten (rata-rata 96.07878%) lebih besar daripada sediaan generik (rata-rata 80.21784%).

Dari uji T-test didapatkan hasil bahwa perbandingan Cimetidine 200 mg sediaan generik dan paten pada titik puncak (titik 3 / pengambilan menit ke-15) mempunyai hasil yang berbeda bermakna dengan $p=0,012$.

PEMBAHASAN

Bioavailabilitas merupakan kecepatan dan jumlah zat aktif yang terkandung dalam suatu sediaan untuk lepas mencapai sirkulasi.⁸ Berdasarkan definisi tersebut maka dengan mengetahui bioavailabilitas suatu obat dapat diketahui bagaimana daya terapeutik, aktivitas klinik serta aktivitas toksik suatu obat.¹² Absorpsi berperan penting dalam menentukan bioavailabilitas terapeutik yang sesuai. Perjalanan obat dalam tubuh diawali dengan proses absorpsi yaitu disintegrasi, deagregasi dan disolusi.^{12,13} Penelitian ini bertujuan menguji proses awal perjalanan obat Cimetidine *compressi* sediaan generik dan paten yaitu disolusi, untuk kemudian dapat ditentukan bioavailabilitasnya, sehingga dapat diketahui bioekivalensinya.⁸

Pada tabel 1 tampak bahwa rata-rata kadar zat aktif Cimetidine yang terlarut pada sediaan generik lebih kecil daripada sediaan paten. Hal ini diperjelas pada profil disolusi pada tiap-tiap pengambilan yang berjarak 5 menit (gambar 2-5).

Pabrik sebagai produsen obat akan menentukan formulasi obat. Formulasi obat yang baik harus memenuhi standar penilaian tertentu. Salah satu parameter yang digunakan adalah kelarutan. Kelarutan zat aktif ini dapat dipengaruhi berbagai faktor, antara lain sifat fisikokimia obat dan sifat bahan tambahan obat.¹² Sifat fisikokimia dapat dilihat dari segi luas permukaan partikel obat. Semakin luas permukaan partikel makin cepat pelarutan.¹² Hal ini dikarenakan semakin luas permukaan partikel semakin luas pula daerah yang kontak langsung dengan pelarut, sehingga partikel tersebut akan menjadi lebih mudah larut dalam pelarut. Saat tablet kontak dengan pelarut, tablet akan pecah menjadi partikel-partikel kecil atau granul.¹⁵ Formulasi menentukan perubahan ini menjadi bentuk partikel-partikel kecil atau granul. Luas permukaan tablet yang pecah menjadi partikel-partikel kecil lebih luas daripada tablet yang pecah menjadi granul sehingga proses kelarutan tablet yang pecah menjadi partikel-partikel kecil lebih cepat. Dari dasar pemikiran ini, dapat diasumsikan bahwa luas permukaan partikel tablet Cimetidine sediaan paten lebih besar daripada sediaan generik.

Bahan tambahan dalam suatu tablet yang mempengaruhi proses kelarutan obat adalah bahan pengisi, bahan pengikat dan bahan penghancur. Bahan pengisi adalah bahan yang inert yang ditambahkan untuk membuat bulk agar dapat dibuat tablet yang *acceptable*.¹⁴⁻¹⁶ Sebuah pabrik dapat saja memilih bahan pengisi yang berbeda untuk zat aktif yang sama dengan pabrik lain. Salah satu dasar pertimbangan pemilihan bahan pengisi adalah kecepatan kelarutan bahan pengisi, disamping faktor harga. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelarutan Cimetidine sediaan paten lebih baik daripada sediaan generik. Berarti, hal ini dapat pula dikarenakan kelarutan bahan pengisi untuk tablet Cimetidine sediaan paten lebih baik daripada sediaan generik

Bahan pengikat adalah bahan yang digunakan untuk meningkatkan kualitas kohesi tablet.¹⁴⁻¹⁶ Seperti pada bahan pengisi maka tiap-tiap pabrik berhak menentukan jenis bahan pengikat, asalkan tidak mempengaruhi zat aktif (inert). Jenis bahan pengikat dapat mempengaruhi proses kehancuran tablet. Ada beberapa jenis bahan pengikat yang memiliki daya ikat yang sangat kuat, misalnya gom arab dan tragakan. Jenis ini dapat menghambat kehancuran tablet.¹⁶ Oleh karena itu, dapat diasumsikan bahwa tablet Cimetidine sediaan generik menggunakan bahan pengikat dengan daya ikat yang lebih kuat dari pada sediaan paten.

Bahan penghancur adalah bahan yang ditambahkan untuk memudahkan tablet hancur atau pecah ketika kontak dengan pelarut.¹⁴⁻¹⁶ Kemampuan tiap-tiap bahan penghancur berbeda. Pada Cimetidine sediaan paten mungkin memiliki bahan penghancur dengan kemampuan penghancuran yang lebih baik daripada bahan penghancur dari Cimetidine sediaan generik. Hal ini menyebabkan proses kelarutan Cimetidine sediaan paten lebih cepat sehingga tercapai bioavailabilitas yang diharapkan.

Dari pembahasan di atas dapat dirangkum bahwa tablet Cimetidine sediaan paten memiliki formulasi obat yang lebih baik daripada tablet Cimetidine sediaan generik.

Namun perlu diingat walaupun jumlah zat aktif yang larut (%) cimetidine sediaan generik lebih rendah daripada sediaan paten, sediaan generiknya tetap layak untuk terapi penyakit. Karena telah memenuhi standar Q1, yaitu rata-rata kadar zat aktif yang larut (%) 6 sampel pada titik puncak $75\% + 5\% = 80\%$.^{5,15} Dengan 80% ini telah memenuhi standar yang ditetapkan Farmakope Indonesia. Pada hasil penelitian ini Cimetidine sediaan generik kadar zat aktif yang terlarut adalah 82,91342%. Dengan kata lain obat ini memenuhi standar untuk terapi.

KESIMPULAN

Obat cimetidine sediaan paten memiliki daya kelarutan zat aktif yang lebih besar daripada obat cimetidine sediaan generik dengan implikasi obat Cimetidine sediaan paten mempunyai bioavailabilitas yang lebih tinggi dibanding sediaan generiknya dan kedua obat tidak bioekivalensi. Namun Cimetidine sediaan generik tetap memenuhi standar sesuai Farmakope Indonesia.

SARAN

Sebaiknya dilakukan penelitian serupa yang menguji bioekivalensi sediaan generik dan sediaan paten secara in vivo.

UCAPAN TERIMA KASIH

1. Tuhan Yang Maha Esa
2. Dra. Henna Rya Sunoko, Dipl.Env, MES,Apt
3. Dr. M. Mashjoer,MS,Sp.FK
4. Dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes, PhD
5. Staf laboratorium Farmasi FK UNDIP Semarang
6. Staf laboratorium BPOM Jawa Tengah
7. Semua pihak yang mendukung penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

1. V. Hosiana, M.H Mukhtar, N. Wahid. *Ujicoba antimikroba secara invivo dan studi farmakokinetik amoksisilin generic dan merek dagang*. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Vol. 5, No 1, 2000.hal 5
2. S Udin dan D Hedi R. *Histamin dan Antialergi dalam Farmakologi dan Terapi*. Edisi IV. Bagian Farmakologi Universitas Indonesia. Jakarta. 2003. hal 256-258
3. Burkhalter Alan, David Julius, Oscar L Frick. *Histamin, Serotonin & Alkaloid Ergot dalam Farmakologi Dasar dan Klinik Bertram G Katzung* Edisi IV. EGC. 1998. hal 273-276
4. Editorial. *MIMS Indonesia 2002: Petunjuk Konsultasi*. Jakarta: PT Infomaster,2002. hal 1-3 dan 14
5. Soesilo S, dkk. *Farmakope Indonesia*, edisi keempat. Jakarta : Depkes RI, 1995. hal 224-225
6. Editorial. *British National Formulary*. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London.1999. pages 35-36
7. Berardi Rosemary. *Peptic Ulcer Disease and Zollinger-Ellison Syndrome in Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Book Two Third Edition*. Appleton & Lange. 1997. pages 705-706
8. Sunoko, Henna Rya. *Calculations Associated with Drug Availability and Pharmacokineticsin Strategy to Improve Drug Rationality*. Medical Faculty Diponegoro University. Semarang. 2004. pages 26-40
9. S. Alegantina, P Lastari, D Mutiatikum. *Penelitian disolusi dan penetapan kadar isosorbid dinitrat dalam sediaan generik dan sediaan inovator*. Media Litbang Kesehatan Vol. XIII No 4. 2003.hal 3-5
10. A Isnawati, S Alegantina, KM Arifin. *Profil disolusi dan penetapan kadar tablet kotrimoksazol generik berlogo dan tablet dengan nama dagang*. Media Litbang Kesehatan Vol. XIII No 2. 2003. hal 21
11. Editorial. *Metode Analisis PPOMN 2000 : OBAT*, Badan POM, Jakarta : 2000. hal 250
12. Leon Shargel, Andrew B.C. YU. *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, Edisi kedua, Leon Shargel, Andrew B.C. YU. Surabaya: Airlangga University Press, 1988.hal 85.
13. Martin. A et al. *Farmasi Fisik; Dasar-Dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*, Jakarta : UI Press, 1993. hal 846h
14. King Robert E. *Tablets, Capsules, and Pills in Remington's Pharmaceutical Sciences*.Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania.1980. pages 1555-1557.
15. Banker Gilbert dan Anderson Neil.*Tablet dalam Teori dan Praktek Farmasi Industri Leon Lachman*.UI Press. 1994. Hal 661-662, 697-703

16. Voight R. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Gadjah Mada Press. 1994. Hal 202-208
17. Editorial. *Metode Analisis PPOMN 2000 : OBAT*, Badan POM, Jakarta : 2000. hal 250
18. Stoklosa MJ, Ansel HC. *Pharmaceutical Calculations 9th*. London: Lea & Febiger. 1991. Pages 74-89.