

Peranan Uji Ekuivalensi In Vitro Dan Ekuivalensi In Vivo Dalam Penentuan Kualitas Obat

Niken Fitria Yuliar*, Fitrianti Darusman, Ratih Aryani

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*niken.fitriay1807@gmail.com, efit.bien@gmail.com, ratih.aryani@unisba.ac.id

Abstract. Drugs are available in the form of innovator and copy drugs. The high cost of innovator drugs makes it difficult for patients to obtain the drugs they need. Therefore, many pharmaceutical industries have developed copy drugs from their innovator drugs. To get a distribution license, the pharmaceutical industry must conduct an equivalence study on copy drugs to ensure that the copy drug has the same efficacy, safety and quality as the innovator drug. However, several surveys show that most patients believe that the effectiveness of copy drugs is not equivalent to the innovator drug. This study aims to determine the role of in vitro equivalence and in vivo equivalence studies in determining drug quality. This study is expected to provide benefits for the public so they are no longer hesitant to use copy drugs. The equivalence study has an important role in ensuring that the quality of the copy drug is equivalent to the innovator drug in terms of efficacy, safety and quality of the copy drug.

Keywords: *Equivalence study, in vitro, in vivo.*

Abstrak. Obat tersedia dalam bentuk obat inovator dan obat copy. Tingginya harga obat inovator membuat pasien sulit untuk memperoleh obat yang dibutuhkan. Sehingga banyak industri farmasi yang mengembangkan obat copy dari obat inovatornya. Untuk mendapatkan izin edar, industri farmasi harus melakukan uji ekuivalensi terhadap obat copy guna menjamin obat copy memiliki khasiat, keamanan dan mutu yang setara dengan obat inovatornya. Namun, beberapa survei menunjukkan sebagian besar pasien percaya bahwa efektivitas obat copy tidak setara dengan obat inovatornya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan uji ekuivalensi in vitro dan ekuivalensi in vivo dalam penentuan kualitas obat. Sehingga penelitian ini diharapkan memberikan manfaat bagi masyarakat agar tidak lagi ragu menggunakan obat copy. Uji ekuivalensi memiliki peran penting dalam menjamin kualitas dari obat copy setara dengan obat inovator dalam hal khasiat, keamanan serta mutu obat copy.

Kata Kunci: *Iklan, Kesadaran Merek, Le Mineral.*

A. Pendahuluan

Obat tersedia dalam bentuk inovator dan obat *copy*. Namun, tingginya harga obat inovator membuat pasien sulit memperoleh obat yang dibutuhkan. Oleh karena itu, industri farmasi membuat obat *copy* dari obat inovator agar masyarakat dengan mudah memperoleh obat yang dibutuhkan. Obat *copy* dari obat inovator dikenal sebagai obat generik atau obat *me too*. Sedangkan obat komparator adalah obat inovator, yaitu obat yang pertama kali ditemukan dan dilindungi hak paten (1).

Untuk menjamin kualitas dari obat *copy* dilakukan uji ekivalensi. Uji ekivalensi merupakan studi perbandingan antara obat *copy* dengan obat inovator. Jika obat *copy* dinyatakan ekivalen terhadap obat inovator, artinya obat *copy* memiliki kesetaraan dalam hal keamanan, efektivitas, dan kualitas terhadap obat inovator (1).

Ekivalensi antara obat *copy* dan obat inovator menjadi syarat bagi obat *copy* untuk mendapatkan izin edar. Meskipun sudah dilakukan uji ekivalensi, banyak masyarakat yang menganggap obat *copy* tidak setara dengan obat inovator. Menurut Colgan, *et al* (2), orang awam memandang obat *copy* tidak setara dengan obat inovator dalam hal efektivitas.

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana uji ekivalensi *in vitro* dan *in vivo* dilakukan, dan bagaimana peranan uji ekivalensi *in vitro* dan ekivalensi *in vivo* dalam penentuan kualitas obat. Dari rumusan masalah tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan uji ekivalensi *in vitro* dan ekivalensi *in vivo* dalam penentuan kualitas obat. Sehingga penelitian ini diharapkan memberikan manfaat bagi masyarakat agar tidak lagi ragu menggunakan obat *copy*.

B. Metodologi Penelitian

Metodologi penelitian yang digunakan adalah metode study literature, yaitu menelaah artikel-artikel penelitian pada jurnal berskala nasional dan internasional. Penelusuran artikel dilakukan pada database yang bereputasi, yaitu Google Scholar, dan PubMed. Penelusuran artikel menggunakan kata kunci "peranan uji ekivalensi *in vitro* dan ekivalensi *in vivo* dalam penentuan kualitas obat" dan "the role of *in vitro* equivalence and *in vivo* equivalence studies in determining drug quality". Setelah dilakukan penelusuran dan penyaringan, diperoleh 3 artikel yang layak.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Uji Ekivalensi In Vitro dan In Vivo

Obat tersedia dalam bentuk obat inovator dan obat *copy*. Namun, tingginya harga obat inovator membuat pasien sulit memperoleh obat yang dibutuhkan. Oleh karena itu, industri farmasi membuat obat *copy* dari obat inovator agar masyarakat dengan mudah memperoleh obat yang dibutuhkan. Obat *copy* dari obat inovator dikenal sebagai obat generik atau obat *me too*. Obat Sedangkan obat komparator adalah obat inovator, yaitu obat yang pertama kali ditemukan dan dilindungi hak paten (1).

Hal penting pada evaluasi obat *copy* adalah kesetaraan terapi obat *copy* terhadap inovator dengan melakukan uji ekivalensi (3). Pengujian ekivalensi terbagi menjadi uji ekivalensi secara *in vitro* dan *in vivo*. Uji ekivalensi secara *in vitro* dilakukan dengan metode uji disolusi terbanding. Obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi secara *in vitro*, yaitu (1):

- a. Obat *copy* yang memiliki farmakokinetika linier dan mempunyai kekuatan yang berbeda dengan syarat:
 - Salah satu kekuatan sediaan sudah dilakukan uji bioekivalensi
 - Memiliki zat aktif yang sangat poten dan kadar dalam sediaan relatif kecil (10 mg per satuan dosis atau $\leq 5\%$ bobot total sediaan)
 - Kedua sediaan menggunakan eksipien dengan jenis dan jumlah yang persis sama, kecuali eksipien pengisi karena dapat berubah menyesuaikan kekuatan sediaan.
- b. Obat oral *immediate release* atau lepas segera yang merujuk pada *Biopharmaceutic Classification System* (BCS) dari zat aktif.
 - BCS kelas 1
 - BCS kelas 2 asam lemah

- BCS kelas 3

Uji disolusi terbanding dikerjakan dengan metode *basket* (keranjang) dengan kecepatan 100 rpm atau metode *paddle* (dayung) dengan kecepatan 50 rpm. Keduanya sama-sama dilakukan pada 3 pH berbeda, yaitu pH 1,2 menggunakan larutan asam klorida (HCl) atau *simulated intestinal gastric without enzyme*; pH 4,5 menggunakan buffer asetat; dan pH 6,8 menggunakan buffer fosfat atau *simulated intestinal fluid without enzyme*. Pengujian menggunakan paling sedikit 12 unit dosis. Ekuivalensi dua obat ditunjukkan dari nilai f2 (faktor kemiripan) yang berada pada rentang 50-100. Nilai f2 ditentukan dengan persamaan (1):

$$f2 = 50 \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right)$$

R(t)= persentase kumulatif rata-rata obat komparator yang terlarut setiap waktu sampling

T(t)= persentase kumulatif rata-rata obat uji (*copy*) yang terlarut setiap waktu sampling

n= jumlah titik sampling

Uji ekuivalensi secara *in vivo* dapat dilakukan salah satunya dengan studi farmakokinetik komparatif, yaitu dengan membandingkan profil bioavailabilitas dari obat *copy* terhadap obat inovator. Sehingga pengujian ini lazim disebut uji bioekuivalensi. Obat yang harus dilakukan uji ekuivalensi secara *in vivo*, yaitu (1):

- Sediaan oral lepas segera yang bekerja sistemik
- Sediaan non-oral dan non-parenteral yang bekerja sistemik
- Sediaan yang pelepasannya dimodifikasi dan berefek sistemik
- Sediaan kombinasi tetap dengan tujuan sistemik yang minimal salah satu zat aktifnya perlu dilakukan uji ekuivalensi secara *in vivo*

Pelaksanaan uji bioekuivalensi dilakukan dengan membandingkan profil bioavailabilitas obat dalam darah atau urin terhadap obat *copy* dan obat inovator dengan subjek manusia. Pada uji bioekuivalensi, parameter bioavailabilitas yang diamati, yaitu (4,5):

- AUC_{0-t} dan AUC_{0-∞}
- AUC_{0-t} merupakan area di bawah kurva konsentrasi obat dalam darah dari waktu 0 hingga pengukuran terakhir, dihitung dengan metode trapezoid. Sedangkan AUC_{0-∞} menggambarkan konsentrasi obat dalam darah dari waktu 0 sampai dengan tak terhingga. Dihitung dengan rumus AUC_{0-t} + Ct/Ke.
- Cmax
- Cmax merupakan konsentrasi obat atau metabolit tertinggi yang diperoleh.
- Tmax
- Tmax merupakan waktu untuk mencapai konsentrasi maksimal (Cmax).
- T_{1/2}
- T_{1/2} merupakan waktu paruh, yaitu waktu yang di butuhkan untuk kadar obat dalam plasma menurun setengahnya (6).

Pada uji bioekuivalensi, kedua obat dinyatakan ekuivalen jika pada parameter AUC_{0-t} dan Cmax menunjukkan nilai *Confidence Interval* (CI) 90% dalam rentang 80-125%. Dua obat yang memiliki parameter bioavailabilitas yang setara menunjukkan adanya efek terapi yang sebanding (1).

Peranan Uji Ekuivalensi *In vitro* dan *In Vivo* terhadap Kualitas Obat

Pemilihan obat yang digunakan untuk pasien tidak sepenuhnya ditetapkan oleh dokter, tetapi pasien juga memiliki hak untuk memilih dan mempertimbangkan obat yang akan digunakan termasuk dalam hal harga obat. Obat *copy* yang memiliki harga yang relatif terjangkau harus memiliki kualitas yang sama baiknya dengan obat inovator. Dilakukannya uji ekuivalensi secara *in vitro* dan *in vivo* pada obat *copy* terhadap obat inovator dapat menjamin kualitas obat *copy* setara dengan obat inovator dalam hal keamanan, efektivitas dan mutu. Dengan adanya jaminan

kualitas, dapat memberikan kepercayaan kepada pasien terhadap kualitas obat copy sehingga pasien tidak lagi ragu menggunakan obat copy (7).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

9. Uji ekivalensi *in vitro* dilakukan menggunakan metode uji disolusi terbanding dengan menentukan f2 (faktor kemiripan). Sedangkan uji ekivalensi secara *in vivo* dilakukan dengan membandingkan profil bioavailabilitas dari dua obat.
10. Uji ekivalensi berperan dalam menjamin kualitas dari obat *copy* setara dengan obat inovator dalam hal khasiat, keamanan serta mutu meskipun memiliki harga yang relatif murah.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu apt. Fitrianti Darusman, M.Si., dan Ibu apt. Ratih Aryani, M.Farm. yang telah memberikan bimbingan, pengarahan, pengajaran, serta saran dengan penuh kesabaran.

Daftar Pustaka

- [1] Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 11 Tahun 2022.
- [2] S. Colgan, K. Faasse, L. R. Martin, M. H. Stephens, A. Grey, K. J. Petrie. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: A systematic review. *BMJ Open*, vol. 5, no. 12, 2015.
- [3] D. Thambavita, S. Fernando, P. Galappaththy, R. Jayakody. Application of biowaiver methodology for a post-marketing study of generic and brand name metronidazole tablets. *Dissolution Technology*, vol. 25, no.2, 2018.
- [4] F. Darusman, S. E. Priani. *Biofarmasi Dasar & Terapan*. Bandung: P2U-LPPM UNISBA; 2022.
- [5] M.L. Sun, C. Liu, H. H. Bai, Y.L. Wei, W. Zhang, H. J. Liu, et al. Bioequivalence and safety evaluation of two preparations of metformin hydrochloride sustained-release tablets (Boke[®] and Glucophage[®]-XR) in healthy Chinese volunteers: a randomized phase I clinical trial. *Ann Med* [Internet], vol. 54, no. 1, 2022. doi: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2125574>
- [6] N. D. Suwandi, C. Abrori, M. Hasan. Kadar Puncak (C_{max}), Waktu puncak (t_{max}), waktu paruh (t_{1/2}) dan bersihan teobromin pada sukarelawan sehat setelah pemberian dark chocolate bar per oral. *Pustaka Kesehatan*, vo. 6, no. 2, 2018.
- [7] D.T. Adam. Uji disolusi terbanding tablet parasetamol. *J Ilm Multi Disiplin Indonesia* [Internet], vol. 2, no. 1, 2022.