

Uji Ketersediaan Hayati Tablet Parasetamol dan Tablet Teofilin pada Kelinci

DJOKO WAHYONO, ARIEF RAHMAN HAKIM*

Bagian Farmakologi & Farmasi Klinik
Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta 55281

Diterima 3 Juli 2008, Disetujui 19 Maret 2009

Abstract: The objective of this research is to evaluate the bioavailability of paracetamol tablet to Panadol and theophyllin tablet to Bronsolvan in rabbits. The study was conducted employing a same subject design using male rabbits which were divided into 2 groups (5 rabbits for each group). The group I was given a single oral antipyretic tablet (paracetamol 500 mg) and the group II was given a single oral antiasthmatic tablet (theophyllin 130 mg). After wash out period, the group I was given a single oral Panadol tablet (paracetamol 500 mg) and the group II was given a single oral Bronsolvan tablet (theophyllin 150 mg). Serial blood samples were taken at various interval time for HPLC analysis of unchanged form of paracetamol and theophyllin in blood. Based on the data of the concentration over the time, the pharmacokinetic parameters (C_{maks} , t_{maks} , and $AUC_{0-\infty}$) were determined and compared using statistic analysis paired t test with 95% degree of confidence. The results indicated that the bioavailability of antipyretic and antiasthmatic tablet is not significantly difference to the respective controls ($P>0,05$).

Key words: pharmacokinetics, bioavailability, generic drug, paracetamol, theophyllin.

PENDAHULUAN

PENGobatan sendiri (swamedikasi) oleh masyarakat terhadap penyakit-penyakit ringan yang dideritanya, banyak terkendala oleh daya beli yang rendah dari sebagian masyarakat tersebut. Upaya pemerintah untuk mengatasi hal ini adalah dengan peluncuran obat murah melalui penunjukan industri tertentu untuk memproduksi obat dengan label "Obat Rakyat" yang murah dan berkualitas. Dari 20 jenis obat murah yang direncanakan hingga kini baru 12 macam yang sudah memiliki nomer registrasi dari Badan POM RI, dan baru 11 yang sudah beredar di pasaran. Pemerintah mematok harga obat murah tersebut "serba seribu rupiah"⁽¹⁾.

Obat murah, yang merupakan produk "copy" dibutuhkan standar mutu yang berupa uji ketersediaan hayati terbanding terhadap produk pembanding (*reference product*) atau produk yang merupakan *market leader* yang telah mendapat ijin peredaran dari pemerintah. Obat murah dinyatakan ekuivalen dengan produk pembanding jika ketersediaan hayatinya sebanding dengan produk pembanding⁽²⁾.

Ketersediaan hayati obat didefinisikan sebagai jumlah dan kecepatan zat aktif obat tersebut yang dapat mencapai sirkulasi sistemik. Jumlah obat yang dapat mencapai sirkulasi sistemik diukur dengan parameter farmakokinetika AUC (luas dibawah kurva kadar obat terhadap waktu), sedangkan kecepatan diukur dengan konsentrasi maksimum (C_{maks}) dan waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum (t_{maks})^(3,4).

Penelitian ini dimaksudkan untuk membandingkan ketersediaan hayati obat murah terhadap produk pembanding dari industri farmasi nasional pada kelinci jantan. Produk obat murah yang dibandingkan adalah tablet obat penurun panas (parasetamol 500 mg) dan tablet obat asma (teofilin 130 mg) yang dibandingkan dengan produk tablet parasetamol 500 mg dan tablet teofilin 150 mg dari pabrik tertentu sebagai pembanding.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Subyek uji kelinci putih jantan galur lokal bobot 1,5-2,5 kg (Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Bagian Farmakologi & Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM). Bahan uji utama meliputi obat tablet penurun panas (parasetamol

* Penulis korespondensi, Hp. 0817278208
e-mail: ar_hakim2000@yahoo.com

500 mg), tablet antiasma (teofilin 130 mg), tablet parasetamol 500 mg pembanding, tablet teofilin 150 mg pembanding; asetonitril *pro* HPLC (Merck, Germany); asam trikloro asetat *p.a.* (Merck, Germany). Alat utama berupa seperangkat HPLC *Prominence* (Shimadzu) yang terdiri dari LC *Solution software*, LC *Workstation manual injector*, *system controller CBM-20A/20A lite Prominence*, *solvent delivery module LC-20AD Prominence*, detektor UV-Vis SPD-20A/SPD-20AV *Prominence* dan injektor *syringe perfection 5 µl – 500 µl*. Kolom HPLC *LiChrosphere® 100 LC-Catridge Reverse Phase C18* (Merck, Germany) dengan panjang kolom 125 mm, diameter dalam kolom 4 mm, dan ukuran partikel kolom 5 µm guna penetapan kadar parasetamol dan teofilin utuh dalam darah.

METODE. Penelitian menggunakan rancangan uji sama subyek dimana sebanyak 10 ekor kelinci putih jantan galur lokal dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I diberikan obat tablet penurun panas (parasetamol 500 mg) secara oral dan kelompok II diberikan obat tablet asma (teofilin 130 mg) secara oral. Setelah masa istirahat (*wash out*) selama satu minggu, kelompok I diberikan tablet parasetamol 500 mg pembanding secara oral dan kelompok II diberikan tablet teofilin 150 mg pembanding. Pengambilan cuplikan darah dilakukan lewat vena lateral telinga kelinci pada waktu-waktu tertentu setelah pemberian produk. Analisis parasetamol dan teofilin dalam darah dilakukan secara KCKT dengan metode yang telah tervalidasi^(5,6). Penetapan kadar parasetamol adalah sebagai berikut: sampel darah (0,2 ml) kemudian ditambah asetonitril sebanyak 750 µl, lalu divortex dan disentrifugasi untuk kemudian

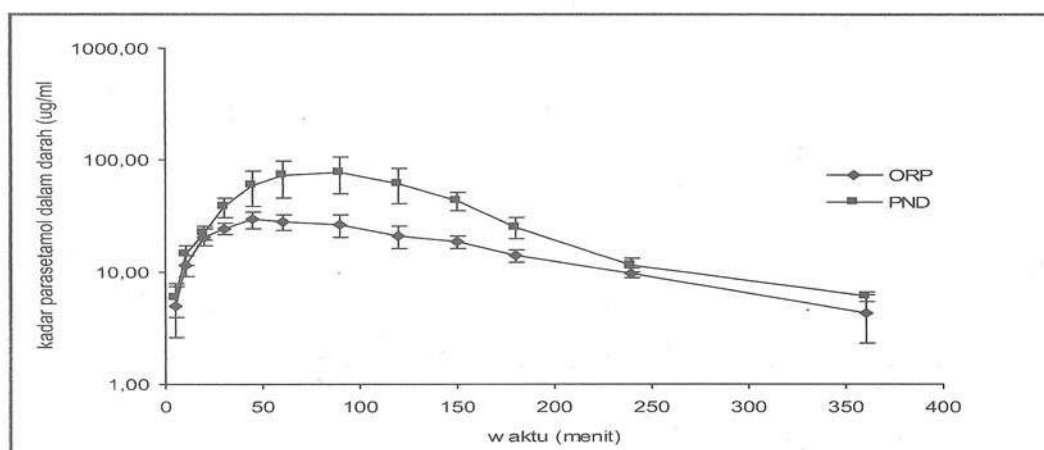
supernatan diambil dan ditetapkan kadar parasetamol utuh dengan KCKT, fase gerak yang digunakan adalah dapar fosfat KH_2PO_4 50 mM pH 7,8 dan metanol (90:10) dan detektornya UV 244 nm.

Penetapan kadar teofilin adalah sebagai berikut: sampel darah (0,2 ml) ditambahkan larutan TCA 10% dengan volume yang sama kemudian divortex dan disentrifus, jernihannya diinjeksikan 25 µl pada KCKT dengan detektor UV 272 nm menggunakan fase diam *Cartridge reverse-phase C18* dan fase gerak adalah 0,05 M bufer asetat pH 4,00 dan asetonitril (93:7).

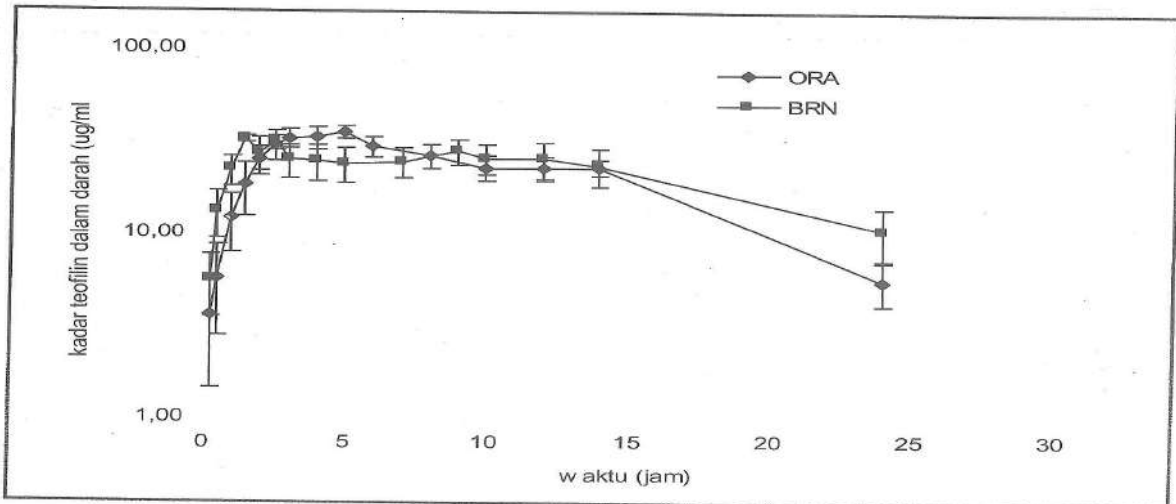
Harga-harga parameter farmakokinetika ketersediaan hayati parasetamol dan teofilin yang ditetapkan adalah: waktu untuk mencapai kadar puncak (t_{maks}), dan kadar puncak (C_{maks}) yang ditetapkan berdasarkan data, dan luas daerah dibawah kurva kadar parasetamol dan teofilin dalam darah lawan waktu dari waktu 0 sampai tak terhingga ($\text{AUC}_{0-\infty}$) dihitung menggunakan perangkat lunak *Stripe*⁽⁷⁾, yang dimodifikasi oleh Jung⁽⁸⁾. Harga parameter farmakokinetika bioavailabilitas antar produk (tablet penurun panas terhadap tablet pembanding dan tablet obat asma terhadap tablet pembanding) dibandingkan secara statistika menggunakan uji t berpasangan dengan taraf kepercayaan 95. Analisis statistika dilakukan menggunakan perangkat lunak *SPSS* versi 15.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 dan 2 serta Gambar 1 dan 2 memuat data kadar parasetamol dan teofilin dan profil kurva kadar parasetamol dan teofilin terhadap waktu setelah



Gambar 1. Kadar parasetamol dalam darah (*mean* ± *SE*) terhadap waktu setelah pemberian obat murah tablet penurun panas 500 mg (ORP) dan tablet pembandingnya pada kelinci (PND) (N=5).



Gambar 2. Kadar teofilin dalam darah (*mean* ± *SE*) terhadap waktu setelah pemberian obat murah tablet obat asma 130 mg (ORA) dan tablet pembanding (BRN) pada kelinci (N=5).

Tabel 1. Kadar parasetamol dalam darah (*mean* ± *SEM*) terhadap waktu setelah pemberian obat murah tablet penurun panas 500 mg (ORP) dan tablet parasetamol pembandingnya (PND) pada kelinci (N=5).

Waktu (menit)	Kadar parasetamol dalam darah (<i>mean</i> ± <i>SE</i>) (µg/ml)	
	ORP	P
5	4,99 ± 2,35	5,87 ± 1,90
10	11,57 ± 2,38	14,24 ± 2,77
20	20,56 ± 3,47	22,64 ± 3,27
30	24,62 ± 2,98	38,56 ± 8,23
45	29,46 ± 5,08	59,75 ± 20,58
60	28,07 ± 4,69	72,74 ± 26,44
90	26,71 ± 6,07	78,89 ± 28,76
120	20,98 ± 4,85	62,38 ± 21,49
150	18,72 ± 2,48	43,37 ± 8,13
180	13,97 ± 1,80	25,27 ± 5,28
240	9,75 ± 1,00	11,56 ± 1,64
360	4,29 ± 1,94	6,00 ± 0,65

pemberian tablet penurun panas dan pembandingnya, dan tablet obat asma dan pembandingnya pada kelinci.

Untuk melihat lebih lanjut perbandingan ketersediaan hayatinya, maka pada Tabel 3 dan 4 disajikan harga parameter-parameter farmakokinetika parasetamol dan teofilin setelah pemberian obat tablet penurun panas dan pembanding, dan obat tablet asma dan pembanding pada kelinci.

Hasil yang terlihat bahwa ketersediaan hayati tablet penurun panas dan tablet asma tidak berbeda

secara bermakna bila dibandingkan dengan tablet pembandingnya yang diberikan pada kelinci ($P > 0,05$).

Tabel 5 dan 6 menyajikan harga-harga parameter farmakokinetika lain parasetamol dan teofilin setelah pemberian tablet penurun panas dan pembanding, dan tablet obat asma dan pembanding pada kelinci.

Ketersediaan hayati suatu produk dapat dipengaruhi oleh formulasi dan metode manufaktur dari suatu pabrik. Oleh karena itu, penting dilakukan uji ketersediaan hayati suatu produk obat yang dibandingkan dengan produk inovatornya⁽⁴⁾. Hasil

Tabel 2. Kadar teofilin dalam darah (*mean* ± SEM) terhadap waktu setelah pemberian obat murah tablet obat asma 130 mg (ORA) dan tablet pembanding (BRN) pada kelinci (N=5).

Waktu (jam)	Kadar teofilin dalam darah (<i>mean</i> ± SE) (µg/ml)			
	ORA		T	
0,25	3,59	± 2,17	5,53	± 2,01
0,5	5,65	± 2,86	12,98	± 3,68
1	11,86	± 4,06	21,76	± 4,14
1,5	17,91	± 5,81	31,98	± 1,48
2	24,65	± 4,51	26,98	± 5,49
2,5	29,73	± 5,48	30,76	± 2,75
3	32,22	± 3,68	24,49	± 5,14
4	32,42	± 4,36	24,19	± 5,58
5	34,44	± 2,66	23,53	± 4,97
6	28,96	± 3,80	23,81	± 4,47
8	25,83	± 3,92	27,19	± 4,34
10	22,15	± 3,47	24,89	± 4,54
12	22,14	± 3,22	24,62	± 5,47
14	22,07	± 2,31	22,55	± 5,03
24	5,32	± 1,39	10,09	± 3,20

Tabel 3. Nilai parameter farmakokinetika ketersediaan hayati parasetamol setelah pemberian tablet obat penurun panas 500 mg (ORP) dan tablet pembanding (PND) pada kelinci (N=5).

Parameter farmakokinetika	Ketersediaan hayati parasetamol			
	ORP		PND	
t_{maks} (menit)	54,00	± 10,17	84,00	± 18,17
C_{maks} (µg/ml)	31,99	± 4,97	82,17	± 27,68
AUC_{0-inf} (µg.menit/ml)	6445,63	± 966,45	12217,27	± 2903,25

Keterangan:

Nilai parameter farmakokinetika yang tertera berupa purata ± SEM (N=5); hasil uji statistik t berpasangan menunjukkan nilai parameter-parameter tersebut berbeda tetapi tidak bermakna ($P>0,05$).

Tabel 4. Nilai parameter farmakokinetika ketersediaan hayati teofilin setelah pemberian tablet obat asma 130 mg (ORA) dan tablet pembanding (BRN) pada kelinci (N=5).

Parameter farmakokinetika	Bioavailabilitas teofilin			
	ORA		BRN	
t_{maks} (jam)	6,00	± 1,26	5,40	± 2,14
C_{maks} (µg/ml)	35,21	± 4,27	34,77	± 2,35
AUC_{0-inf} (µg.jam/ml)	502,11	± 71,16	727,09	± 188,30

Keterangan:

Nilai parameter farmakokinetika yang tertera berupa purata ± SEM (N=5); hasil uji statistik t berpasangan menunjukkan nilai parameter-parameter tersebut berbeda tetapi tidak bermakna ($P>0,05$).

Tabel 5. Nilai parameter farmakokinetika parasetamol setelah pemberian obat murah tablet penurun panas 500 mg (ORP) dan tablet pembanding (PND) pada kelinci (N=5).

Parameter farmakokinetika	Parasetamol			
	ORP		PND	
Vd (L)	13,28	± 2,44	7,93	± 3,04
t _{1/2} eliminasi (menit)	112,40	± 16,61	88,09	± 21,05
Cl _T (L/menit)	0,72	± 0,12	1,09	± 0,24

Keterangan:

Nilai parameter farmakokinetika yang tertera berupa purata ± SEM (N=5); hasil uji statistik t berpasangan menunjukkan nilai parameter-parameter tersebut berbeda tetapi tidak bermakna (P>0,05).

Tabel 6. Nilai parameter farmakokinetika teofilin setelah setelah pemberian obat murah tablet obat asma 130 mg (ORA) dan tablet pembanding (BRN) pada kelinci (N=5).

Parameter farmakokinetika	Teofilin			
	ORA		BRN	
Vd (L)	2,60	± 0,44	1,93	± 0,12
t _{1/2} eliminasi (jam)	6,59	± 0,83	11,68	± 3,79
Cl _T (L/jam)	0,28	± 0,03	0,17	± 0,05

Keterangan:

Nilai parameter farmakokinetika yang tertera berupa purata ± SEM (N=5); hasil uji statistik t berpasangan menunjukkan nilai parameter-parameter tersebut berbeda tetapi tidak bermakna (P>0,05).

penelitian menunjukkan bahwa ketersediaan hayati kedua produk obat murah tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan pembandingnya. Maka dapat diharapkan efek terapi yang dihasilkan kedua obat murah tersebut tidak jauh berbeda dibandingkan dengan produk nama dagang (inovatornya). Harga obat murah yang jauh lebih murah, yang sudah didukung oleh data uji ketersediaan hayatinya akan menambah keyakinan masyarakat untuk menggunakan produk obat murah.

SIMPULAN

Ketersediaan hayati obat murah tablet penurun panas dan tablet asma yang diukur berdasarkan parameter farmakokinetika t_{maks}, C_{maks}, dan AUC berbeda tetapi tidak bermakna dibandingkan dengan tablet pembandingnya (P>0,05).

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim. Obat murah serba seribu diluncurkan. 2007. Diambil dari: <http://www.antara.co.id/arc/2007/5/8/obat-murah-serba-rp1000-untuk-rakyat-diluncurkan/-21k>. Diakses tanggal 15 Februari 2008.
2. Anonim. Pedoman uji bioekivalensi. Jakarta: Badan POM RI; 2004.

3. Ritschel WA. Handbook of basic pharmacokinetics, including clinical applications. 4th ed. Hamilton: Drug Intelligence Publications Inc.; 1992.
4. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
5. Hakim AR., Hakim L, dan Margono SA. Pengaruh pentagamavunon-0 terhadap farmakokinetika teofilin pada tikus. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2003.14(1): 244-9.
6. Wahyono D dan Hakim AR. Pengaruh praperlakuan gamavuton-0 terhadap profil farmakokinetika parasetamol pada tikus jantan Wistar. *Media Farmasi*. 2006.14(2):129-38.
7. Johnston A and Woollard RC. Stripe: A computer program for pharmacokinetics. *J of Pharmacol Methods*. 1983.9:193-9.
8. Jung DT. Stripe. Chicago: College of Pharmacy University of Illinois; 1984.