



Perbandingan Bioavailabilitas Pirazinamid Dalam Sediaan Generik Dan Paten Secara *In Vitro*

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan guna memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :

BOY SUMANTOMO
G2A 002 040

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2006
LEMBAR PENGESAHAN

Artikel Karya Ilmiah ini telah dipresentasikan tanggal 8 Agustus 2006 dan disetujui oleh :

Dosen Pembimbing

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

Mengetahui,

Ketua Penguji

Penguji

Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM, Mkes
NIP. 131 610 344

dr. M. Masjhoer, MS.Med, SpFK
NIP. 131 201 553

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

Boy Sumantomo* Henna Rya Sunoko**

ABSTRACT

Background : Generic medicine is a government program, aimed to help the community in medicine problem. There is an opinion among the society that the quality of generic medicine is lower than patent medicine. Therefore, research of bioavailability comparison between generic and patent medicines have to be conducted.

Objectives : This Research is aimed to asses bioavalability of both generic and patent Pyrazinamid *in vitro*, in order to know wether there is any bioequivalency or not.

Method : This research was conducted in Pharmacy Laboratory of The Medical Faculty of Diponegoro University and BPOM Central Java. It was an analytic observational research. The samples were Pyrazinamid 500 mg tablets both from patent and generic medicines, 6 tablets each. Data were taken from soluble active substances collected from dissolution tester every 15 minutes and measured by spectrophotometer. The data then were processed by SPSS 13.00 for Windows.

Result : Research shows that the average of soluble active substances of Pyrazinamid generic medicine were point 1 (53,16623%); point 2 (96,99991%); point 3 (101,0538%); point 4 (103,796%), while from the patent medicine were point 1 (88,30711%); point 2 (98,75197%); point 3 (101,9025%); point 4 (101,8542%). The comparison of active substances in point 3 between generic and patent medicine was not different ($p=0,748$), and the concentrations of this active substances were in the range of standard requirement according to Farmakope Indonesia.

Conclusion : There is no bioavailability differences between Pyrazinamid Generic medicine and Pyrazinamid Patent.

Keyword : Bioavailability, bioequivalency, Pyrazinamid

* Student of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang

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

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

Boy Sumantomo* Henna Rya Sunoko**

ABSTRAK

Latar belakang : Obat generik merupakan salah satu program dari pemerintah yang pemakaiannya bertujuan untuk meringankan beban masyarakat dalam hal penggunaan obat. Adanya anggapan yang muncul dalam masyarakat bahwa mutu obat generik lebih rendah dari obat paten, maka dilakukan penelitian untuk membandingkan bioavailabilitas obat generik dengan obat paten secara *in vitro*.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bioavailabilitas Pirazinamid dalam sediaan generik dan sediaan paten secara *in vitro*, dan membandingkan bioavailabilitas keduanya agar bisa diketahui apakah terdapat bioekivalensi atau tidak.

Metode : Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran UNDIP dan BPOM Jawa Tengah, dengan jenis penelitian analitik observasional. Sampel adalah Pirazinamid 500 mg sediaan generik dan Pirazinamid 500 mg, dalam bentuk sediaan tablet, masing-masing sebanyak 6 buah. Data diambil dari hasil pengukuran kadar zat aktif obat menggunakan spektrofotometer, terhadap hasil disolusi obat yang diambil setiap 15 menit kemudian diolah dengan SPSS 13,00 for Windows untuk melihat bioavailabilitas dan bioekivalensi antara kedua obat tersebut.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut Pirazinamid sediaan generik titik 1 (53,16623%); titik 2 (96,99991%); titik 3 (101,0538%); titik 4 (103,796%) sedangkan hasil rata – rata kadar zat aktif yang terlarut Pirazinamid sediaan paten titik 1 (88,30711%); titik 2 (98,75197%); titik 3 (101,9025%); titik 4 (101,8542%). Dari hasil perbandingan kadar zat aktif yang terlarut pada titik 3 (titik puncak) didapat hasil dengan perbedaan yang tidak bermakna ($p=0,748$), dan nilai kadar zat aktif ini sesuai dengan standar persyaratan menurut Farmakope Indonesia.

Kesimpulan : Obat Pirazinamid sediaan generik memiliki daya kelarutan zat aktif yang tidak jauh berbeda dibandingkan obat Pirazinamid sediaan paten

Kata kunci : Bioavailabilitas, bioekivalensi, Pirazinamid

* Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

** Pengajar Farmasi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

PENDAHULUAN

Obat Generik Berlogo (OGB) merupakan obat program pemerintah yang penggunaannya diberlakukan melalui SK Menteri Kesehatan Nomor 085/Menkes/Per.1/1989 tanggal 28 Januari 1989, Peraturan ini sangat bermanfaat sebab harga obat generik yang murah dapat meringankan beban masyarakat dalam hal kebutuhan obat serta dapat meningkatkan efisiensi, cakupan dan pemerataan pelayanan kesehatan untuk mereka yang membutuhkan. Pemerintah juga mewajibkan kepada semua fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah untuk menuliskan resep obat generik¹. Tetapi mutu OGB dalam pemanfaatannya masih sering dipertanyakan bukan saja oleh masyarakat awam, tetapi oleh praktisi tenaga kesehatan. Informasi tentang mutu sediaan generik tersebut sebagian besar masih terbatas pada jenis, nama padanan, uraian farmakologik secara ringkas dan harga, sedangkan informasi mengenai mutu sediaan generik tersebut yang didukung oleh bukti-bukti pemeriksaan laboratorium terutama mengenai kebenaran kadar zat berkhasiat dan kecepatan disolusi dirasa masih sangat

kurang.

Obat generik maupun paten sekarang sangat bervariasi, sediaan Pirazinamid dipilih dalam penelitian ini karena Pirazinamid merupakan obat pilihan pertama untuk terapi Tuberkulosis. Penyakit ini banyak ditemukan dimasyarakat dan memerlukan terapi yang lama².

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 disolusinya³. Bioavailabilitas obat dapat diketahui melalui percobaan *in vivo* maupun *in vitro*. Melalui *in vitro* dengan menguji kelarutan obat tersebut karena terdapat korelasi yang signifikan antara kelarutan dan ketersediaan obat dalam tubuh⁴. 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 sediaan⁵.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan bioavailabilitas (bioekivalensi) Pirazinamid sediaan generik 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 Pirazinamid 500 mg sediaan generik dan sediaan paten. Masing - masing sediaan 6 tablet.

Bahan yang diperlukan adalah Pirazinamid tablet 500 mg 6 buah masing – masing dalam sediaan generik dan paten, aquades 900 ml untuk mengisi masing-masing *vessel* sebagai media disolusi dan sebanyak 16 liter sebagai penangas air pada disolusi tester serta baku pembanding Baku pembanding Pirazinamid BPFi yang

selama 18 jam sebelum digunakan dilakukan pengeringan silika gel P^6 .

Pada tahap pertama sampel akan mengalami uji disolusi. Alat uji disolusi yang digunakan adalah Disolution Tester tipe 1 ERWEKA DT600HH, diset pada suhu $37^{\circ}C$, kecepatan 50 rpm selama 60 menit.⁶ Kemudian tablet Pirazinamid 500 mg dimasukkan kedalam 6 vessel masing – masing 1 buah. Sampel diambil dengan spuit tiap 15 menit sehingga dalam waktu 60 menit total data yang didapat untuk Pirazinamid sediaan generik dan sediaan paten adalah 48 data.

Setelah semua data didapat kemudian dilanjutkan dengan uji spektrofotometri. Alat yang digunakan adalah Spektrofotometer UV. Atur alat pada panjang gelombang 256 nm. Kemudian absorbansinya dilihat dengan memasukkan media disolusi pada sel 1 dan 2, media disolusi ini sebagai blanko.⁶ Blanko dari sel ke-2 kemudian diambil dan diganti dengan cuvet yang berisi 1 ml larutan larutan baku pembanding dan dilihat grafik serta absorbansi dari larutan baku. Kemudian pada sel ke-2 diganti dengan sampel dan dilihat grafik serta absorbansi sampel. Pengukuran dilakukan untuk semua sampel. Dari hasil tersebut kadar zat aktif yang terlarut (%)⁷ dapat dihitung dengan rumus:

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

V = volum media disolusi (dalam ml)

Mb = penimbangan baku (dalam mg)

Fu = faktor pengenceran larutan uji

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 Pirazinamid per tablet yang tertera pada etiket (dalam mg)

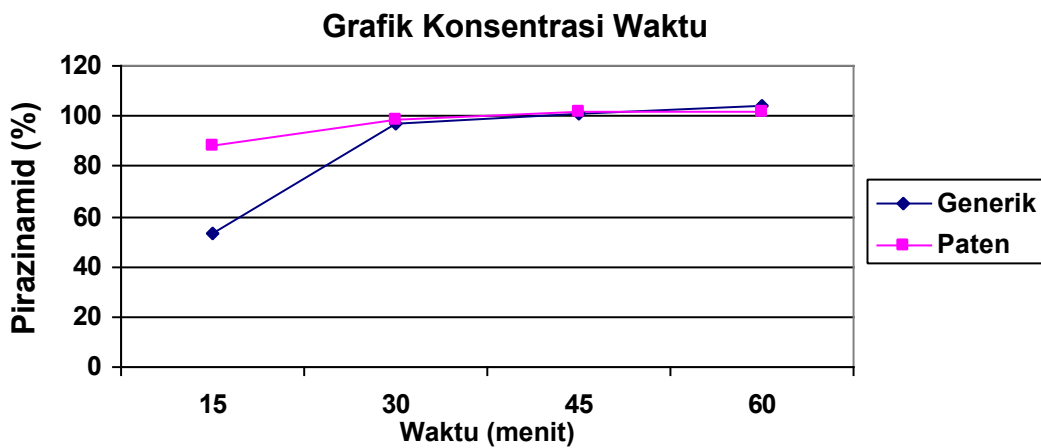
Dari hasil perhitungan tersebut didapat data yang diolah dengan menggunakan SPSS 13,00 For Windows dengan derajat kemaknaan $p > 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Melalui hasil perhitungan, kadar rata-rata zat aktif yang terlarut dari tablet Pirazinamid 500mg sediaan generik dan paten dapat dilihat dari tabel 1 dan gambar 1 berikut.

Tabel 1. Rerata kadar zat aktif yang terlarut (dalam %)

Waktu (menit)	Jumlah zat aktif yang melarut (dalam %)	
	Generik	Paten
15	53.16623	88.30711
30	96.99991	98.75197
45	101.0538	101.9025
60	103.796	101.8542

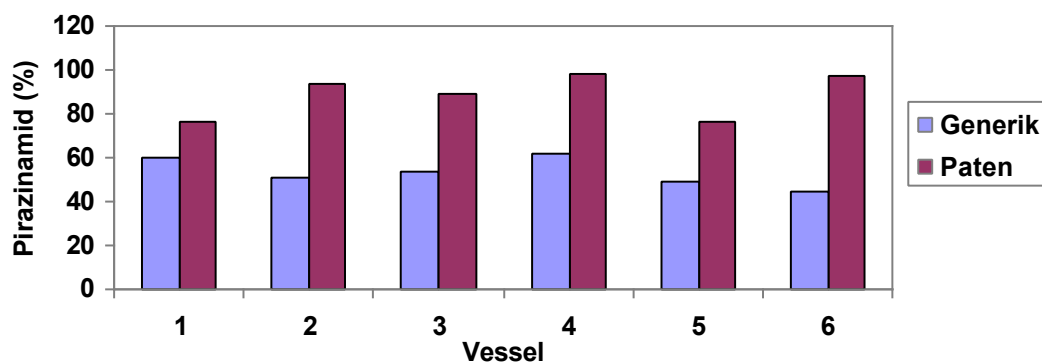


Gambar 1. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Pirazinamid 500mg sediaan generik dan paten.

Terlihat pada grafik yang tertera dalam gambar 1, baik Pirazinamid generik maupun paten pada titik 3 dan 4 (menit ke-45 dan 60) zat aktif yang melarut sudah melampaui 100%. Perbandingan kadar zat aktif yang terlarut dari tablet Pirazinamid 500mg sediaan generik dan paten yang dilakukan pada setiap waktu pengambilan sampel dengan maksud untuk melihat pelepasan zat aktif dari waktu ke waktu. Dapat dilihat profil disolusi Pirazinamid 500 mg sediaan generik dan paten pada gambar 2-5 sebagai berikut.

Grafik Kadar Zat Aktif Yang Terlarut Menit ke-15 (%)

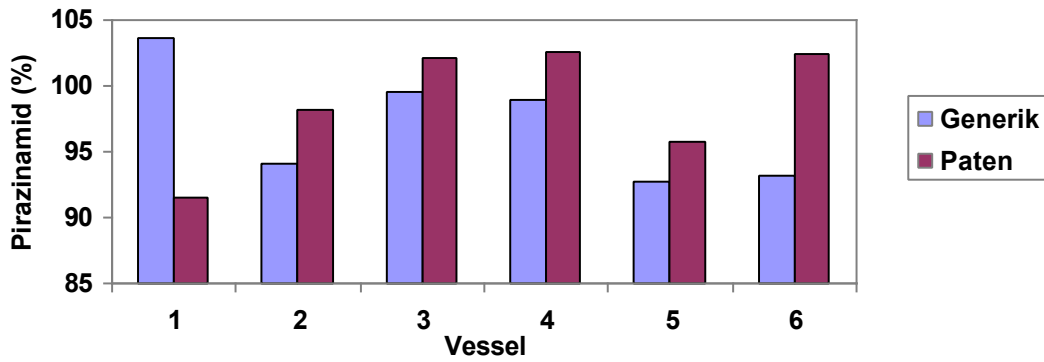


Gambar 2. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Pirazinamid 500mg sediaan generik dan paten pada menit ke-15

Berdasarkan grafik di atas, didapatkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Pirazinamid sediaan generik pada titik 1 adalah 53.16623 %. Sedangkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Pirazinamid sediaan paten pada titik 1 adalah 88.30711 %.

Grafik Kadar Zat Aktif Yang Terlarut Menit ke-30 (%)

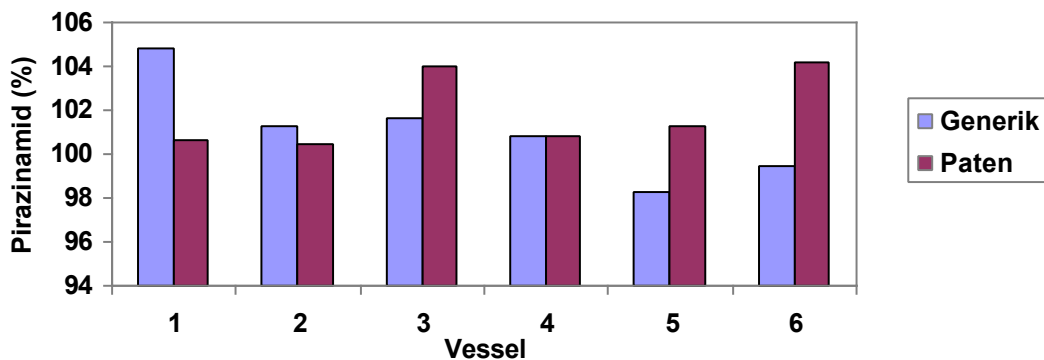


Gambar 3. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Pirazinamid 500mg sediaan generik dan paten pada menit ke-30

Berdasarkan grafik di atas, didapatkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Pirazinamid sediaan generik pada titik 2 adalah 96.99991 %. Sedangkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Pirazinamid sediaan paten pada titik 2 adalah 98.75197 %.

Grafik Kadar Zat Aktif Yang Terlarut Menit ke-45 (%)

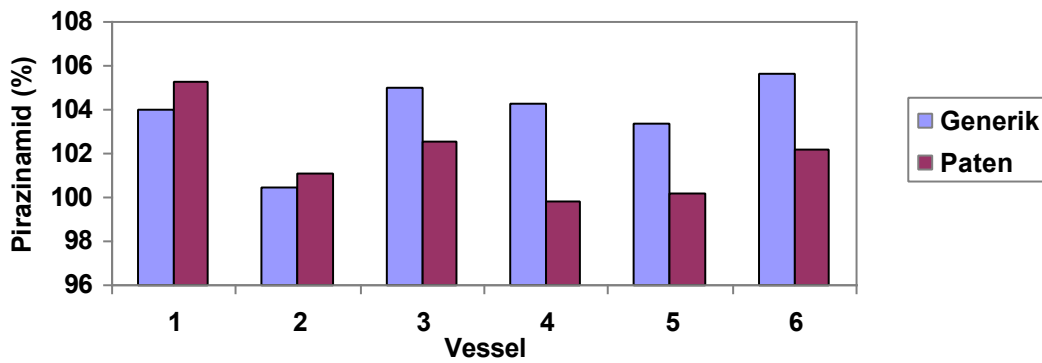


Gambar 4. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Pirazinamid 500mg sediaan generik dan paten pada menit ke-45

Berdasarkan grafik di atas, didapatkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Pirazinamid sediaan generik pada titik 3 adalah 101.0538 %. Sedangkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Pirazinamid sediaan paten pada titik 3 adalah 101.9025 %.

Grafik Kadar Zat Aktif Yang Terlarut Menit ke-60 (%)



Gambar 5. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Pirazinamid 500mg sediaan generik dan paten pada menit ke-60

Berdasarkan grafik di atas, didapatkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Pirazinamid sediaan generik pada titik 4 adalah 103.796 %. Sedangkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Pirazinamid sediaan paten pada titik 4 adalah 101.8542 %.

Uji Mann-Whitney yang dilakukan pada titik ke 3 (menit ke 45) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara kadar zat aktif Pirazinamid 500mg sediaan generik dan kadar zat aktif sediaan paten pada titik puncak ($p=0,748$).

Dari hasil uji tersebut dapat disimpulkan bahwa Pirazinamid sediaan generik mempunyai bioavailabilitas yang kurang lebih berbeda dengan bioavailabilitas Pirazinamid sediaan paten atau kedua sediaan tersebut bioekivalen.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menguji proses awal perjalanan dari obat Pirazinamid sediaan generik dan paten yaitu disolusi, untuk kemudian diketahui bioavailabilitasnya, sehingga didapat bioekivalensinya.³

Variasi bioavailabilitas dapat dilihat melalui grafik-grafik, dimana pada grafik menit ke-15 (Gambar 2)

terdapat perbedaan bioavailabilitas yang mencolok. Hal tersebut dikarenakan kurangnya pemanasan vessel pada percobaan untuk obat generik. Pada gambar 3-5 terdapat perbedaan yang bervariasi baik obat generik maupun paten dimana kedua jenis obat tersebut masih sesuai dengan baku pembandingnya. Sedangkan pada menit ke-45 atau titik puncak untuk obat Pirazinamid terdapat kesesuaian kelarutan kadar zat aktif antara obat generik dengan obat paten.

Perbedaan dari keterlarutan zat aktif ini dapat dipengaruhi berbagai faktor, antara lain sifat fisikokimia obat dan sifat bahan tambahan obat. Semakin luas permukaan partikel makin cepat pelarutan. Sedangkan bahan tambahan dalam obat kemungkinan dapat meningkatkan kelarutan,⁸ atau bahkan dapat menurunkan kelarutan zat aktif.

Pirazinamid sediaan generik mungkin berbeda bahan tambahannya dengan Pirazinamid sediaan paten. Namun bahan tambahan ini tidak berpengaruh terhadap hasil disolusi dari kedua sediaan tersebut, sebab jumlah zat aktif yang larut (%) Pirazinamid sediaan generik tidak berbeda dengan sediaan paten. Kedua obat tersebut telah memenuhi standar Q1, yaitu rata-rata kadar zat aktif yang larut (%) 6 sampel pada titik puncak $75\% + 5\% = 80\%$ ⁶. Dengan 80% ini telah masuk pada jendela terapi menurut persyaratan yang tertera di Farmakope Indonesia. Pada hasil penelitian ini Pirazinamid sediaan generik kadar zat aktif yang terlarut adalah 101.0538 dan kadar zat aktif yang terlarut untuk obat paten adalah 101.9025. Dengan kata lain kedua obat ini mempunyai kadar zat aktif yang hampir sama pada titik puncaknya dan memenuhi syarat terapi suatu obat.

KESIMPULAN

Ditinjau dari daya kelarutan zat aktif, secara *in vitro* obat generik Pirazinamid memiliki bioavailabilitas yang tidak berbeda dengan obat paten Pirazinamid.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dengan memperhatikan hal-hal sebagai berikut:

1. Pengujian sebaiknya dilakukan terhadap lebih dari satu jenis sediaan paten.

2. Penelitian dilakukan terhadap produk obat generik dan paten yang dikeluarkan oleh pabrik farmasi yang sama.
3. Pengujian bioavailabilitas dilakukan secara in vivo.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Allah SWT beserta Nabi Muhammad SAW dan berterima kasih kepada Orang tua yaitu Bapak dan Ibu atas dorongan dan do'anya, Dra. Henna Rya Sunoko, Dipl.Env, MES.Apt atas bimbingan dan koreksi yang selama ini diberikan, Dr. Tri Nur Kristina DMM.Mkes.PhD selaku reviewer, Staf laboratorium Farmasi FK UNDIP Semarang, Staf laboratorium BPOM Jawa Tengah, keluarga, teman-teman dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya pembuatan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Isnawati A, Alegantina S, Arifin KM. Profil disolusi dan penetapan kadar tablet kotrimoksazol generik berlogo dan tablet dengan nama dagang. *Media Litbang Kesehatan* Vol. XIII No 2. 5003. hal 21
2. Tuberkulostatik, Informatorium Obat Nasional Indonesia. Diambil dari <http://www.pom.go.id/nonpublic/ioni>. Last update: March 2004
3. Sunoko, Henna Rya. *Calculations Associated with Drug Availability and Pharmacokinetics in Strategy to Improve Drug Rationality*. Medical Faculty Diponegoro University. Semarang. 5004. hal 26-40
4. Stoklosa MJ, Ansel HC. *Pharmaceutical calculations*, 9thed. London: Lea and Febiger, 1991: 74-89.
5. Hosiana V, Mukhtar MH, N. Wahid. *Ujicoba antimikroba secara invivo dan studi farmakokinetik amoksisilin generic dan merek dagang*. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi* Vol. 5, No 1, 5000. hal 5
6. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Indonesia*, edisi keempat. Jakarta : Depkes RI, 1995. hal 279-280
7. Martin A, Swarbick J, Cammarata A. *Farmasi Fisik; Dasar-Dasar Farmasi Fisik Dalam Ilmu Farmasetik*, Jakarta : UI Press, 1993. hal 846
8. 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.

**Lampiran
Explore**

Kelompok

Case Processing Summary

K n	G F	100	0	100.0%	100	0	100.0%
		0	0	0.0%	0	0.0%	

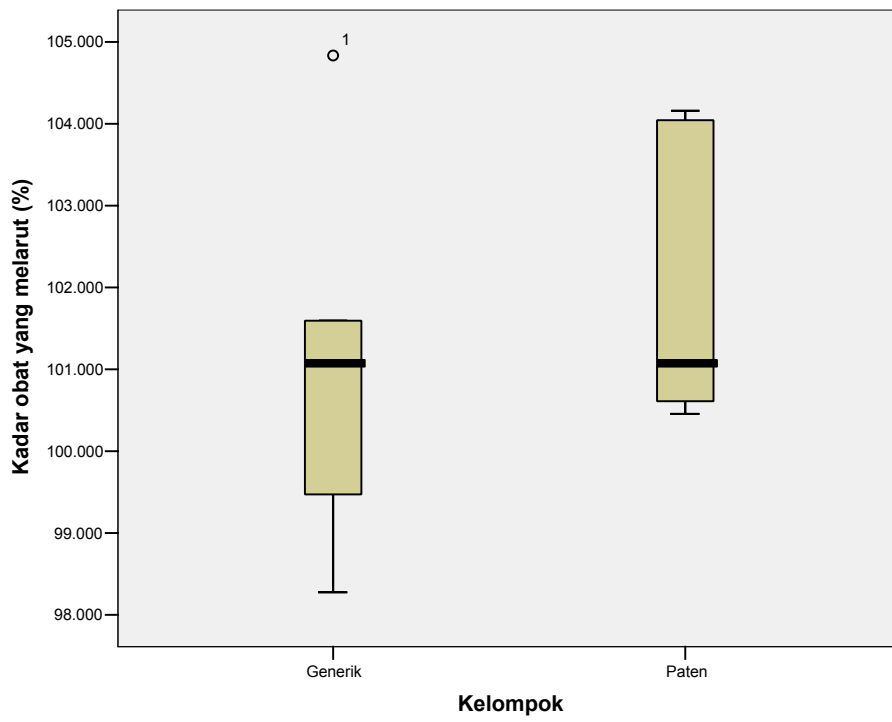
Descriptives

K n	G F	Statistic		Statistic	Statistic	Statistic	
		Mean	Std. Deviation				
K n	G	100	0	100.0%	100	0	
		0	0	0.0%	0	0.0%	
		Mean	100	0	100.0%	100	0
		Std. Deviation	0	0	0.0%	0	0.0%
		Minimum	0	0	0.0%	0	0.0%
		Maximum	100	0	100.0%	100	0
		Sum	10000	0	0.0%	10000	0
	F	100	0	100.0%	100	0	
		0	0	0.0%	0	0.0%	
		Mean	100	0	100.0%	100	0
		Std. Deviation	0	0	0.0%	0	0.0%
		Minimum	0	0	0.0%	0	0.0%
		Maximum	100	0	100.0%	100	0
		Sum	10000	0	0.0%	10000	0

Tests of Normality

K n	G F	100	0	100.0%	100	0	100.0%
		0	0	0.0%	0	0.0%	

Kadar obat yang melarut (%)



NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
K	G	0	0.17	00.37
	F	0	0.83	00.14
	T	15		

Test Statistic

N	18.000
V	37.000
Z	-.351
A	.748
E	.818
S	