

**KETERSEDIAAN HAYATI  
TABLET FUROSEMIDA GENERIK DIBANDING PATEN  
PADA KELINCI**

**THE BIOAVAILABILITY OF FUROSEMIDE GENERIC TABLET  
COMPARED WITH TRADENAME IN RABBITS**

*Oleh :*

**Iis Wahyuningsih**

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan  
Jl. Prof. Dr. Supomo, telp. (0274) 379418

***Abstrak***

*Telah dilakukan penelitian tentang ketersediaan hayati tablet furosemida generik dibanding paten pada kelinci. Penelitian ini menggunakan rancangan sama subyek (Cross Over) dengan subyek uji 5 ekor kelinci jantan. Ada 2 perlakuan yang diberikan, yaitu tablet furosemida generik dan paten dengan dosis 40 mg/kg BB. Penetapan kadar furosemida dalam plasma darah dilakukan secara spektrofotometri. Data kadar yang diperoleh digunakan untuk menghitung parameter ketersediaan hayati furosemida, yaitu  $t_{maks}$ ,  $Cp_{maks}$  dan  $AUC^{0-\infty}$ . Data parameter ketersediaan hayati yang dihasilkan dianalisis menggunakan paired t. Hasil penelitian menunjukkan ketersediaan hayati dari tablet furosemida generik mempunyai harga yang sama atau tidak berbeda secara signifikan dengan produk paten.*

***Kata Kunci :*** *ketersediaan hayati, tablet furosemida, generik, paten.*

### Abstract

*The objective of this research is to evaluate the bioavailability of furosemide generic tablet compared with the tradename tablets. The study was employing a same subject design using male rabbits. Blood samples were taken at various interval time then analyzed spectrofluorometrically the furosemide cocentrations in blood. Based on the data of the concentration versus the time, the bioavailability parameters were determined and compared statistically by t tes. The result indicated that the bioavailability of furosemida generic and tradename tablets were not significant difference ( $P > 0,05$ ).*

**Key words :** *bioavailability, furosemide tablet, generic-tradename*

### Pendahuluan

Berdasarkan kenyataan, penggunaan obat generik berlogo di Indonesia saat ini masih sangat sedikit, yaitu kurang dari 30% dari keseluruhan pemakaian obat. Hal ini disebabkan karena sebagian besar masyarakat Indonesia (termasuk para ahli medis) masih meragukan mutunya, bahkan menganggap tidak bermutu (Donatus, 2000).

Selama ini petugas kesehatan atau ahli kesehatan masyarakat didalam memberikan terapi kepada pasien umumnya mempertimbangkan aspek-aspek seperti : efikasi, yaitu aspek yang menilai seberapa jauh suatu obat dapat memberikan hasil sesuai yang diharapkan didalam lingkungan uji coba yang ideal dan terkendali ; efektifitas, yaitu aspek sejauh mana obat memberikan efek sesuai yang diharapkan dan keamanan, yaitu aspek sejauh mana obat tidak menimbulkan efek samping dan akibat buruk bagi penderita. Ketiga aspek ini dijadikan pertimbangan yang lebih penting terutama setelah banyak tuntutan dari pihak pasien atau pelanggan untuk menjaga kualitas, sehingga pilihan mereka jatuh pada obat-obat paten/generik

bermerk yang telah diyakini mutunya (Mukti, 2000). Sebenarnya tanpa sadar telah terlupakan bahwa akhir-akhir ini tampaknya ketiga aspek pertimbangan tersebut sering tidak terpenuhi lagi. Ada pertimbangan yang seharusnya perlu diperhatikan yaitu aspek efisiensi, aspek ini mempertimbangkan apakah obat memerlukan sumber daya yang minimal dengan hasil yang maksimal (Mukti, 2000).

Perusahaan-perusahaan farmasi telah banyak memproduksi sediaan obat baik generik berlogo maupun bermerk dengan kandungan zat berkhasiat sama, namun berbeda harga jualnya. Sediaan obat dengan nama dagang/bermerk lebih mahal daripada harga obat generik berlogo. Hal ini menimbulkan pertanyaan, mengapa harga jualnya dapat berbeda padahal zat berkhasiatnya sama? Apakah kualitas keduanya memang berbeda? Jika sama-sama berkualitas mengapa harga obat dengan nama dagang lebih mahal dari obat generik? Apakah karena obat dengan nama dagang lebih mendapat perlakuan khusus, sehingga dianggap lebih manjur dan bagus? Padahal

semua obat yang beredar baik paten maupun generik harus memenuhi persyaratan mutu.

Penelitian tentang uji fisik dan ketersediaan farmasetika tablet furosemida generik dibanding produk paten telah dilakukan oleh Dewi dkk (2006). Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa ditinjau dari ketersediaan farmasetiknya tidak ada perbedaan mutu antara tablet furosemida produk generik dengan paten. Furosemida merupakan salah satu obat hipertensi yang mempunyai kelarutan rendah sehingga diperlukan uji ketersediaan hayati secara *in vivo*. Penelitian ini dimaksudkan untuk membandingkan ketersediaan hayati tablet furosemida generik terhadap produk tablet furosemida paten/bermerk dari pabrik tertentu sebagai pembanding.

## Metode Penelitian

### Bahan

Adapun bahan kimia yang digunakan adalah serbuk furosemida (derajat farmasi), tablet furosemida generik 40 mg, tablet furosemida bermerk 40 mg (pembanding), etil asetat p.a, HCl p.a, dapar fosfat pH 8, NaOH p.a, heparin, aquades, kelinci jantan

galur lokal umur 3-4 bulan dengan berat badan 1-2 kg.

### Alat

Alat yang digunakan adalah sebagai berikut : alat-alat gelas, scapel, pipet mikro, alat suntik, vortex (Thermolyne 37600), alat pemusing (*sentrifuge*) Mettler Toledo AG 285, spektrofotometer (Hitachi F 2500), neraca analitik (Phoenix CEN 91501).

### Jalannya Penelitian

Penelitian menggunakan uji sama subyek dengan rancangan *crossover* dimana sebanyak 5 kelinci putih jantan galur lokal diberi 2 macam perlakuan : tablet furosemida generik dan paten dengan dosis 40 mg/kg BB. Sebelum diberi perlakuan kelinci dipuasakan selama 12 jam. Waktu paroh eliminasi furosemida 30 menit (Anonim, 2002) sehingga antar perlakuan diberi waktu *wash out* selama satu minggu ( lebih dari 5 kali  $t_{1/2}$  ). Perlakuan yang diberikan tersaji pada tabel I. Pengambilan cuplikan darah dilakukan lewat vena *lateral* telinga kelinci pada waktu-waktu tertentu setelah pemberian produk.

Tabel I. Rancangan *Cross Over*

Kelinci	Perlakuan I	Perlakuan II
1	Furosemida generik	Furosemida paten
2	Furosemida paten	Furosemida generik
3	Furosemida generik	Furosemida paten
4	Furosemida paten	Furosemida generik
5	Furosemida generik	Furosemida paten

Analisis furosemida dalam plasma dilakukan dengan spektrofotometer

menggunakan metode Kelly dkk. (1974) yang dimodifikasi oleh Hakim (1996), yang telah

tervalidasi (Nurhidayah dkk, 2006 dan Tianti, dkk, 2005). Penetapan kadar furosemida dalam darah adalah sebagai berikut : plasma darah (250  $\mu$ l) ditambah HCl 0,1 N (50  $\mu$ l) kemudian campuran disari dengan etil asetat (3,0 ml) menggunakan *vortex* selama 2 menit. Lapisan organik (2,0 ml) dituang ke tabung lain, ditambah larutan dapar fosfat 0,1 M pH 8 (2,5 ml), lalu di-*vortex* selama 2 menit dan di-*sentrifuge* (2500 rpm, 10 menit). Lapisan etil asetat dibuang dan sisa larutan diasamkan dengan HCl 0,5 N (1,0 ml). Larutan ditetapkan kadar furosemida utuh pada panjang gelombang eksitasi dan emisi maksimum menggunakan spektrofotometer.

Parameter ketersediaan hayati meliputi  $C_{p \text{ maks}}$  dan  $t_{\text{maks}}$  diperoleh langsung dari kurva hubungan antara konsentrasi obat dan waktu, sedangkan AUC diperoleh dengan metode *trapezoid*. Parameter ketersediaan hayati yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan tes homogenitas dan *Post Hoc Test (Uji Tukey dan Bonferroni)* untuk mengetahui perbedaan antar perlakuan dengan taraf kepercayaan 95 %.

## Hasil dan Pembahasan

Hasil penetapan kadar furosemida dalam plasma darah secara spektrofotometri disajikan dalam tabel II dan gambar 1.

**Tabel II. Data kadar furosemida dalam plasma darah (n=5) setelah pemberian furosemida 40 mg secara oral**

Jam ke	Kadar ( $\mu$ g/ml)	
	Furosemida	Furosemida

	Generik	Paten
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
0	0	0
0,5	2,18 $\pm$ 0,52	2,52 $\pm$ 0,58
1	2,45 $\pm$ 0,61	2,78 $\pm$ 0,49
2	3,10 $\pm$ 0,69	3,34 $\pm$ 0,69
3	4,01 $\pm$ 0,93	3,64 $\pm$ 0,53
4	3,15 $\pm$ 0,67	2,95 $\pm$ 0,62
5	2,44 $\pm$ 0,67	2,80 $\pm$ 0,45
6	2,77 $\pm$ 0,67	1,95 $\pm$ 0,23
8	2,00 $\pm$ 0,46	6,02 $\pm$ 0,16
12	1,17 $\pm$ 0,06	1,61 $\pm$ 0,11
24	1,02 $\pm$ 0,04	2,95 $\pm$ 0,62

Profil furosemida yang diberikan secara oral tampak bahwa profilnya bersifat eratik dan variatif, dengan terlihatnya harga *SE* yang cukup besar sehingga menyulitkan analisis farmakokinetika terhadap data tersebut. Profil absorpsi furosemida yang bersifat variatif dan eratik ini ternyata tidak jauh berbeda dengan profil ekskresinya (Hakim, 1996) sehingga dapat disimpulkan bahwa terjadi absorpsi furosemida yang sifatnya fluktuatif dalam saluran gastrointestinal. Profil yang fluktuatif ini dapat disebabkan metoda ekstraksi maupun penetapan kadarnya belum maksimal walaupun optimasi metode yang digunakan relatif memenuhi persyaratan.

Dengan hasil fluktuatif seperti pada gambar 1 menyebabkan *Area Under Curve* [ $AUC^{0-\infty}$ ] ditentukan dengan menggunakan metode *trapezoid*, dari kadar rata-rata yang diperoleh, sedangkan  $t_{\text{maks}}$  dan  $C_{p \text{ maks}}$  langsung dari grafik hasil penetapan kadar furosemida dalam darah untuk masing-masing perlakuan. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada tabel III.

Ketersediaan hayati yang berbeda antara produk-produk obat dari zat berkhasiat sama bisa jadi karena perbedaan formula yang digunakan, metode pembuatan, bahkan metode penanganan, peralatan, pengemasan dan penyimpanan (Ansel, 1999). Oleh karena itu, penting dilakukan penentuan ketersediaan hayati suatu produk obat dibandingkan dengan produk inovatornya (Shargel dan Yu, 2005).

Untuk mengetahui perbedaan ketersediaan hayati antara tablet furosemida paten dengan generik dilakukan perhitungan statistik dengan *paired t test* terhadap  $t_{maks}$ ,  $Cp_{maks}$  dan  $AUC^{0-\infty}$  pada taraf kepercayaan 95%, tetapi sebelumnya dilakukan tes homogenitas varian untuk mengetahui apakah kedua data memiliki varian yang sama.

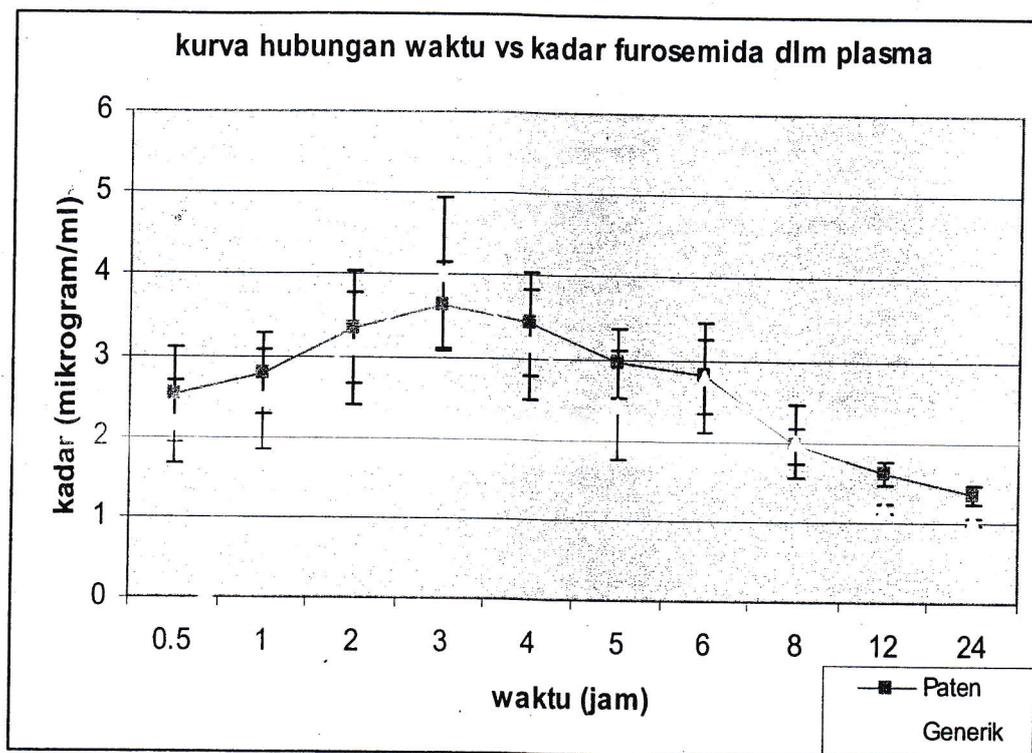
Hasil tes homogenitas varian diperoleh hasil bahwa nilai signifikansi untuk harga  $t_{maks}$ ,  $Cp_{maks}$  dan  $AUC^{0-\infty}$  lebih besar dari 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa kedua data homogen. Dilanjutkan dengan uji *paired t*, diperoleh hasil bahwa antara  $Cp_{maks}$  dan  $AUC^{0-\infty}$  maupun  $t_{maks}$  tidak ada perbedaan bermakna. Hasil uji homogenitas dan *paired t* dapat dilihat pada tabel III.

Hasil yang diperoleh ternyata tingkat signifikansi uji *paired t*  $> 0,05$  pada derajat kepercayaan 95 %. Dari hasil ini dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan mutu tablet furosemida 40 mg produk generik dengan produk paten. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ketersediaan hayati dari tablet furosemida mempunyai harga yang sama atau tidak berbeda secara signifikan. Maka dapat diharapkan efek terapi yang dihasilkan tablet furosemida generik tersebut

tidak jauh berbeda dibandingkan produk nama dagang, sehingga masyarakat tidak perlu ragu untuk menggunakan obat generik terutama tablet furosemida. Harga yang murah, yang sudah didukung dengan data bioavailabilitas akan menambah keyakinan masyarakat untuk menggunakan obat generik.

### Kesimpulan

Ketersediaan hayati dari tablet furosemida generik mempunyai harga yang sama atau tidak berbeda secara signifikan dengan produk paten.



Gambar 1. Kurva kadar purata furosemida lawan waktu pada furosemida generik dan paten (n=5).

Tabel III. Perbandingan ketersediaan hayati pada kelinci (n = 5)  
dari tablet furosemida generik dan paten.

Parameter	Furosemida Generik	Furosemida Paten
	Mean $\pm$ SE	Mean $\pm$ SE
$C_{p_{maks}}$ rata-rata	4,18 $\pm$ 0,85	4,51 $\pm$ 0,25
$t_{maks}$ rata-rata	3,20 $\pm$ 0,49	3,40 $\pm$ 0,51
$AUC^{0-\infty}$ rata-rata	40,56 $\pm$ 7,82	41,44 $\pm$ 4,57

Tabel IV. Hasil tes homogenitas dan paired t untuk  $t_{maks}$ ,  $C_{p_{maks}}$  dan  $AUC^{0-\infty}$

Parameter	Sig. homogen	Keterangan	Sig. Paired t	Keterangan
$t_{maks}$	0,713	Homogen	0,784	Tidak berbeda bermakna
$C_{p_{maks}}$	0,080	Homogen	0,725	Tidak berbeda bermakna
$AUC^{0-\infty}$	0,092	Homogen	0,925	Tidak berbeda bermakna

## Daftar Pustaka

- Anonim, 2002, *AHFS Drug Information*, Book 5, 2566-2570, American Society of Health-System Pharmacists, USA.
- Ansel, H.C., 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Alih bahasa Farida Ibrahim, Edisi IV, 124-134, 244-272, UI Press. Jakarta.
- Donatus, I.A., 2000, *Mutu Obat Generik Tinjauan Ketersediaan Hayati*, Makalah Seminar Obat Generik, ISFI - DIY - Yogyakarta.
- Dewi, P., Yuwono, T., Wahyuningsih, I., 2006, Uji Fisik Dan Ketersediaan Farmasetik Tablet Furosemida Generik Dibanding Produk Paten, *Media Farmasi*, Vol 5, No 1, 19-24.
- Hakim, L., 1996, Ekskresi Urin Furosemida pada Kelinci setelah Praperlakuan dengan bunga kubis, *Laporan penelitian*, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Kelly, M.R., Cutler, R.E., Forrey, A.W., and Kimpel, B.M., 1974, Pharmacokinetics of orally Administered Furosemid, *J Clin.Pharmacol. Ther.*, 15:178-186.
- Mukti, A.G., 2000, Farmako Ekonomi Obat Generik, *Makalah Seminar Nasional Obat Generik*, ISFI-DIY, Yogyakarta.
- Nurhidayah, A.S., Yuwono, T., Wahyuningsih, I., 2006, Pengaruh Pra Perlakuan Perasan daun Seledri terhadap Bioavailabilitas Furosemida, *Media Farmasi*, Vol 5, No 1, 25-33.
- Shargel, L and Yu, A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5<sup>th</sup>. Edition, 411-424, The McGraw-Hill Companies, Inc, Singapore.
- Tianti, E., Binarjo A., Yuwono, T., 2005, Uji Ketersediaan Hayati Dispersi Padat Furosemida dengan PEG 6000 pada Kelinci Jantan, *Majalah Farmasi Indonesia*, 16(2), 124-129.