Jurnal Matematika dan Pengetahuan Alam
Vol. 2, No. 1, Th. 1992 ISSN : 0853 - 0033

UJI EFEK FARMAKOLOGI DARI BEBERAPA OBAT GENERIK. I. EFEK ANALGETIKA OBAT GENERIK DIBANDINGKAN DENGAN OBAT PATEN

Rusdi
Staf Pengajar Jurusan Farmasi FMIPA UNAND

ABSRACT

Analgesics potency of tablets containing acetylsalycylic acid or dipyron as an active constituent, marketted in generic and proprietary names, has been evaluated *in vivo* on mice.

The method used was writhing test. The mice were induced to writhe by acetic acid at a dose of 200mg/Kg Body weight given intraperitoneally as solution in saline solution. The tested drugs were given orally as suspension containing of 1% tylose.

The analgesics potency of the evaluated drugs were measured as the % of protection on the number of writhes each experimental animal performed during 120 minutes of observation. It was found that for the tablets of the same active compound but differed in its marketted name, their analgesics potencies were comparable.

PENDAHULUAN

Pemerintah, melalui Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 085/MENKES/PER/I/1989, telah mewajibkan semua pelayanan kesehatan Pemerintah agar hanya menggunakan obat generik untuk para pasien yang membutuhkan obat-obatan. Langkah ini adalah merupakan salah satu upaya Pemerintah dalam bidang kesehatan untuk mencapai penyediaan obat yang makin merata dan terjangkau oleh masyarakat. Dengan menggunakan obat-obat generik ini maka biaya yang dikeluarkan pasien akan dapat diturunkan

menjadi sampai sepertiga dari biaya penggunaan obat-obat paten (Anonim, 1989 ; Anonim, 1989 b; Siregar, 1990)

Mutu obat-obat generik ini terjamin oleh karena dalam proses pembuatannya, pengawasan dilakukan secara ketat pada industri- industri farmasi yang memproduksinya dimana CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) diterapkan dengan sepenuhnya. Disamping itu pengujian ulang juga dilakukan di laboratorium PPOM DEPKES RI sebelum obat generik tersebut disalurkan kepada konsumen.

Namun, sejauh ini belum ada dilaporkan hasil-hasil penelitian dari instansi lain di luar DEPKES tentang mutu obat-obat generik yang diedarkan tersebut, demikian pula tentang manfaat penggunaannya dilapangan. Laporan-laporan yang menyangkut manfaat obat generik maupun hasil-hasil penelitian yang dilakukan secara terpisah adalah diperlukan dalam rangka evaluasi obat-obat generik yang beredar. Temuan-temuan dilapangan akan berguna sebagai umpan balik (feed-back) bagi pihak yang berkepentingan dalam rangka meningkatkan mutu serta kepercayaan masyarakat terhadap usaha Pemerintah dalam penyediaan obat-obat yang bermutu baik.

Sehubungan dengan hal-hal tersebut diatas, maka dalam penelitian ini dilakukan pengujian efek farmakologi dari beberapa obat generik yang beredar. Dan pada kesempatan ini obat-obat generik yang dipilih adalah dari golongan analgetika-antiperitika.
Pengujian dilakukan terhadap hewan percobaan mencit putih dimana efek analgetika dari obat-obat generik tersebut dibandingkan dengan efek analgetika dari obat-obat paten dengan senyawa aktif yang sama.

METODOLOGI DAN PELAKSANAAN PERCOBAAN

Metodologi

Efek analgenetika dari sediaan obat yang diteliti diuji dengan metode uji geliat (writhing test) pada hewan percobaan mencit putih. Dengan pemberian injeksi asam asetat secara intra- peritonial maka mencit akan menunjukkan gerak geliat yang frekuensi dapat diamati selama periode terntentu. Frekuensi geliat ini akan dapat diturunkan oleh obat-obat anal-

genetika (Turner, 1965). Potensi efek enelgenetika dari sediaan obat dihitung dengan persamaan:

$$\% \text{ Proteksi} = 100 - (P/K \times 100)$$

dimana P adalah frekuensi geliat pada pemberian analgenetika dan K adalah frekuensi geliat tanpa pemberian analgenetika (kontrol).

Pelaksanaan Percobaan

a. Alat dan bahan

Alat-alat yang dipergunakan adalah jarum injeksi, jarum oral, dan berbagai alat ukur yang diperlukan dalam pembuatan larutan percobaan. Bahan-bahan yang dipakai meliputi asam asetat murni (E.Merck), larutan NaCl fisiologis, tilose dan air suling.

Sediaan obat yang diuji adalah berupa tablet yang dibeli dari apotik. Untuk sediaan yang mengandung asam asetilsalisilat dipakai tablet Asetosal (500 mg/tablet) sebagai obat generik dan tablet Aspirin (500 mg/tablet) sebagai obat paten. Untuk sediaan yang mengandung metampiron dipakai tablet Antalgin (500 mg/tablet) sebagai obat generik dan tablet Novalgin (500 mg/tablet) sebagai obat paten.

b. Hewan percobaan

Sebagai hewan percobaan dipakai mencit betina yang sehat dan tidak bunting, bobot badan antara 20 sampai 25 gr dan telah dipelihara pada kondisi laboratorium selama satu pekan serta diberi minum *ad libitum* dan makan. Selama sekurang-kurangnya 12 jam menjelang diberi perlakuan obat, hewan percobaan dipuasakan dari makanan tetapi tetap diberi minum *ad libitum*. Setiap hewan percobaan hanya dipakai untuk satu kali percobaan dan untuk satu macam perlakuan dipakai lima ekor. Pengelompokan hewan percobaan untuk perlakuan dilakukan secara acak.

c. Pembuatan sediaan obat untuk penelitian

Sebanyak 10 buah tablet, untuk setiap obat yang akan diuji efek analgetiknya, ditimbang satu demi satu dan kemudian ditentukan berat totalnya dan dijadikan serbuk. Sejumlah serbuk tablet yang setara dengan dosis yang akan diuji ditimbang dan disuspenseikan dalam air suling dengan penambahan tilose 1 %. Kadar zat aktif dihitung berdasarkan berat tablet dan kadarnya seperti yang tertera pada label sediaan. Kadar zat aktif pada suspensi dibuat sedemikian rupa sehingga volume sediaan yang diberikan kepada hewan percobaan adalah sekitar 0,5 ml.

d. Penentuan dosis dan jalur pemakaian obat

Dosis percobaan ditentukan berdasarkan percobaan pendahuluan dengan menguji efek dari beberapa macam dosis dan memperhatikan afek analgenetika yang ditimbulkannya. Untuk sediaan-sediaan dengan zat aktif yang sama diuji dosis yang sama pula. Hasil percobaan pendahuluan menunjukkan bahwa dosis ini adalah 200mg/KKB untuk zat aktif asam asetilsalisilat dan 100mg/KKB untuk zat aktif metampiron. Sediaan suspensi obat diberikan melalui oral dengan menggunakan jarum oral dan asam asetat sebagai penginduksi geliat diberikan secara intra-peritonial dalam bentuk larutan 2% dalam NaCl fisiologis dengan dosis 200mg/KKB.

e. Pengujian efek enalgetika

Hewan percobaan yang termasuk kelompok kontrol diberi injeksi asam asetat dan dihitung frekwensi geliatnya setiap waktu 15 menit selama 120 menit. Untuk hewan percobaan kelompok yang diberi obat, injeksi asam asetat diberikan setelah 15 menit pemberian suspensi obat dan diamati seperti halnya pada pengamatan kelompok kontrol. Potensi analgetika sediaan obat generik dan obat patent dengan zat berkhasiat yang sama dibandingkan berdasarkan harga % Proteksi-nya. *Statistik-uji*(test-statistic) yang dipakai adalah koefisien t-Student hasil perhitungan dari dua populasi yang berbeda (3) pada *taraf signifikansi* (α) 5%.

HASIL PERCOBAAN DAN PEMBAHASAN

Jumlah geliat yang terjadi pada setiap kelompok mencit selama dua ja pengamatan dirangkumkan pada TABEL 1. Data yang tercatat menunjul kan bahwa hewan-hewan tertentu mempunyai kepekaan yang sang menyimpang dari kepekaan rata-rata kelompoknya. Data ini dinilai tida representatif untuk kelompok yang bersangkutan dan oleh karena it dieliminasi pada taraf signifikansi 5 %.
Data yang berada diluar *rentang ketanggguhan* (confidence interval) perhitur gan pada 5 % dieliminasi dan tidak dipakai pada perhitungan berikutny. Harga *rentang ketanggguhan* untuk setiap kelompok dihitung dengan rumu (Brown Jr. and Hollander, 1977) :

$$x + t_{(1-1/2\alpha)} . S.N^{1/2}$$

dimana x adalah jumlah geliat rata-rata, t adalah koefisien t-Student pad tabel pada = 0.05, S adalah simpangan baku rata-rata kelompok dan N adalah banyak untuk setiap kelompok.

Dengan cara ini diperoleh hasil perhitungan rentang ketangguhan dat untuk kelompok 103.6 $\pm$ 49.8 ;untuk kelompok asam asetilsalisilat generi 51.6 $\pm$ 34.5 ;untuk kelompok asam asetilasalisilat paten 77.8 $\pm$ 17.1 ;untu kelompok metampiron generik 22.8 $\pm$ 11.8 dan untuk kelompok metam piron paten 24.6 $\pm$ 17.7. Dengan cara ini Data TABEL 1. diringkaskan lebih lanjut seperti pada TABEL 2. Berdasarkan kepada data pada TABEL 2 dihitung potensi analgetika dari masing-masing sediaan obat yang diteliti dan potensi ini dirngkaskan pada TABEL 3.

Perbandingan Potensi Analgetika Obat Generik dan Obat Paten

1. Asam asetisalisilat sebagai senyawa aktif

Satistik uji t yang dipakai dihitung dengan rumus (3): $t = (Y - X)/Sp.(1/n - 1/n)$ dimana Y adalah potensi rata-rata obat paten, X potensi rata-rata oba generik, m dan n masing-masingnya adalah banyak percobaan untuk oba paten dan obat generik, Sp adalah simpangan baku total dari potensi obat paten dan generik. Sp dihitung dengan menggunakan rumus:

$$Sp^2 = \frac{(m-1)\,S_i^2 + (n-1)S_{ii}^2}{(m-1) + (n-1)}$$

dimana S_i dan S_{ii} masing-masingnya adalah simpangan baku rata- rata dari potensi obat paten dan obat generik.
Dengan cara perhitungan ini diperoleh harga koefisien t= 29.25. Harga t-tabel pada 1/2 α = 0.025 pada derajad bebas m + n-2 = 6 adalah 2.447. Ini berarti bahwa potensi analgetika obat generik tidak sama dengan obat paten dimana obat generik adalah lebih kuat dari pada obat paten dalam hal menghambat timbulnya geliat pada mencit percobaan.

2. Metampiron sebagai senyawa aktif

Dengan cara perhitungan yang sama dengan untuk perhitungan pada senyawa aktif asam asetilsalisilat, maka untuk obat yang mengandung metampiron sebagaoi senyawa aktifnya diperoleh harga koefisien t = 0.0756. Harga koefisien t-table adalah 2.571 pada 1/2 α = 0.025 dengan derajad bebas m + n-2 = 5. Ini berarti bahwa potensi obat generik tidak berbeda dengan obat paten.
Hasil perhitungan ini dapat dilihat pada TABEL 3. dan GAMBAR 1.

Dari perbandingan potensi analgetika sediaan obat generik dengan obat paten, yang dinyatakan sebagai %-proteksi terhadap geliat yang diinduksi dengan asam asetat pada mencit percobaan, dapat dibuktikan bahwa kualitas obat generik adalah tidak lebih rendah dari pada obat paten. Hasil penimbangan bobot dari setiap sampel tablet menunjukkan bahwa keseragaman bobot sediaan tablet gtenerik juga tidak berbeda dari tablet paten.

Simpangan baku rata-rata dari masing-masing sediaan tablet ditemukan 0.0064 untuk Asetosal, 0.0083 untuk Antalgin, 0.0098 untuk Novalgin dan 0.0075 untuk Aspirin. Namun dari segi harga dari masing-masing sediaan tablet maka tablet Aspirin adalah 5 kali lebih mahal dari pada tablet Asetosal dan tablet Novalgin adalah 6 kali lebih mahal dari pada tablet Antalgin.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan kepada hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa untuk obat-obat analgetika dengan senyawa aktif yang sama, penggunaan sediaan obat generik adalah lebih menguntungkan dari pada sediaan obat paten. Walaupun demikian, oleh karena disini yang diperiksa hanya khasiat yang sesuai dengan tujuan penggunaan dari masing-masing sediaan, maka pemeriksaan-pemeriksaan lainnya yang menyangkut kualitas dari sediaan obat seperti kualitas farmasetika, toksisitas, efek sampingan dan lain-lain masih perlu untuk dilakukan. Demikian pula tentang pemeriksaan-pemeriksaan yanng sejenis untuk sediaan-sediaan obat generik lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonim, 1989; *Farmakon*, No.6 thn IX, 28 Septemberr 1989, Yayasan Bina Sejahtera, Jakarta.

2. Anonim, 1989; *Varia Farmasi*, No. 89 thn ke X, 1989, Gabungan Perusahaan farmasi Indonesia, Jakarta.

3. Brown Jr.,Byron Wn and Hollander, Myles, 1977: *Statistic, A Biomedical Introduction*, Jhon Wiley & Sons, New York.

4. Siregar, Charles JP., 1990; Pengawasan mutu obat generik berlogo, *Phytomedica*, I(2), 142-52

5. Turner, R.A, 1965 ; *Screening methods in Pharmacology*, Academic Press. New York, hal. 100-117

Ucapan Terima kasih

Penelitian ini terlaksana dengan bantuan dana dari Pusat Penelitian Universitas Andalas, yang terdaftar dengan kontrak No. 049/PP-Ua/SPP-03/1990.

Tabel 1
Jumlah geliat mencit akibat injeksi intra-peritonial asam asetat selama dua jam pengamatan pada kelompok kontrol dan kelompok yang diberi sediaan obat

Percobaanan No.	Perlakuan				
	kontrol	asam asetil salisilat (200mg/KgBB)		metampiron (100mg/KgBB)	
		generik	patent	generik	patent
1.	33	97	94	17	43
2.	133	21	56	10	3
3.	114	50	82	34	25
4.	121	46	80	29	27
5.	117	44	77	24	25
Jumlah	518	258	389	114	123
rata-rata	103.6	51.6	77.6	22.8	24.6

Tabel 2.

Jumlah geliat mencit akibat injeksi intra-peritonial asam asetat selama dua jam pengamatan, setelah eliminasi data menyimpang, pada kelompok kontrol dan kelompok yang diberi sediaan obat.

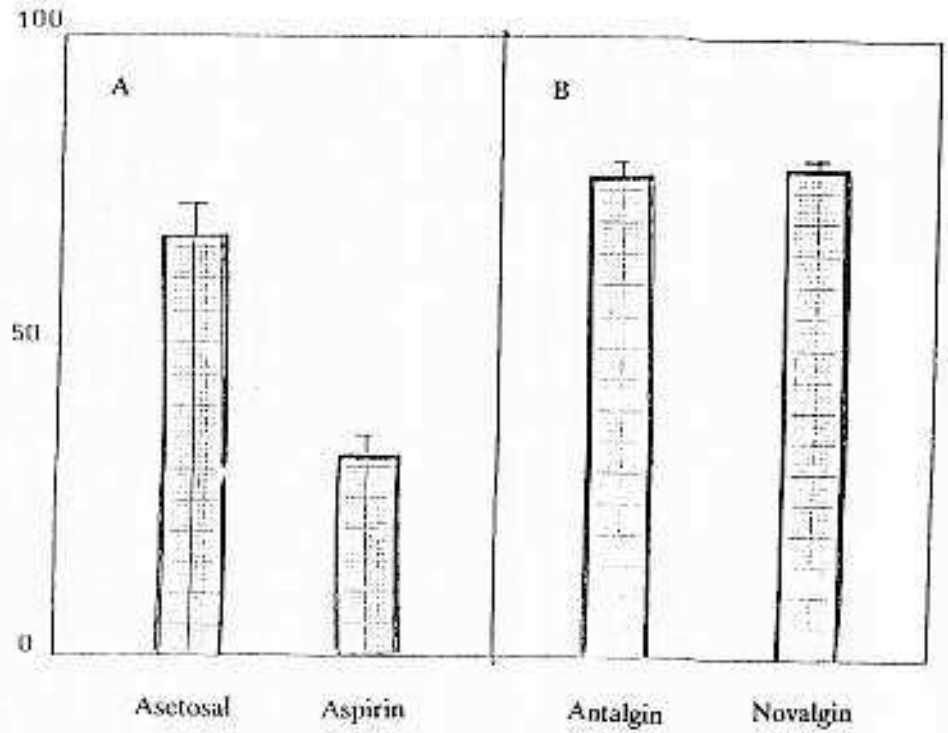
Percobaan No.	Perlakuan				
	kontrol	asam asetil salisilat (200mg/KgBB)		Metampiron (100mg/KgBB)	
		generik	paten	generik	paten
1.	-	-	94	17	-
2.	133	21	-	-	-
3.	114	50	82	34	25
4.	121	46	80	29	27
5.	117	44	77	24	25
Jumlah	485	161	333	104	77
rata-rata	121.3	40.3	83.3	26	25.7

Tabel 3
Data potensi analgetika dari obat generik dan obat paten berdasarkan harga % efek proteksinya

Percobaan No	% Proteksi geliat dari sediaan tablet			
	asam asetilsalisilat		metampiron	
	generik	paten	generik	paten
1.	-	22.47	85.98	-
2.	82.68	-	-	-
3.	58.76	32.37	71.96	79.38
4.	62.06	34.02	76.08	77.73
5.	63.71	36.49	80.21	79.38
rata-rata	66.80	31.34	78.56	78.83
S	10.78	6.15	5.99	0.95
S.E*	5.39	3.07	2.99	0.55
Sp	8.776		4.679	
t(hitung)	29.25		0.076	
t(tabel)	2.447		2.571	
	0.05		0.05	
derajad bebas	6		5	

*) S.E = kesalahan baku yang dihitung dengan rumus:

$$S.E = (S_i^2/m + S_{ii}^2/n)^{1/2}$$



Gambar 1. Histogram perbandingan potensi analgetika dari obat generik dengan obat paten

A. Histogram Asetosal dan Aspirin
B. Histogram Antalgin dan Novalgin