



**PERBANDINGAN BIOAVAILABILITAS ALOPURINOL 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 :

DINA NUGRAHENI

G2A 002 062

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

COMPARATIVE IN VITRO BIOAVAILABILITY OF ALLOPURINOL IN GENERIC AND ITS PATENT PRODUCT

Dina Nugraheni¹, Henna Rya Sunoko²

ABSTRACT

Backgrounds: Generic medicine is often considered to have lower quality than that of patent medicine. Therefore research to compare bioavailability between generic and patent medicines should be held. Medicine which is available in generic and patent is Allopurinol. Because of its wide uses, Allopurinol was chosen as samples in this research.

Objectives: This research is aimed to assess bioavailability and bioequivalency of both generic and patent Allopurinol in vitro.

Methods: The research was held in Pharmacy Laboratory of Medical Faculty Diponegoro University and Balai Penelitian Obat dan Makanan of Central Java. It was an observational research. The samples were Allopurinol 100 mg tablets both from patent and generic medicines, 6 tablets each. Dissolution test was performed in accordance with Farmakope Indonesia IV, 1995. Data were taken from soluble active substances collected from dissolution tester and measured by spectrophotometer. The data then were processed by SPSS 13,00 for Windows.

¹ Student of Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang

² Lecturer in Department of Pharmacy, Medical Faculty of Diponegoro University, Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang : Obat generik masih sering dianggap mempunyai mutu yang lebih rendah daripada obat paten. Untuk itu diperlukan penelitian guna meyakinkan bahwa mutu obat generik tidak lebih rendah daripada obat paten. Salah satu obat yang terdapat dalam sediaan generik dan paten adalah Alopurinol. Oleh karena obat ini sering digunakan, maka obat ini dipilih sebagai sampel dalam penelitian.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan mengetahui bioavailabilitas dan bioekivalensi Alopurinol dari sediaan generik dan paten secara in vitro.

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

² Staf Pengajar Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

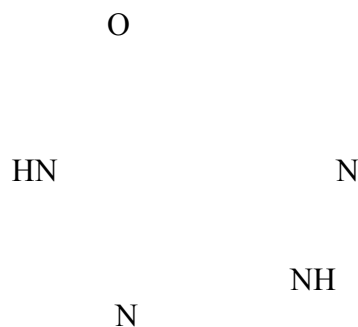
PENDAHULUAN

Obat Generik Berlogo (OGB) merupakan obat program pemerintah yang penggunaannya diberlakukan melalui Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 085/Menkes/Per.1/1989 tanggal 28 Januari 1989. Harga obat generik yang murah dapat membantu meningkatkan efisiensi, cakupan dan pemerataan pelayanan kesehatan untuk mereka yang membutuhkan. Namun demikian, obat generik masih sering dianggap mempunyai mutu yang lebih rendah karena selain harganya murah, informasi mengenai mutu obat generik yang didukung oleh bukti-bukti pemeriksaan laboratorium terutama profil disolusi, uji disolusi dan penetapan kadar zat berkhasiat masih kurang.^{1,2,3}

Salah satu obat generik yang juga tersedia dalam berbagai merek dagang adalah Alopurinol. Alopurinol adalah obat yang banyak digunakan pada terapi gout. Gout sendiri adalah suatu penyakit metabolik familial yang ditandai dengan tingginya kadar asam urat dalam serum, dimana asam urat adalah suatu senyawa yang sukar larut yang merupakan hasil akhir utama metabolisme purin^{4,5}. Alopurinol dapat mengurangi sintesis asam urat dengan jalan menghambat enzim xantin oksidase. Xantin oksidase adalah enzim yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan selanjutnya menjadi asam urat⁶.

Alopurinol secara struktural merupakan analog purin alamiah yaitu hipoxantin. Alopurinol mempunyai nama lain 1H-pyrazolol[3,4-d]pirimidin-4-ol atau 4-hidroksipirazolol[3,4-d]pirimidin. Senyawa yang mempunyai rumus kimia $C_5H_4N_4O$ ini memiliki berat molekul 136,11.

Struktur kimianya adalah sebagai berikut:



Alopurinol merupakan asam lemah dengan harga pK sangat besar, sehingga hanya dapat dititrasi dalam medium bebas air. Alopurinol dalam larutan (terutama dalam suasana basa) tidak stabil dan dapat melepaskan asam semut.

Alopurinol adalah obat yang banyak digunakan pada terapi gout. Mekanisme kerja Alopurinol adalah menghambat xantin oksidase secara kompetitif. Xantin oksidase adalah enzim yang mengubah hipoxantin menjadi xantin dan selanjutnya menjadi asam urat^{6,7,8,9}.

Disolusi adalah suatu proses dimana kandungan aktif dari obat, terlarut dalam suatu pelarut. Disolusi suatu tablet adalah jumlah atau persen zat aktif dari suatu sediaan padat yang larut pada suatu waktu tertentu dalam kondisi baku misal pada suhu, kecepatan pengadukan dan komposisi media tertentu, Sedangkan bioavailabilitas menyatakan kecepatan dan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik Menurut definisi yang sederhana, dua produk obat yang mempunyai dosis yang sama disebut bioekivalen apabila jumlah dan kecepatan obat aktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dari keduanya tidak mempunyai perbedaan yang signifikan.^{3,10,11,12,13}

Uji disolusi ialah suatu metode fisika-kimia, digunakan dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat berdasarkan pengukuran parameter kecepatan pelepasan dan melarut zat berkhasiat dari sediaanannya. Uji disolusi ini dapat digunakan untuk mengetahui bioavailabilitas suatu obat, karena hasil disolusi berkorelasi secara erat dengan ketersediaan hayati suatu obat dalam tubuh¹⁴. Sedangkan uji bioekivalensi merupakan cara untuk menilai aktivitas obat di dalam tubuh.

Berdasarkan data di atas, maka dilakukan penelitian mengenai perbandingan bioavailabilitas Alopurinol

dalam sediaan generik dan paten secara *in vitro*, dengan tujuan mengetahui bioavailabilitas dan bioekivalensi Alopurinol dari sediaan obat generik berlogo dengan sediaan obat paten secara *in vitro*, sehingga bermanfaat untuk memberikan informasi tentang perbandingan bioavailabilitas Alopurinol dari sediaan generik dengan sediaan paten secara *in vitro* sehingga dapat diketahui bioekivalensinya.

METODOLOGI

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 yang dilakukan adalah penelitian observasional dengan sampel satu jenis tablet Alopurinol 100 mg dari sediaan generik dan sediaan paten. Masing - masing sediaan 6 kapsul.

Uji disolusi dilakukan menurut Farmakope Indonesia IV, 1995, yaitu menggunakan alat uji disolusi tipe 2 dengan kecepatan 75 rpm, pada suhu 37 °C, media disolusi asam klorida 0,1 N sebanyak 900 ml. Kemudian dilakukan penetapan jumlah Alopurinol yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji (jika perlu larutan uji diencerkan dengan media disolusi) dan serapan larutan baku Alopurinol BPHI sebagai pembanding dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 250 nm¹⁵.

Larutan baku dibuat dengan cara menimbang dengan seksama serbuk Alopurinol BPHI sebanyak 10 mg. Kemudian memasukkannya ke dalam labu ukur dan mengencerkannya dengan HCl 0,1 N sampai volume 100 ml. Kemudian sebanyak 4 ml larutan yang telah diencerkan tadi diambil dan ditambah dengan HCl 0,1 N sampai volume 50 ml. Dengan demikian, pengenceran yang dilakukan adalah 1250 kali.

Larutan uji dibuat dengan cara memasukkan tablet ke dalam vessel yang terdapat dalam alat uji disolusi, masing-masing vessel satu tablet. Kemudian alat diatur pada suhu 37 °C dengan kecepatan 75 rpm selama 60 menit. Setiap 15 menit, diambil larutan uji dari masing-masing vessel sebanyak 20 ml menggunakan spuit kemudian disaring dengan kertas saring sampai didapatkan cairan bening. Larutan ini diencerkan 10 kali dengan menggunakan media pelarutnya. Caranya dengan mengambil 1 ml larutan uji, kemudian ditambah HCl 0,1 N sampai volumenya menjadi 10 ml.

Larutan ini kemudian diaspirasi dengan alat spektrofotometer pada panjang gelombang 250 nm. Hasil aspirasi kemudian dihitung dengan rumus sehingga dapat diketahui kadar Alopurinol yang melarut (dalam %).

Kadar Alopurinol yang melarut (dalam %) :

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

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

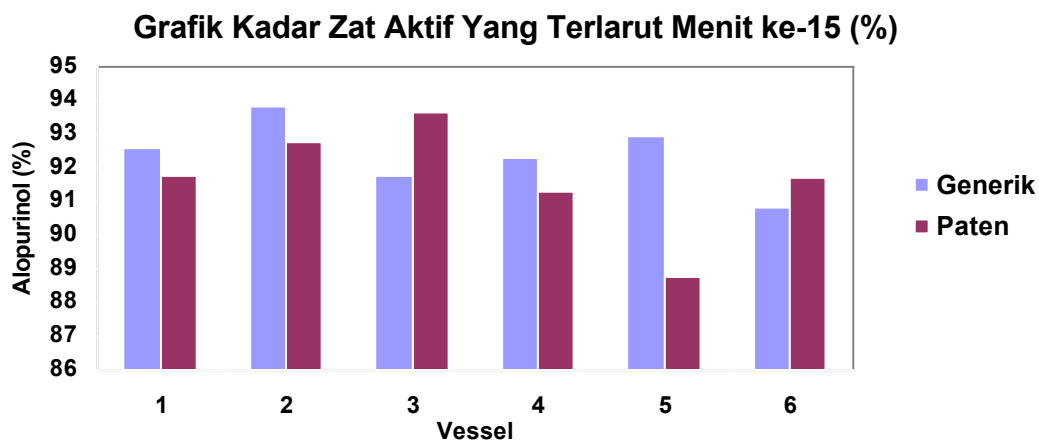
Ab = absorbansi larutan baku

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

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

HASIL PENELITIAN

Profil disolusi Alopurinol dari tablet dalam sediaan generik dan paten pada menit ke 15, 30, 45, 60 dapat dilihat pada gambar 1-4 berikut.



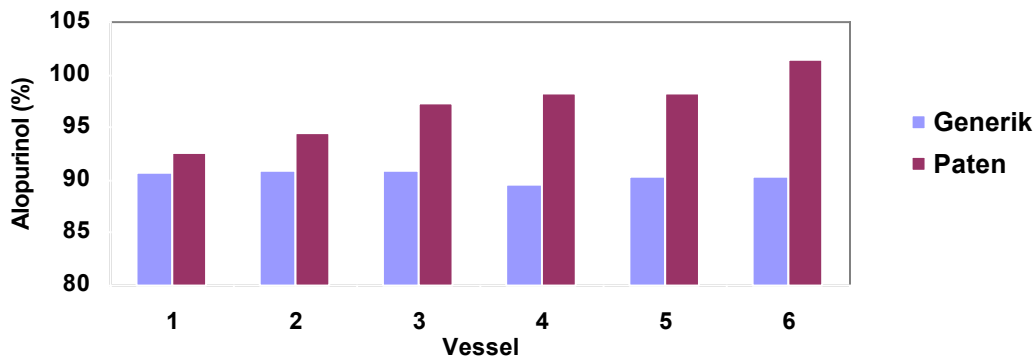
Gambar 1. Grafik

erbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Alopurinol 100 mg sediaan generik dan paten pada menit ke-15

Berdasarkan grafik di atas, didapatkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Alopurinol sediaan generik pada titik 1 adalah 92.37032. Sedangkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Alopurinol sediaan paten pada titik 1 adalah 91.65548 %.

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

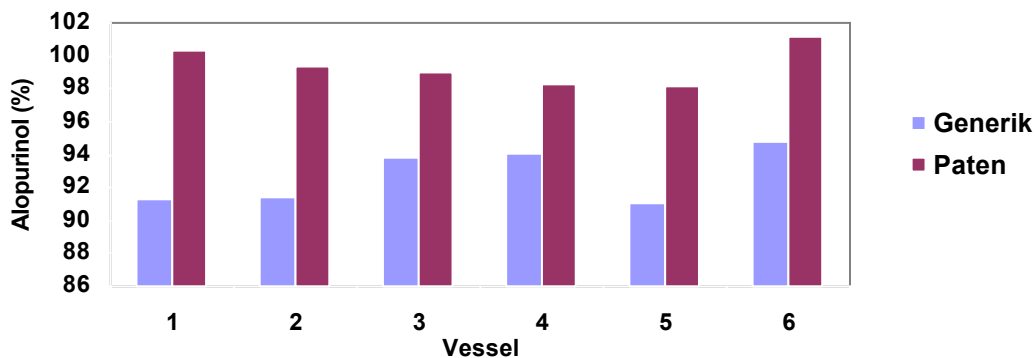


Gambar 2. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Alopurinol 100 mg sediaan generik dan paten pada menit ke-30

Berdasarkan grafik di atas, didapatkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Alopurinol sediaan generik pada titik ke-2 adalah 90.46601 %. Sedangkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Alopurinol sediaan paten pada titik ke-2 adalah 97.05873 %.

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

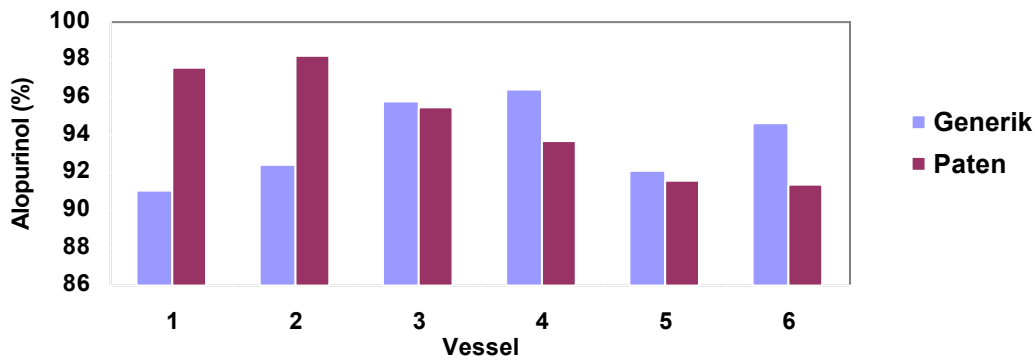


Gambar 3. Grafik perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Alopurinol 100 mg sediaan generik dan paten pada menit ke-45

Berdasarkan grafik di atas, didapatkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Alopurinol sediaan generik pada titik ke-3 adalah 92.7234 %. Sedangkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Alopurinol sediaan paten pada titik ke-3 adalah 99.39425 %.

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



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

Tablet Alopurinol 100 mg sediaan generik dan paten pada menit ke-60

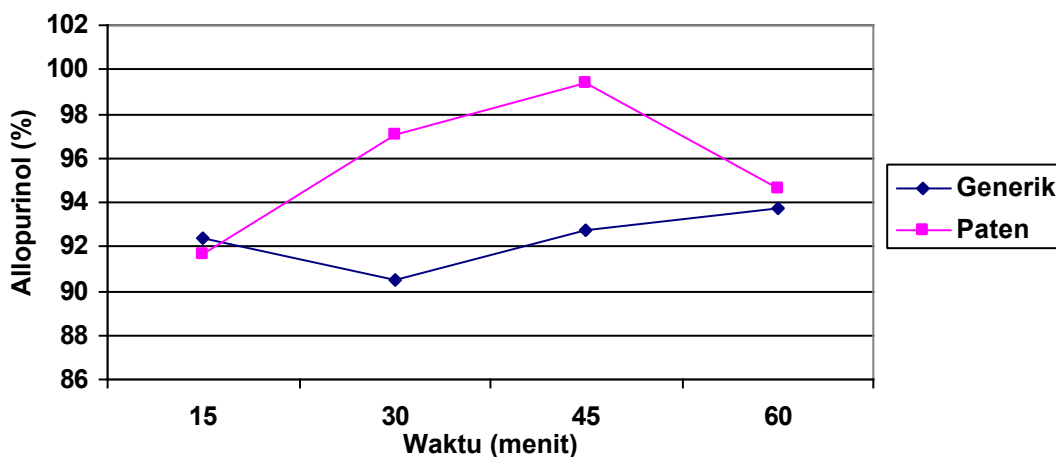
Berdasarkan grafik di atas, didapatkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Alopurinol sediaan generik pada titik ke-4 adalah 93.75079 %. Sedangkan rata – rata kadar zat aktif yang terlarut dari obat Alopurinol sediaan paten pada titik ke-4 adalah 94.65085 %.

Melalui perhitungan, rata-rata kadar zat aktif yang terlarut dari tablet Alopurinol 100 mg sediaan generik dan paten dapat dilihat dari tabel 1 dan grafik pada gambar 5 berikut.

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

Waktu (menit)	Jumlah zat aktif yang melarut (dalam %)	
	Generik	Paten
15	92.37032	91.65548
30	90.46601	97.05873
45	92.7234	99.39425
60	93.75079	94.65085

Grafik Konsentrasi Waktu



Gambar 5. Grafik

perbandingan hasil kadar zat aktif yang terlarut (%)

Tablet Alopurinol 100mg sediaan generik dan paten

Dari grafik, didapatkan bahwa pada titik ke-3 (menit ke-45), kadar zat aktif yang terlarut pada tablet Alopurinol 100 mg dari sediaan paten berada di atas sediaan generik.

Pada masing-masing sediaan dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan didapatkan hasil bahwa data-data tersebut tersebar secara normal, yaitu $p > 0,05$. Kemudian dilanjutkan dengan uji parametrik *t-independent*. Hasil yang didapat adalah $p = 0,000$ (signifikan). Hal ini berarti bahwa secara *in vitro* bioavailabilitas Alopurinol sediaan generik dengan sediaan paten memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dan kedua sediaan tidak bioekivalen.

PEMBAHASAN

Hasil pengukuran kadar zat aktif yang terlarut telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan Farmakope Indonesia IV, yaitu dalam waktu 45 menit (titik ke-3) tidak kurang dari 75 % Alopurinol, $C_5H_4N_4O$ dari yang tertera pada etiket harus sudah melarut.

Pada tabel 1, tampak bahwa kadar zat aktif Alopurinol sediaan paten yang terlarut lebih tinggi dibandingkan dengan Alopurinol sediaan generik. Dari profil disolusi juga dapat dilihat bahwa kadar zat aktif terlarut pada Alopurinol sediaan paten pada titik puncak pengambilan (menit ke-45) berada di atas sediaan generiknya.

Suatu tablet oral, selain mengandung zat aktif, biasanya terdiri salah satu atau lebih zat-zat pembantu yang berfungsi sebagai pengisi, pengikat, penghancur dan pelincir. Tablet tertentu mungkin memerlukan suatu pemacu aliran, atau zat warna, zat perasa, dan pemanis pada tablet kunyah. Bahan pengisi diperlukan bila dosis obat tidak cukup untuk membuat *bulk*, atau untuk memperbaiki daya kohesi. Bahan pengisi ada bermacam-macam, misalnya laktosa, dekstrosa, manitol, sorbitol, sukrosa, dan selulosa mikrokristal. Bahan yang paling sering digunakan adalah laktosa. Bahan pengikat dan perekat yang dapat dipakai adalah protein alam (misalnya gelatin), polimer-polimer alam yang telah dimodifikasi seperti alginat, derivat-derivat selulosa (misalnya metilselulosa, hidroksipropil metilselulosa, hidroksi propil selulosa), gum alam (misalnya akasia dan tragakan). Tragakan dan gum arab merupakan zat yang sangat menghambat kehancuran tablet. Bahan penghancur digunakan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan pada saluran pencernaan, dan dapat berfungsi untuk menarik air ke dalam tablet. Bahan penghancur ini misalnya kanji USP, tanah liat seperti Veegum HV dan bentonit 10 %, polivinilpirolidon. Bahan pelincir, anti lekat dan pelicin

biasanya mempunyai fungsi yang tumpang tindih. Pelincir yang banyak dipakai adalah asam stearat, garam-garam asam stearat dan derivat-derivatnya, talk, polietilen glikol. Bahan yang berguna sebagai anti lekat, misalnya talk, magnesium stearat, kanji beserta derivat-derivatnya. Sedangkan bahan yang dipakai sebagai pelicin ialah talk 5 %, tepung jagung 5%-10%, atau koloid silika.^{16,17}

Kandungan zat aktif suatu tablet merupakan salah satu persyaratan mutu yang penting dalam menilai suatu sediaan obat. Perbedaan kadar kandungan zat aktif dalam suatu sediaan dapat disebabkan oleh perbedaan mutu bahan baku dan bahan tambahan lain yang digunakan dalam formulasinya, serta proses fabrikasi masing-masing produk. Adanya ketidak seragaman distribusi bahan obat pada pencampuran bubuk atau granulasi, pemisahan dari campuran bubuk atau granulasi selama proses pembuatan, dan penyimpangan berat tablet merupakan hal-hal yang secara langsung mempengaruhi keseragaman isi dan kadar zat aktif suatu tablet^{3,17}. Selain itu, faktor kesalahan peneliti, peralatan dan penyimpanan juga bisa menyebabkan perbedaan kadar zat aktif yang terlarut pada obat Alopurinol generik dan paten yang digunakan dalam penelitian.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa melalui uji in vitro didapatkan perbedaan bermakna antara kadar zat aktif yang terlarut pada Alopurinol sediaan paten dengan zat aktif yang terlarut pada Alopurinol sediaan generik. Dimana kadar zat aktif yang terlarut pada Alopurinol sediaan paten lebih besar daripada zat aktif yang terlarut pada Alopurinol sediaan generik. Dengan implikasi bahwa bioavailabilitas Alopurinol paten berbeda dengan bioavailabilitas sediaan generik, sehingga kedua obat dikatakan tidak bioekivalen.

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

Ucapan terima kasih saya tujukan kepada :

1. Allah SWT, atas segala izin, rahmat, dan kemudahan sehingga penelitian dan penulisan KTI ini dapat terlaksana dengan baik.
2. Bapak, Ibu, Mbak Nanda atas segala doa dan dukungan yang diberikan.
3. Dra. Henna Rya Sunoko, Dipl.Env, MES.Apt, selaku dosen pembimbing.
4. Teman sekelompok penelitian (Agnes, Ari, Santi, Boy, Adit) atas segala bantuan dan kerjasama selama menyelesaikan penelitian ini..
5. Andhika Guna Dharma, my shooting star. You came into my world softly, gently, gracing it with light and love. Changing all things for the better...
6. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu namanya, yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung selama proses penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hosiana V, Mukhtar MH, Wahid N. Uji coba antimikroba secara *invivo* dan studi farmakokinetik amoksisilin generik dan merek dagang. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi 2000; 5 (1): 5.

2. Alegantina S, Lastari P, Mutiatikum D. Penelitian disolusi dan penetapan kadar isosorbid dinitrat dalam sediaan generik dan sediaan inovator. *Media Litbang Kesehatan* 2003; XIII (4): 3-5.
3. Isnawati A, Alegantina S, Arifin KM. Profil disolusi dan penetapan kadar tablet kotrimoksazol generik berlogo dan tablet dengan nama dagang. *Media Litbang Kesehatan* 2003; XIII (2): 21.
4. Tehupeiry E. Artritis pirai (arthritis gout). Dalam: Noer S dkk, penyunting. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1999: 85-8.
5. Payan DG, Katzung BG. Obat anti inflamasi nonsteroid; analgesik nonopioid; obat yang digunakan dalam gout. Dalam: Katzung BG, penyunting. *Farmakologi dasar dan klinik*. Jakarta: EGC, 1998: 575-80.
6. Wilmana PF. Analgesik-antipiretik, analgesik anti inflamasi nonsteroid dan obat pirai. Dalam: Ganiswara SG, penyunting. *Farmakologi dan terapi*. Jakarta: Gaya Baru, 2003: 221.
7. Windholz M, Budavari S, Blumetti RF, Otterbein ES, penyunting. *The Merck index- an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, edisi kesepuluh. New Jersey: Merck and co inc, 1983: 43.
8. Ebel S. *Obat sintetik*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press, 1992: 94-5.
9. Hardjasaputra P, Budipranoto G, Sembiring SU, Kamil I. *Data obat di Indonesia*, edisi kesepuluh. Jakarta: Grafidian Medipress, 2002: 302-6.
10. Shargel L, BC Andrew. *Biofarmasetika dan farmakokinetika terapan*, edisi kedua. Surabaya: Airlangga University Press, 1988: 85-112, 167-89.
11. Martin A, Swarbick J, Cammarata A. *Farmasi fisik; dasar-dasar farmasi fisik dalam ilmu farmasetik*, edisi ketiga. Jakarta: UI Press, 1993: 845-53.
12. Eipstein S, Cryer B, Ragi S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, et al. Disintegration / dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Current Medical Research and Opinion* 2003; 19: 783.
13. Gibaldi, M. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*, 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1984: 74-80, 131.
14. Stoklosa MJ, Ansel HC. *Pharmaceutical calculations*, 9thed. London: Lea and Febiger, 1991: 74-89.
15. Soesilo S, dkk, penyunting. *Farmakope Indonesia*, edisi keempat. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 1995: 74-5.
16. Banker Gilbert dan Anderson Neil. *Tablet dalam Teori dan Praktek Farmasi Industri Leon Lachman*. UI Press. 1994: 657, 697-705.

17. Voight R. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi* . Gajah Mada Press. 1994: 201-3.