

# STUDI BIOEKIVALENSI AMOKSISILIN GENERIK DAN DAGANG MENGUNAKAN MATRIKS URIN

Dwi Wahyuni Leboe<sup>1</sup>, Elly Wahyudin<sup>2</sup>, Tadjuddin Naid<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Farmasi FIK Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar

## ABSTRACT

Bioequivalence studies of amoxicillin which derived from generic drugs (OGB) had been done as a product test with branded amoxicillin as a comparison using urine matrix. The purpose of this study is to measure the bioavailability parameters based on 24 hours urine, so it is known as bioequivalent or bioinequivalent. Based on approach to cheap and quality generic drugs, and referring to the BPOM RI guidelines for bioequivalence, so this study using 12 healthy people aged 18 -21 years as a subject. The study design is the design crossed two-way (2 way) for 2 periods of treatment in two drug products, according to the selection of 24-hour urine matrix and determination of amoxicillin level by spectrophotometry UV Vis at wavelength of 273 nm, whereas the bioavailability parameters determined by using the cumulative profile of amoxicillin in the 24 hours urine and the rate of excretion. The results of the geometric mean and ratio CI 90% based on cumulative levels of amoxicillin were 104.67% and 117.65%, while based on the rate of amoxicillin excretion in 24 hours urine is 105.23% and 118.29%. All within the range 80-125% as a drug with a broad therapeutic index. Means that amoxicillin generic product (OGB) which had been studied is bioequivalent with the product branded amoxicillin.

**Key words** : Bioequivalence, Amoxicillin, urine

## PENDAHULUAN

Kewajiban Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia menilai semua produk obat sebelum dipasarkan memberi izin pemasaran dan melakukan pengawasan setelah dipasarkan. Tujuannya untuk memberikan jaminan dalam hal efikasi, keamanan dan mutu

produk obat yang beredar kepada masyarakat dengan harga yang terjangkau. (BPOM, 2004)

Untuk tujuan tersebut maka selain memenuhi persyaratan Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB), beberapa produk obat memerlukan uji ekivalensi secara in

vivo atau bioekivalensi. Uji Bioekivalensi (BE) merupakan data ekivalensi untuk melihat kesetaraan sifat dan kerja obat didalam tubuh suatu obat "copy" dibandingkan dengan obat inovator sebagai pembanding. Dua produk obat disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai bioekivalensi farmaseutik dan alternatif farmaseutik dan pada pemberian dengan dosis yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efek dalam efikasi maupun keamanan akan sama. Bioavailabilitas (BA) adalah persentase dan kecepatan zat aktif dalam produk obat yang mencapai atau tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh / aktif, setelah pemberian obat diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin. (BPOM, 2004., Lukman, 2002)

Uji BA-BE umumnya menggunakan matriks darah dan pengukuran kadar obat dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), sedangkan urin dapat digunakan apabila kadar obat yang utuh dalam urin lebih besar dari 40%. Pemilihan amoksisilin dalam studi ini karena kadarnya dalam urin tinggi sekitar 82% sehingga pengukuran dapat menggunakan spektrofotometer yang lebih sederhana dibandingkan KCKT dan amoksisilin merupakan derivat penisilin yang banyak produk "copy"-nya (Shargel, 2005; ISO, 1996)

Permasalahan apakah kadar amoksisilin dalam urin yang ditentukan secara spektrofotometri UV dapat digunakan untuk bioekivalensi. Tujuan mengukur kecepatan absorpsi dan ekskresi amoksisilin produk OGB dan produk dengan Nama Dagang (ND).

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Alat alat yang digunakan antara lain spektrofotometer UV-VIS (Cary 50), timbangan analitik (Sartorius®), labu tentukur (Pyrex), pH-meter digital, mikropipet, lemari pendingin (LG), gelas ukur (Pyrex), botol/vial penampung urin.

Bahan-bahan yang digunakan adalah kaplet amoksisilin generik OGB 500 mg, selanjutnya disebut amoksisilin OGB, kaplet amoksisilin dengan nama dagang 500 mg selanjutnya disebut amoksisilin ND, urine (Spike), air suling/aqua bidestilata, larutan asam asetat 0,4 M, natrium asetat, amoksisilin trihidrat baku bersertifikat

Subyek yang digunakan dalam penelitian ini adalah memenuhi kriteria inklusi yaitu: pria belum berkeluarga, usia 18 s.d 21 tahun, berat badan 48 s.d 70 kg dalam kisaran normal berdasarkan IMT. Sehat fisik dan psikis berdasarkan surat keterangan dari dokter, tidak merokok, tidak ketergantungan alkohol dan narkoba, sedangkan kriteria eksklusi adalah hipersensitif terhadap amoksisilin, dan

pada saat penelitian tidak menderita penyakit akut, diare dan demam berdarah. Jumlah subyek adalah jumlah minimal yaitu 12 orang ditambah 3 orang untuk mengatasi adanya *dropouts*.

### **Lokasi Penelitian**

Badan Pengawas Obat dan Makanan masyarakat menerapkan *Good Laboratory Practice* (GLP) dan *Good Clinical Practice* (GCP). Untuk penerapan GPL penelitian dilakukan penelitian di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Uji yang telah diakreditasi oleh KAN sedangkan GCP belum sepenuhnya dilakukan kecuali lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Untuk pendekatan konsistensi produksi maka, sampel amoksisilin OGB dan ND berasal dari pabrik yang sama.

### **Pelaksanaan**

Studi menggunakan desain menyilang 2-way (2 periode untuk pemberian 2 produk obat pada setiap subyek). Periode I, subyek diacak, 8 orang mendapat amoksisilin OGB dan 7 orang amoksisilin ND. Periode II, subyek disilang, yang mendapat amoksisilin OGB pada periode I, diberikan amoksisilin ND sedangkan yang mendapatkan amoksisilin ND pada periode I, diberikan amoksisilin OGB pada periode II. Antara periode I dan II diselingi periode *washout* selama 7 hari.

## **Penentuan Kadar Amoksisilin**

### **1. Pembuatan kurva baku amoksisilin**

Ditimbang 0,1024 g, amoksisilin trihidrat baku, ditambahkan 5 ml urin normal sambil diaduk ditambahkan aqua bidestilata sampai larut, kemudian dipindahkan ke labu tentukur 100 ml dicukupkan volumenya. Dipipet beberapa ml dimasukkan kedalam kedalam tentukur 10 ml, ditambahkan 3 tetes dapar asetat pH 4,6 dicukupkan volumenya sehingga diperoleh konsentrasi 20 bpj, 40 bpj, 60 bpj, 80 bpj, dan 100 bpj. Diukur serapannya pada panjang gelombang 273 nm menggunakan spektrovotometer UV.

### **2. Pengukuran kadar amoksisilin dalam urin**

Dipipet 50 µl urin subyek dimasukkan kedalam labu tentukur volume 10 ml ditambahkan 3 tetes dapar asetat pH 4,6 dicukupkan volumenya dengan aqua bidestilata. Diukur serapannya pada panjang gelombang 273 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV. Pengukuran masing-masing dilakukan duplo

### **Analisa Data**

Sesuai dengan rencana jumlah subyek yang dianalisis adalah 12 orang. Kadar amoksisilin dalam urin setiap kali subyek berkemih ditentukan dan ditabulasi dari awal ( $t_0$ ) sampai terakhir kadar diukur

$\Delta$ et. Dikelompokkan dalam waktu 0-2, 2-4, 4-8, 8-12, 12-24 jam. Data berupa kadar amoksisilin ditransformasi logaritmik kemudian dianalisis secara statistik. Berdasarkan data-data dalam Tabel ANOVA dihitung CV. Intra subyek, rasio rata-rata geometrik T/R. jika rasio rata-rata geometrik  $(\Delta$ et)T /  $(\Delta$ et)R = 1,00 dengan 90% CI = 80-125% maka dinyatakan bioekivalen.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Data volume urin dan kadar amoksisilin setiap kali sebyek berkemih pada periode I dan II ditabulasi dan dikumulatif selama 24 jam baik produk amoksisilin OGB maupun Nama Dagang (ND). Hasil pengukuran tersebut seperti terlihat pada tabel 1

Data sebelum ditransformasi logaritmik ( $\ln$ ) nampak bervariasi bahkan salah satu diantaranya sangat menonjol pada periode I. Hal tersebut disebabkan karna belum diterapkannya Cara Uji Klinik Yang Baik (CUKB) antara lain aktivitas subyek pada saat penelitian tidak dikontrol, makanan dan minuman 24 jam sebelum pemberian obat tidak distandarisasi apalagi 1 minggu sebelum pemberian obat. Adanya pengaruh variasi subyek dalam penelitian ini diketahui dari nilai Coefisien Variance (CV) diperoleh nilai 28,65%.

Walaupun demikian, berdasarkan analisis statistik diperoleh hasil yang tidak

berbeda atau non signifikan (ns) antara periode perlakuan I dan II, demikian pula tidak ada perbedaan antara kadar amoksisilin produk OGB dengan ND, seperti yang terlihat pada tabel 2.

Hasil analisis tersebut belum cukup untuk menjawab apakah amoksisilin dalam produk OGB bioekivalen dengan amoksisilin dalam produk ND. Untuk pengujian menggunakan matriks urin perlu diketahui laju ekskresi, sehingga hasil pengukuran dari tiap-tiap subyek digabung kemudian dikumulasikan dikelompokkan kedalam waktu berkemih 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 dan 12-24 jam setelah pemerian obat. Data tersebut dapat dilihat dalam tabel 3 dan 4 dibawah ini.

Dari data tersebut diatas diplotting pada kertas logaritmik untuk mendapatkan kurva logaritmik dan analisis residual antara fase eliminasi dan fase absorpsi sehingga diperoleh hasil sebagai berikut.

### Kinetika amoksisilin OGB dosis tunggal 500 mg

$t_{1/2}$  ab : 2,25 jam

laju absorpsi ( $K_a$ ) = 0,308 jam<sup>-1</sup>

$t_{1/2}$  el = 3,25 jam

laju eliminasi ( $K$ ) = 0,185 jam<sup>-1</sup>

intersep 580 mg/jam

bioavailabilitas amoksisilin peroral ( $F$ ) = 93% atau 0,93 (Shargel 2005) sehingga diperoleh laju ekskresi ( $K_e$ ) amoksisilin OGB 0,498 jam<sup>-1</sup>

## Kinetika amoksisilin ND dosis tunggal 500 mg

$t_{1/2 ab}$  : 1,75 jam

laju absorpsi ( $K_a$ ) = 0,396 jam<sup>-1</sup>

$t_{1/2 el}$  = 5 jam

laju eliminasi ( $K$ ) = 0,139 jam<sup>-1</sup>

intersep 320 mg/jam

bioavailabilitas amoksisilin peroral ( $F$ ) = 93% atau 0,93 (Shargel 2005) sehingga diperoleh laju ekskresi ( $K_e$ ) amoksisilin ND 0,447 jam<sup>-1</sup>

Dengan membandingkan laju absorpsi dan laju eliminasi antara ke 2 produk tersebut dapat diperoleh gambaran bahwa amoksisilin ND lebih cepat diabsorpsi dan lambat diekskresi dibandingkan dengan amoksisilin OGB sehingga diperoleh laju ekskresi ( $K_e$ ) amoksisilin ND lebih kecil dibandingkan laju ekskresi ( $K_e$ ) amoksisilin OGB. Berdasarkan data-data tersebut dapat diprediksi bahwa amoksisilin ND lebih lama berada dalam sistem sistemik dibandingkan amoksisilin OGB.

Perbedaan tersebut diatas dapat terjadi karena banyak faktor antara lain :

- Faktor kadar amoksisilin yang berbeda
- Bahan eksipien yang digunakan berbeda
- Kompresibilitas pada waktu pembuatan kaplet berpengaruh
- Bahan baku yang digunakan berbeda misalnya bentuk garam berbeda dengan bentuk basa. Bentuk anhidrat

berbeda dengan trihidrat dan adanya perbedaan polimorfisme.

Rasio geometrik kadar amoksisilin dalam urin 24 jam diperoleh :

- Perbedaan (difference) = 0,04565  
Rasio rata-rata geometrik T/R = 104,67%
- Diperoleh (90% CI) diff = 0,1626  
Maka (90% CI) Ratio = 117,65%

Dengan demikian amoksisilin OGB bioekivalen dengan amoksisilin ND karena berada dalam kisaran 80-125% untuk obat dengan indeks terapi yang luas.

Rasio geometrik kadar amoksisilin dalam urin 24 jam diperoleh :

- Perbedaan (difference) = 0,051  
Rasio rata-rata geometrik T/R = 105,23%
- Diperoleh (90% CI) diff = 0,168  
Maka (90% CI) Ratio = 118,29%

Dari kedua hasil perhitungan tersebut diatas dapat diketahui bahwa. Baik kadar amoksisilin kumulatif dalam urin 24 jam, maupun berdasarkan laju ekskresi amoksisilin, dalam urin, amoksisilin OGB bioekivalen dengan amoksisilin ND

## KESIMPULAN

Berdasarkan data hasil penelitian, analisis dan pembahasan dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Nilai rasio rata-rata geometrik dan rasio CI 90% kadar kumulatif amoksisilin dalam matriks urin antara Amoksisilin OGB dan Amoksisilin Nama Dagang (ND) masuk dalam

rentang kriteria bioekivalensi 80-125%. Berarti amoksisilin OGB bioekivalen dengan amoksisilin ND dalam studi ini.

2. Penentuan kadar amoksisilin dalam urin subyek secara spektrofotometri dapat digunakan untuk menentukan parameter bioavailabilitas untuk studi bioavailabilitas

**Tabel 1 : Hasil pengukuran kadar amoksisilin kumulatif dalam urin 24 jam pada 12 subyek dari produk amoksisilin OGB dan amoksisilin ND menggunakan spektrofotometer UV.**

Periode \ Produk	Amoksisilin OGB		Amoksisilin ND	
	mg/ml	Ln	mg/ml	Ln
I	44,2595	1,6460	20,4523	1,3107
	36,3263	1,5602	20,6342	1,3145
	26,7921	1,4280	18,6434	1,2705
	104,6699	2,0198	21,1503	1,3253
	29,2115	1,4655	20,8938	1,3200
	28,7809	1,4591	16,1470	1,2080
II	16,0300	1,2049	46,5565	1,6679
	26,5678	1,4558	18,6275	1,2701
	15,1708	1,1810	24,8301	1,3949
	16,3934	1,2146	29,7476	1,4734
	15,0276	1,1768	37,1901	1,5704
	22,8018	1,3579	31,3405	1,4961

**Tabel 3 : Analisis Ekskresi Uriner Amoksisiln OGB Dalam Rentang Waktu 24 Jam Setelah Pemberian Dosis Oral Tunggal 500 mg**

Rentang waktu sampling urin (jam)	Kadar obat yang dieksresikan dalam urin (mg/l)	Volume urin yang dieksresikan (l)	Jumlah obat yang dieksresikan dalam urin, Du (mg)	Rentang aktu sampling dt (jam)	Waktu tengah rentang sampling, t (jam)	Laju ekskresi, Du/dt (mg/jam)
0 – 2	17,9172	3,174	56,869	2	1	28,435
2 – 4	166,3849	3,774	627,937	2	3	313,968
4 – 8	118,8062	6,126	727,807	4	6	181,952
8 – 12	55,2442	6,477	357,817	4	10	89,454
12 – 24	25,6791	11,142	286,117	12	18	23,843

**Tabel 4: Analisis Ekskresi Uriner Amoksisilin ND Dalam Rentang Waktu 24 Jam Setelah Pemberian Dosis Oral Tunggal 500 Mg**

Rentang waktu sampling urin (jam)	Kadar obat yang dieksresikan dalam urin (mg/l)	Volume urin yang dieksresikan (l)	Jumlah obat yang dieksresikan dalam urin, Du (mg)	Rentang aktu sampling dt (jam)	Waktu tengah rentang sampling, t (jam)	Laju ekskresi, Du/dt (mg/jam)
0 – 2	25,8991	3,209	83,110	2	1	41,555
2 – 4	103,4371	3,271	338,343	2	3	169,171
4 – 8	86,3327	6,046	521,968	4	6	130,492
8 – 12	65,9244	5,916	390,009	4	10	97,502
12 – 24	24,6198	12,490	307,501	12	18	25,625