

Disolusi Terbanding Tablet Asetaminofen Produk Generik Berlogo dan Produk Bermerek

Compared Disolution of Acetaminophen Generic Products and Brand Products

ABSTRAK

**Tuti Sri Suhesti*,
Eka Prasasti Nur
Rachmani**

Jurusan Farmasi,
Universitas Jenderal
Soedirman.
Jalan Dr. Soeparno,
Karangwangkal,
Purwokerto
nailyfa@gmail.com

Kata kunci:
asetaminofen, obat
generik, uji disolusi,
dapar fosfat

Keywords :
*Acetaminophen,
generic, brand
product, disolution,
buffer phospat*

Asetaminofen/parasetamol adalah obat analgetik-antipiretik yang populer dan banyak digunakan. Sediaan asetaminofen dalam bentuk tablet, selain dengan nama generik juga tersedia dengan nama dagang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ekivalensi *in vitro* terhadap mutu produk dagang dan generik berlogo tablet asetaminofen yang beredar di pasaran. Pada penelitian ini dilakukan uji disolusi terbanding asetaminofen produk obat generik berlogo dan produk bermerek dalam media disolusi berupa larutan dapar fosfat pH 5,8. Penentuan laju disolusi asetaminofen dilakukan menggunakan metode *paddle* (dayung) dengan kecepatan pengadukan 50 rpm, pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Sampel cuplikan diambil pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30 dan 45. Parameter uji yang diamati adalah kadar obat terlarut pada saat $t=30$ menit (C_{30}) dengan parameter standar baku C_{30} menunjukkan hasil tidak boleh kurang dari 80% kadar obat. Hasil penelitian didapatkan bahwa disolusi tablet asetaminofen masing-masing produk baik obat generik berlogo maupun produk bermerek menunjukkan gambaran profil disolusi yang berbeda. Dari 8 sampel diperoleh 5 produk paten dan 3 produk generik semuanya menunjukkan hasil disolusi dengan nilai C_{30} yang memenuhi syarat (≥ 80).

Acetaminophen is a popular and widely used analgesic-antipyretic drug. Acetaminophen preparations in tablet form, in addition to generic names, are also available under the trade name. The purpose of this study was to determine the in vitro equivalence to the quality of commercial products and generic tablet logo acetaminophen on the market. In this research, the result of the dissolution test of acetaminophen generic drug product with logo and branded product in dissolution media such as phosphate buffer pH 5,8. Determination of the rate of dissolution of acetaminophen was done using paddle method (paddle) with 50 rpm stirring speed, at $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. The sample samples were taken at 5, 10, 15, 20, 30 and 45 minutes. The test parameters observed were the dissolved drug level at time $t = 30$ minutes (C_{30}) with the standard parameter C_{30} showing the results should not be less than 80%. The results showed that the dissolution of acetaminophen tablets of each product both generic drugs with logo and branded products showed different dissolution profile pictures. From 8 samples obtained 5 patent products and 3 generic products, all showed dissolution results with a qualified $C_{30} (\geq 80)$.

Pendahuluan

Asetaminofen atau parasetamol adalah obat analgesik-antipiretik yang populer dan banyak digunakan untuk meredakan sakit kepala, sakit ringan, dan demam. Asetaminofen banyak digunakan dalam sebagian besar resep karena aman dalam dosis standar. Dari pengukuran kualitas farmasetika suatu sediaan yang mengandung bahan aktif dan dosis yang sama serta rute pemberian yang sama tidak menjamin memberikan ketersediaan farmasetika yang sama. Hal ini disebabkan oleh modifikasi-modifikasi formulasi yang dilakukan oleh masing-masing pabrik. Laju pelepasannya merupakan tahap yang paling menentukan kecepatan bioavailabilitas obat.

Ketika suatu obat orisinal atau produk pertama pemilik hak paten yang biasanya sekaligus sebagai pihak yang menemukan obat dipasarkan ke tengah-tengah masyarakat, obat tersebut pastinya telah melewati serangkaian pengujian ilmiah. Produk sejenis yang kita kenal dengan obat generik atau generik bermerek ini agar memiliki khasiat dan keamanan yang sama dengan obat orisinalnya, maka mereka harus memenuhi syarat bioekivalen. Artinya ketika seorang pasien mengonsumsi suatu obat, baik yang berupa produk orisinal maupun generiknya, pasien tersebut akan mendapatkan efek yang sama.

Bioekivalensi obat ini menjadi penting dikarenakan apabila obat orisinal dan obat generik diberikan ke pasien dalam bentuk zat berkhasiat murni tanpa bahan tambahan lain, bioekivalensi tidak akan menjadi masalah karena dapat dipastikan kedua obat tersebut akan memberikan efek yang sama. Dalam praktiknya

tidaklah seperti itu, karena obat tidak hanya terdiri dari zat berkhasiat saja, melainkan dicampur dengan bahan-bahan lain. Di samping perbedaan terhadap bahan tambahan, perbedaan dalam proses pembuatan juga akan mempengaruhi suatu obat. Maka mungkin kita pernah mendengar atau mengalami ada dokter yang hanya mau memakai obat merek tertentu yang mungkin salah satu alasannya adalah masalah keyakinan ini.

Tablet asetaminofen yang beredar ada yang dipasarkan dengan nama generik atau dengan non-generik (nama dagang/merek). Tablet asetaminofen yang beredar di pasaran memiliki harga yang berbeda-beda (Anonim, 2002). Penyebab perbedaan harga tablet asetaminofen ini adalah multifaktorial.

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian apakah perbedaan harga ada hubungannya dengan perbedaan mutu. Jika terbukti bahwa mutu tablet asetaminofen generik setara dengan mutu tablet asetaminofen non-generik, maka diharapkan dapat mendorong keberhasilan penggunaan tablet asetaminofen generik di pelayanan kesehatan, baik sektor publik maupun swasta dan sebaliknya.

Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan mutu beberapa tablet asetaminofen 500 mg generik berlogo (OGB) dengan non generik/ bermerek yang beredar di pasaran dan untuk mengetahui ada atau tidak adanya perbedaan proporsi dalam hal terpenuhinya syarat baku antara tablet asetaminofen 500 mg generik dengan non-generik yang beredar di pasaran berdasar uji availabilitasnya secara *in vitro*.

Bahan dan Metode

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan yaitu asetaminofen standar (Bratachem), aquabidest (Brataco), kalium dihidrogen fosfat (Merck), kloroform p.a. (Merck), 5 produk sampel tablet asetaminofen generik dan 3 produk sampel non-generik, metanol p.a.

Pengambilan sampel

Sampel yang akan diteliti adalah tablet asetaminofen 500 mg yang beredar di pasaran yang terdiri atas 3 produk tablet generik berlogo dan 5 merek tablet non generik/*patent*. Sampel tablet asetaminofen 500 mg diambil dari apotik dimana setiap sampel terdiri atas 20 tablet.

Penetapan kadar tablet asetaminofen

Larutan standar asetaminofen dibuat dengan konsentrasi 100 µg/ml dan diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 284 nm. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan membuat larutan standar dengan cara 100 mg asetaminofen ditimbang seksama, dimasukkan ke dalam labu takar 100,0 ml, dilarutkan dengan metanol 10 ml, diencerkan dengan air hingga batas tanda (larutan 1000 µg/ml).

Larutan 1000 µg/ml dipipet 10,0 ml ke dalam labu takar 100,0 ml, diencerkan hingga batas tanda (larutan 100 µg/ml). Larutan 100 µg/ml dipipet 10,0 ml ke dalam labu takar 50,0 ml, diencerkan hingga batas tanda (diperoleh konsentrasi 20 µg/ml). Kemudian dibuat seri larutan dengan konsentrasi 20, 40, 50, 60, 80 dan 100 µg/ml.

Sejumlah 10 tablet ditimbang dan dihitung bobot rata-ratanya, kemudian digerus hingga halus. Ditimbang seksama serbuk tablet setara dengan 100 mg asetaminofen anhidrat dimasukkan ke dalam labu takar 100,0 ml, dilarutkan dengan 10 ml metanol, diencerkan dengan air hingga batas tanda dan dikocok homogen (larutan a). Larutan (a) dipipet 1,0 ml ke dalam labu takar 10,0 ml, diencerkan hingga batas tanda dan diukur pada panjang gelombang serapan maksimum ($\lambda_{\max}=243$ nm), terhadap air sebagai blanko.

Uji disolusi

Larutan buffer pH 5,8 dibuat dengan cara melarutkan 27,7 g kalium dihidrogen fosfat dalam 3 liter aquabidest, pH diatur hingga $5,8 \pm 0,1$ dengan ammonium hidroksida pekat. Medium disolusi (larutan dapar fosfat pH 5,8) 900,0 mL dimasukkan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung (*paddle*) diatur pada kecepatan 50 rpm dengan jarak pengaduk basket dari dasar adalah 2,5 cm

Suhu percobaan dipertahankan berada pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30 dan 45 sebanyak 5,0 mL. Sampel yang diambil diganti dengan medium disolusi baru dalam jumlah yang sama sehingga volume medium disolusi tetap. Sampel diukur serapannya pada spektrofotometer λ_{\max} asetaminofen.

Analisis data

Penentuan parameter disolusi obat terlarut, dengan perhitungan jumlah asetaminofen terlarut pada waktu 30 menit (C_{30}). Standar USP menyatakan bahwa kadar asetaminofen terlarut tidak boleh kurang dari 80% terhadap kadar yang tercantum pada label. Pembuatan grafik profil pelepasan asetaminofen masing-masing formula

Hasil dan Pembahasan

Penetapan kadar tablet asetaminofen

Penetapan kadar zat aktif dilakukan dengan metode spektrofotometri karena asetaminofen memiliki gugus kromofor yang dapat menyerap pada panjang gelombang di daerah UV yaitu spektrum larutan pada panjang gelombang 200-400 nm (Rohman, 2007). Panjang gelombang maksimum dan kurva baku asetaminofen ditentukan dalam larutan media disolusi (dapar fosfat pH 5,8) digunakan untuk penetapan kadar pada uji disolusi. Hasil *scanning* panjang gelombang maksimum yaitu 284 nm.

Hasil pengamatan absorbansi seri larutan baku asetaminofen dalam pelarut dapar fosfat disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Data kurva baku asetaminofen

Pelarut media disolusi	
Konsentrasi asetaminofen (ppm) (mg/ml)	Absorbansi λ max = 284nm (nm)
20	0,127
40	0,315
50	0,367
60	0,454
80	0,603
100	0,695

Hubungan kadar asetaminofen dengan absorbansi pada media disolusi ditunjukkan dengan persamaan garis regresi linear:

$$y = 7,121 \cdot 10^{-3} x + 0,011 \text{ dengan } r = 0,994$$

Dari persamaan kurva baku diperoleh persamaan garis linier (garis lurus). Hal ini menunjukkan bahwa linearitas grafik kurva baku memenuhi hukum *Lambert-Beer* sehingga dapat digunakan dalam penetapan konsentrasi asetaminofen dalam sediaan (Rohman, 2007).

Uji disolusi

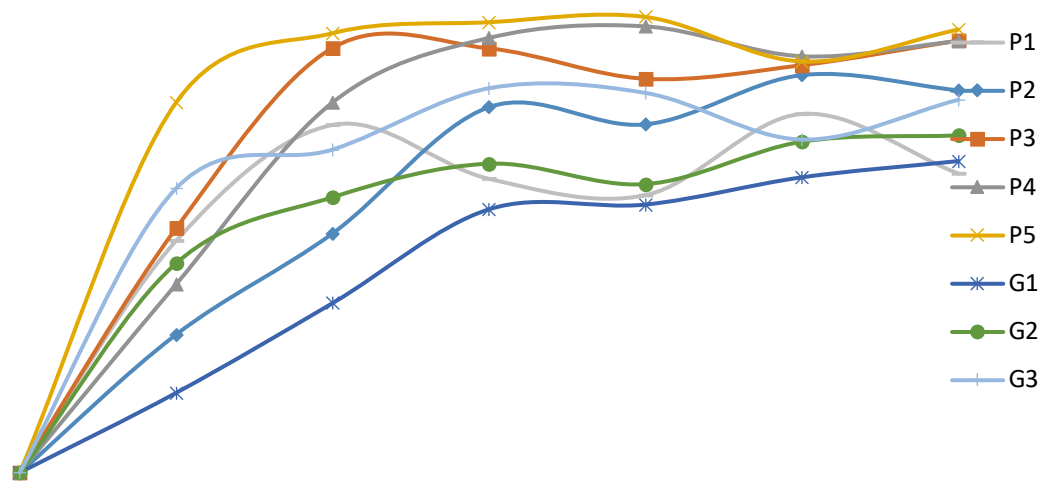
Uji disolusi dilakukan menggunakan media dapar fosfat pH 5,8. Terdapat beberapa cara pengungkapan hasil uji pelepasan pelarutan obat, yaitu metode klasik Ct (jumlah zat terlarut pada saat tertentu), *dissolution efficiency* (DE) dan tetapan kecepatan pelarutan (k) (Khan, 1975). Berdasarkan data disolusi pada masing-masing produk diperoleh hasil pelepasan asetaminofen dengan data yang disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Kadar uji disolusi tablet asetaminofen dari berbagai produk

Waktu (menit)	Kadar Asetaminofen Terlarut (mg)							
	P1	P2	P3	P4	P5	G1	G2	G3
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	310,74	185,06	327,59	252,47	496,10	106,94	280,55	380,96
10	371,83	320,57	569,13	496,10	588,79	227,19	369,02	432,91
15	393,59	489,79	568,42	582,47	603,53	352,87	386,57	515,06
20	465,91	466,62	527,70	597,91	610,55	359,19	413,96	508,74
30	480,66	532,62	545,96	557,89	550,87	395,70	443,45	446,25
45	400,62	512,25	578,96	578,25	593,70	417,47	451,87	499,62

Keterangan: P : Produk patent/ bermerek
G : Produk generik

Berdasarkan data di atas dapat dibuat profil hubungan antara konsentrasi asetaminofen terlarut dengan waktu, yang dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 1. Profil disolusi Asetaminofen dari berbagai produk

Tabel 3. Kadar obat terdisolusi (%)

Waktu	Kadar obat terlarut (%)						
0	0	0	0	0	0	0	0
5	62,148	37,012	65,518	50,493	99,22	21,3886	56,11
10	93,182	64,114	113,825	99,22	117,757	45,438	73,804
15	78,718	97,957	113,684	116,493	120,706	70,574	82,791
20	74,365	93,323	105,54	119,582	122,11	71,838	77,314
30	96,131	106,523	109,191	111,578	110,174	79,14	88,689
45	80,123	102,45	115,791	115,65	118,74	83,493	90,374

Perbedaan profil disolusi masing-masing produk terkait dengan formulasi sediaan dari masing-masing produk, baik dipengaruhi dari bahan tambahan (eksipien) yang digunakan, metode pembuatan dan proses pembuatannya yang berbeda untuk tiap-tiap produsen.

Jumlah asetaminofen terlarut berdasarkan perhitungan C₃₀ menunjukkan gambaran disolusi asetaminofen dengan pola yang berbeda, dimana disolusi asetaminofen dari 8 sampel diperoleh 5 produk paten

dan 3 produk generik dengan nilai C₃₀ yang memenuhi syarat ($\geq 80\%$). Nilai disolusi C_t (C₃₀) dipilih sebagai parameter yang digunakan dalam pengungkapan hasil data uji disolusi asetaminofen, hal ini berdasarkan gambaran profil yang memenuhi syarat juga adanya syarat batasan nilai standar C₃₀ yang diacu dalam USP (*United States Pharmacope*) XXIII yang menyatakan bahwa disolusi tablet asetaminofen pada waktu ke 30 (menit) tidak boleh kurang dari 80% kadar asetaminofen.

Simpulan

Dari hasil penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan yaitu semua tablet asetaminofen 500 mg generik dan non-generik yang diperiksa memenuhi syarat baku menurut USP XXVI. Selain itu, profil disolusi masing-masing produk meunjukkan profil yang berbeda.

Daftar Pustaka

- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta hal: 95-96,1004, 1083- 1085.
- Anonim. 2002, *Informasi Spesialite Obat Indonesia*, Edisi Farmakoterapi, Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, p:50-64.
- Anonim, 2003, *The United States Pharmacopeia*, 26 rd Ed,1375, The US Pharmacopeial Convention Inc, Twinbook Parkway, Rockville, p:142-143
- Anonim, 2005, *Obat Generik Berlogo*, vol. **01**, Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, p: 9.
- Anonim, 2008, <http://www.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb>, diakses pada tanggal 26 Pebruari 2011.
- Ansel, H.C., Allen,L.V., and Popovich, N.G., 1999, Capsul and Tablets dalam *Pharmaceutical Dosage and Drug Delivery System*, Lippincott Williams and Wilkin, New York, pp: 208-218, 229-235.
- Aryani, N.L.D., 2004, Pengaruh pH dan PVP K-30 Terhadap Sifat Fisikokimia Acetaminophen dan Uji Pelepasan serta Transpor Membran, *Tesis*, Program Pascasarjana, Fak. Farmasi Univ. Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Banker, G.S. and Anderson, N.R., 1994, Tablets in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd edition, 293-317, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Khan, K.A. and Rhodes, C.T., 1976, Comparative Evaluation of Some Direct Compression Diluent, *Pharm. Acta Helv.*, **51**, 23-26.
- Lachman L., Lieberman, H. A., dan Kanig, J. L., 1986, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*,Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, UI Press, Jakarta: Halaman 645-646, 674-679, 697-699, 701-703.
- Shargel, L.,and Yu,A.B.C., 2005, Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Ed 2,Airlangga University Press, Surabaya.
- Siregar C.,1999, *Teknologi Farmasi, Sediaan Solida*, 27, Penerbit ITB, Bandung
- Tjay,T.H., 2002, Obat Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek Efek Sampingnya, Elex Media Komputindo, p: 63-68.