

# Uji Dissolusi Terbanding Tablet Metilprednisolon Generik Bermerek dan Generik Berlogo Dibandingkan Dengan Tablet Metilprednisolon Paten

Hansen Nasif<sup>1\*</sup>,  
Erizal Zaini<sup>1</sup>,  
Agnes S<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi  
Universitas Andalas,  
Padang

**Corresponding Author:**  
Hansen Nasif  
Fakultas Farmasi Universitas  
Andalas  
hansenn\_ina@yahoo.com

**ABSTRACT:** Generic drugs are drugs that have expired patents and then can be produced by different industries from innovator companies. Controversy over the use of drugs Patents / original drugs and generic / copy drugs have been ongoing in society, including health practitioners, although research on the pharmaceutical and pharmacokinetic phases has been widely practiced. In biopharmaceutical studies, different formulations and drug production processes can affect the availability of drugs in the blood which in the later stages will affect the effects of the drug. This study aims to study the dissolution of methylprednisolone 4 mg branded generic tablets from drug manufacturers PT.B, generic "berlogo" from PT.I and patent product from PT.P. Dissolved content was measured using a UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 200-400nm. The dissolution profile showed no significant difference for patent / innovator, generic branded and generic "berlogo" with similarity factor (F2) patent product with branded generic is 86,9 and patent product with generic logo is 81,2, so it can be concluded that the dissolution profiles of these three drugs are the same.

**Keyword:** methylprednisolone; generic; patent; dissolution.

**ABSTRAK:** Obat generik adalah obat yang telah habis masa patennya dan kemudian dapat diproduksi oleh industri yang berbeda dari perusahaan inovatornya. Kontroversi tentang penggunaan obat Paten/ obat original dan obat generik/ obat copyan telah berlangsung lama di masyarakat, termasuk pada praktisi kesehatan walaupun penelitian pada fase biofarmasetik dan farmakokinetik telah banyak dilakukan. Pada studi biofarmasetik, perbedaan formulasi dan proses produksi obat dapat mempengaruhi ketersediaan obat dalam darah yang pada tahap selanjutnya akan mempengaruhi efek obat. Penelitian ini bertujuan mempelajari disolusi metilprednisolon 4 mg tablet generik bermerek dari produsen obat PT.B, generik berlogo dari PT.I dan obat paten dari PT.P. Kadar terdissolusi diukur menggunakan *spektrofotometer UV-Vis* pada panjang gelombang 200-400nm. Profil disolusi menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna untuk jenis obat paten/ inovator, generik bermerek dan generik berlogo diatas dengan similarity factor (F2) produk paten dengan generik bermerek adalah 86,9 dan produk paten dengan generik berlogo adalah 81,2, sehingga dapat disimpulkan bahwa profil disolusi ketiga jenis obat ini adalah sama.

**Kata kunci:** metilprednisolon; generik; paten; disolusi.

## PENDAHULUAN

Obat generik adalah obat yang telah habis masa patennya dan kemudian dapat diproduksi oleh industri yang berbeda dari perusahaan inovator (*patent holding*) (Davit B *et. al.*, 2013). Pergantian generik diperkenalkan di berbagai negara dengan alasan untuk mengurangi biaya dan meningkatkan akses obat, walaupun peraturan dan ketersediaan obat generik berbeda-beda antar negara (Toverud EL *et. al.*, 2015).

Dalam peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, produk obat yang beredar di Indonesia terdiri dari produk obat paten atau produk dengan nama dagang (bermerek) dan generik berlogo. Obat generik merupakan salah satu alternatif pilihan bagi masyarakat karena harganya lebih murah dibandingkan harga obat dengan nama

dagang. Hal ini disebabkan karena adanya penekanan pada biaya produksi dan promosi. Persaingan harga diikuti pengendalian mutu yang ketat akan mengarah pada tersedianya obat generik bermutu tinggi dengan harga yang terjangkau (Kemenkes, 2013).

Metilprednisolon merupakan kortikosteroid dengan aktivitas utama glukokortikoid (Sweeman SC, 2009). Dengan posisinya sebagai obat dewa, metilprednisolon memiliki banyak kegunaan. Sebagai glukokortikoid, metilprednisolon mampu bekerja pada banyak bagian sel tubuh, oleh sebab itu metilprednisolon dapat digunakan pada berbagai macam penyakit seperti asma, insufisiensi adrenal, alergi, penyakit kulit, imunosupresan, antiinflamasi dan lain sebagainya (Sweeman SC, 2009).

Metilprednisolon adalah obat esensial, yaitu obat terpilih yang paling dibutuhkan dalam pelayanan kesehatan (Kemenkes,

### Access this article

website: [jstf.ffarmasi.unand.ac.id](http://jstf.ffarmasi.unand.ac.id)

QR Code:



2013). Namun, penggunaan metilprednisolon generik dalam kasus-kasus darurat, seperti asma, masih kurang dipercayai. Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan ketersediaan hayati obat dalam tubuh pasien. Selain itu, perbandingan harga eceran tertinggi antara obat inovator, generik bermerek serta generik berlogo untuk tablet metilprednisolon sangat jauh. Sebagai contoh, harga eceran tertinggi 10 tablet tablet metilprednisolon inovator adalah Rp. 38.763, untuk tablet metilprednisolon generik bermerek Rp.31.625, dan untuk generik berlogo Rp.6.000,00.

Dalam studi biofarmasetika menunjukkan bahwa adanya perbedaan formulasi dan proses produksi obat dapat mempengaruhi ketersediaan obat dalam tubuh sehingga juga berpengaruh terhadap efektifitas obat tersebut (Shargel *et. al.*, 2005). Hal ini disebabkan karena meskipun obat generik dibuat mirip dengan obat inovatornya oleh produsen, excipien yang digunakan mungkin berbeda (FDA, 1997).

Istilah ketersediaan hayati zat aktif suatu obat timbul sejak adanya ketidaksetaraan terapeutik di antara sediaan bermerek dagang yang mengandung zat aktif yang sama dan dalam bentuk sediaan yang sama, serta diberikan dengan dosis yang sama. Untuk menjamin kesamaan efektivitas obat-obat tersebut, maka perlu dilakukan pengujian terhadap ketersediaan hayati obat dalam tubuh atau disebut uji bioavailabilitas dan bioekuivalensi (BA/BE) obat (Shargel *et. al.*, 2005).

Metilprednisolon merupakan obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Pengetahuan terkini mengenai kelarutan, permeabilitas, disolusi, dan farmakokinetik obat harus mempertimbangkan gambaran spesifikasi uji disolusi untuk proses persetujuan obat (FDA, 1997). Kemampuan suatu obat untuk melepaskan sejumlah tertentu zat aktif dalam waktu tertentu merupakan faktor penting kualitas obat. Khususnya obat dengan kelarutan rendah, karakteristik pelepasan dari bentuk sediaan berperan penting dalam availabilitas obat (Galia *et.al.*, 1999). Selain itu, absorpsi obat dari sediaan padat setelah pemberian oral tergantung pada pelepasan obat dari sediaan, disolusi atau kelarutan obat dalam kondisi fisiologis dan permeabilitasnya pada saluran cerna. Oleh sebab itu, disolusi *in vitro* relevan terhadap prediksi secara *in vivo*. Berdasarkan pertimbangan tersebut, uji disolusi *in vitro* untuk tablet atau kapsul lepas segera digunakan untuk memeriksa kualitas tiap lot produk obat, menuntun pengembangan formulasi baru, dan menjamin kelanjutan kualitas produk dan dayaguna setelah perubahan tertentu, seperti perubahan formulasi, proses manufaktur, tempat manufaktur, dan skala pembuatan dalam proses manufaktur (FDA, 1997).

Hasil uji produk diasumsikan bioekuivalen dengan produk pembanding jika kemiripan secara *in vitro* tercapai (Duan *et.al.*, 2011). Metode matematika untuk membandingkan profil disolusi digambarkan dalam "faktor kemiripan" yang dikenal sebagai persamaan  $f_2$  yang merupakan transformasi logaritma hasil akar selisih nilai rata-rata disolusi antara obat uji dan

pembanding pada tiap titik waktu disolusi. Keuntungan utama menggunakan persamaan  $f_2$  adalah mudah untuk dihitung dan memberikan angka tunggal untuk menggambarkan perbandingan data profil disolusi (Duan *et.al.*, 2011). Dengan demikian, dapat diketahui apakah kedua produk memiliki kemiripan atau tidak.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan tablet metilprednisolon inovator, metilprednisolon generik bermerek, dan metilprednisolon generik berlogo ditinjau dari faktor kemiripan tablet tersebut. Diharapkan penelitian ini dapat membawa manfaat bagi masyarakat mengenai informasi obat-obat generik.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Sediaan Padat dan Laboratorium Analisa Fisikokimia Fakultas Farmasi Universitas Andalas.

### Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: alat uji disolusi tipe 2 (metode dayung) Hanson SR2, Spektrofotometer Hitachi U-2001, timbangan analitik, labu ukur, pipet ukur, dan alat gelas yang diperlukan lainnya.

### Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian: Tablet Metilprednisolon 4 mg generik berlogo dari PT. I dan tablet metilprednisolon 4 mg generik bermerek dari PT.B, sebagai produk obat uji serta tablet metilprednisolon 4 mg produk inovator dari PT.P sebagai produk obat pembanding, dan aquadest.

### Prosedur Kerja

#### Pembuatan Larutan Induk

Larutan induk dibuat dengan cara menimbang dengan seksama serbuk bahan baku metilprednisolon sebanyak 10 mg. Kemudian memasukkannya ke dalam labu ukur 100 ml, tambahkan 2 mL etanol 96% kemudian cukupkan dengan air hingga 100 mL.

#### Pembuatan Larutan Standar

Pipet sebanyak 0,4 mL; 0,6 mL; 0,8 mL, 1 mL, dan 1,2 mL larutan induk ke dalam labu ukur 10 mL, kemudian cukupkan dengan air sampai batas sehingga terbentuk larutan dengan konsentrasi 4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, dan 12 ppm.

#### Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Gunakan salah satu dari larutan standar untuk mengukur panjang gelombang maksimum. Panjang gelombang maksimum diukur pada daerah ultraviolet (200 – 400 nm) *spektrofotometer UV-Vis*.

#### Penentuan Laju Disolusi (9)

1. Masukkan sejumlah volume media disolusi ke dalam wadah, pasang alat, biarkan media disolusi hingga suhu  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ , masukkan tablet ke dalam alat (masing-masing wadah 1 tablet), jalankan alat pada

- laju 50 rpm.
- Pada menit ke 5, 10, 20, 30, 45, dan 60 ambil cuplikan pada daerah pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari daun dari alat dayung, tidak kurang 1 cm dari dinding wadah.
- Cuplikan kemudian diukur dengan alat spektrofotometer pada panjang gelombang maksimumnya.
- Hitung kadar terlarut Metilprednisolon (x) pada masing-masing cuplikan dengan menggunakan persamaan regresi  $y = 0,041x + 0,038$
- Persen terdisolusi dihitung dengan rumus :

$$(V \times F \times C + FK) \times \frac{1}{Ke} \times 100 \%$$

Keterangan :

V = volum media disolusi (dalam ml)

F = faktor pengenceran

C = kadar larutan yang diukur (dalam mg per ml)

Ke = kadar metilprednisolon per tablet yang tertera pada etiket (dalam mg)

FK = Faktor Koreksi

Perhitungan faktor kemiripan (f2)

Faktor kemiripan dihitung menggunakan rumus sebagai berikut :

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

Keterangan :

f2 = faktor kemiripan produk pembanding dengan produk uji

n = jumlah waktu pengambilan sampel

Rt = presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding

Tt = presentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji

#### Analisis Data

Data dianalisa menggunakan SPSS 17 dengan metoda uji T *independent*.

#### HASIL DAN DISKUSI

Dari penelitian yang telah dilakukan didapatkan hasil sebagai berikut:

- Penentuan panjang gelombang maksimum metilprednisolon dengan pelarut air dan kopelarut etanol 96% pada daerah 200 – 400 nm. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada Gambar I
- Hasil pengukuran kadar terdisolusi tablet metilprednisolon inovator, metilprednisolon generik bermerek, dan metilprednisolon generik berlogo dalam medium air (900 mL) pada panjang gelombang 247,2 nm didapatkan kadar terdisolusi rata-rata masing masing tablet pada Tabel I dan data

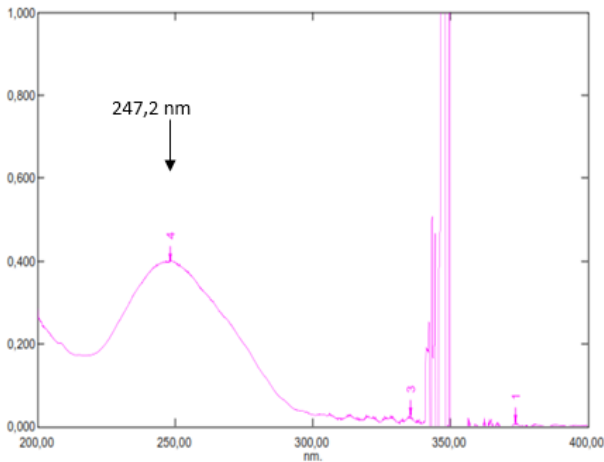
- kinetika disolusi nya juga dapat dilihat pada tabel II.
- Hasil perhitungan faktor kemiripan (f2) tablet metilprednisolon inovator terhadap tablet metilprednisolon generik bermerek adalah 86,9304 dan faktor kemiripan tablet metilprednisolon inovator terhadap tablet metilprednisolon genrik berlogo adalah 81,2339. Hasil dapat dilihat pada Tabel III.
- F hitung antara produk inovator dan generik bermerek 0,043 dengan niali Sig = 0.840, sedangkan hasil uji T *independent* produk inovator dengan generik berlogo menghasilkan F hitung 0,190 dengan Sig = 0,672, hal ini menyatakan kedua jenis tablet metilprednisolon generik tidak memiliki perbedaan nyata terhadap produk inovator (Sig > 0,05).
- Profil Disolusi Tablet Metilprednisolon Inovator, Generik Bermerek, dan Generik Berlogo mirip seperti terlihat pada gambar II.

**Tabel 1.** Kadar Tablet Metilprednisolon pada waktu 5 sampai 60 menit

Waktu (menit)	Kadar Terdisolusi		
	Inovator	Generik Bermerek	Generik Berlogo
5	72.63% ± 2.34%	75.89% ± 4.30%	69.58% ± 3.45%
10	75.09% ± 1.20%	76.38% ± 3.37%	71.56% ± 2.17%
20	77.09% ± 1.08%	77.87% ± 2.12%	75.19% ± 1.94%
30	77.88% ± 0.93%	78.61% ± 1.14%	76.80% ± 1.22%
45	78.59% ± 1.41%	79.34% ± 1.37%	77.60% ± 0.90%
60	79.46% ± 1.10%	79.49% ± 0.33%	78.94% ± 1.12%

Uji disolusi terbanding tablet metilprednisolon dilakukan untuk menentukan kemiripan tablet uji. Uji disolusi dilakukan berdasarkan yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi 5 yaitu menggunakan alat 2 (tipe dayung), media disolusi air, dan kecepatan pengadukan 50 rpm. Uji disolusi memiliki 6 tabung, setiap tabung berisi 900 mL volume media disolusi. Perputaran dayung di dalam media bertujuan untuk mengaduk tablet setelah tablet dijatuhkan ke dalam tabung dan sampel disolusi diambil pada tiap waktu yang berbeda (BPOM, 2014). Sampel disolusi diambil sebanyak 5 mL, kemudian volume yang diambil tersebut diganti dengan media disolusi sebanyak 5 mL ke dalam tabung disolusi. Hal ini bertujuan agar volume larutan tetap terjaga.

Penentuan kadar terdisolusi diukur menggunakan *spektrofotometer UV-Vis* dengan mengukur absorban masing-masing sampel [9,11]. Absorban diukur pada panjang gelombang maksimal bahan baku metilprednisolon. Panjang gelombang ditentukan pada



No.	P/V	Wavelength	Abs.
1	1	373,60	0,009
2	1	348,00	2,022
3	1	335,60	0,026
4	1	247,20	0,397

Gambar 1. Panjang gelombang maksimum metilprednisolon pada 247,2 nm

Tabel 2. Data Kinetika Disolusi Tablet Metilprednisolon

Sediaan Uji	Kinetika Pelepasan	Persamaan Regresi	r <sup>2</sup>	k
Inovator	orde 0	1.298x + 72.24	0.926	1,298
	orde 1	0.007x + 1.859	0.919	-0,003
	Higuchi	1.298x + 72.24	0.926	1,298
	Korsmeyer Peppas	0.007x+1.859	0.919	1,016
OGM	Orde 0	0.789x+75.16	0.951	0,789
	Orde 1	0.004x+1.876	0.950	-0,001
	Higuchi	0.789x+75.16	0.951	0,789
	Korsmeyer Peppas	0.004x+1.876	0.950	1,009
OGB	Orde 0	1.900x+68.29	0.947	1,900
	Orde 1	0.011x+1.835	0.941	-0,004
	Higuchi	1.900x+68.29	0.947	1,900
		0.011x+1.835	0.941	1,025

Tabel 3. Hasil perhitungan Faktor kemiripan ( f2 ) dari Tablet Metilprednisolon Generik Bermerek dan Generik berlogo terhadap Tablet Metilprednisolon Inovator

Produk	f2
Inovator-Generik Bermerek	86,9304
Inovator - Generik Berlogo	81,2339

rentang 200 nm – 400 nm, yaitu daerah ultraviolet. Kalibrasi alat penting dilakukan sebelum alat digunakan. Kalibrasi berfungsi dalam mendukung keakuratan hasil pengukuran. Spektrofotometer UV-Vis dikalibrasi dengan menggunakan blanko pada kedua kuvet. Blanko adalah larutan tanpa zat uji.

Dari hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum metilprednisolon adalah 247,2 nm, sedangkan pada literatur 246 nm [9,11]. Penyimpangan ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti alat yang digunakan, kemurnian bahan baku, serta adanya pengaruh cosolvent yang digunakan.

Larutan standar berfungsi untuk membuat data

kurva kalibrasi. Bahan baku metilprednisolon ditimbang lalu dilarutkan dengan air. Oleh karena metilprednisolon tidak larut dalam air, maka untuk membantu kelarutan metilprednisolon dalam air, perlu ditambahkan etanol sebagai cosolvent. Larutan standar dibuat dengan membuat konsentrasi bertingkat (4 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10ppm, 12 ppm) dan diukur absorbannya pada 247,2 nm.

Berdasarkan absorbansi larutan standar, kurva kalibrasi dibuat dengan menghubungkan konsentrasi dan absorbansi larutan standar. Kurva kalibrasi ini berfungsi untuk menentukan kadar terdisolusi tablet uji, selain itu juga digunakan untuk melihat linearitas hasil pengukuran. Dari kurva kalibrasi diperoleh persamaan

regresi:

$$y = 0,041x + 0,038$$

dengan nilai koefisien relasi (r) adalah 0.9998

Sampel diambil pada menit ke 5, 10, 20, 30, 45, dan 60 untuk menentukan profil disolusi obat (11). Toleransi disolusi tablet metilprednisolon dalam 30 menit (Q30) adalah 70 % (Kemenkes, 2014). Berdasarkan data yang diperoleh pada uji disolusi 6 tablet pertama, tidak ada satu pun tablet yang kurang dari Q+5%, oleh sebab itu, semua produk tablet metilprednisolon yang diuji memenuhi syarat farmakope uji disolusi tahap 1.

Pada perhitungan kadar metilprednisolon yang terdisolusi, pengenceran tidak dilakukan. Hal ini disebabkan oleh absorban sampel yang kecil. Hal ini dapat terjadi akibat kecilnya kadar metilprednisolon dalam tablet, yaitu hanya 4 mg, sedangkan volume media disolusi yang digunakan sebanyak 900 mL.

Pada menit awal jumlah obat yang terdisolusi naik dengan cepat karena tablet mengalami disintegrasikan yang diikuti dengan disolusi. Namun pada menit selanjutnya peningkatan kadar terdisolusi tidak berubah jauh. Ada banyak faktor yang dapat mempengaruhi laju disolusi obat. Faktor yang berhubungan dengan sifat fisiko-kimia obat yang mempengaruhi laju disolusi adalah karakteristik fase padat (kristal atau amorf), polimorfisme, ko-presipitasi dan/ atau kompleksasi, ukuran partikel, berat molekul, bentuk garam. Faktor yang berhubungan dengan formulasi obat yang dapat mempengaruhi laju disolusi yaitu, pelarut, bahan pengikat dan bahan granulansi, bahan penghancur, lubrikan, surfaktan, komponen penyalut. Faktor yang berhubungan dengan manufaktur bentuk sediaan yang mempengaruhi laju disolusi yaitu penggilingan, pencampuran, pengeringan, tekanan kompresi. Faktor yang berhubungan dengan uji disolusi yang mempengaruhi laju disolusi yaitu aitasi, kecepatan rotasi, suhu, media disolusi, posisi dan penyaringan. (Shah VP *et. al.*, 1998).

Kinetika pelepasan metilprednisolon ditentukan berdasarkan koefisien determinasi ( $R^2$ ) yang paling tinggi dan nilai eksponensial dari persamaan Korsmeyer Peppas. Model kinetika pelepasan orde 0 memiliki nilai  $r^2$  yang sama besar dengan model kinetika pelepasan Higuchi. Kinetika pelepasan mendekati orde 0 memiliki kecepatan pelepasan yang konstan dari waktu ke waktu tanpa dipengaruhi oleh konsentrasi. Sedangkan kinetika Higuchi menjelaskan bahwa kinetika pelepasan obat tergantung pada akar kuadrat waktu.

Mekanisme pelepasan obat dari sediaan digambarkan dengan nilai eksponensial persamaan Korsmeyer-Peppas yaitu; difusi Fick, anomolius *transport* (difusi/erosi), case II *transport*, dan *super case II transport*. Mekanisme pelepasan metilprednisolon terjadi berdasarkan difusi Fickian ditunjukkan dengan nilai eksponensial yang kecil dari 0,45 untuk semua produk uji. Nilai eksponensial (n) merupakan kinetik konstanta yang tergantung dari karakteristik mekanisme *transport* obat. Berdasarkan hal tersebut, kinetika pelepasan metilprednisolon mendekati kinetika pelepasan Higuchi

yang menggambarkan pelepasan obat sebagai proses difusi berdasarkan hukum Fick (Ghadiyali *et. al.*, 2007).

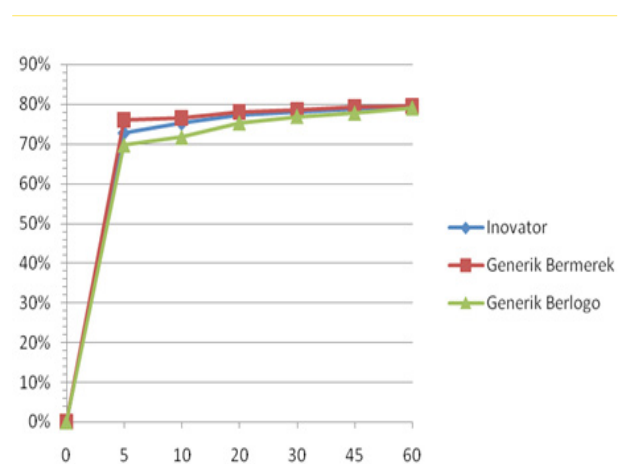
Kemiripan antara ketiga produk obat ditentukan berdasarkan nilai  $f_2$  (similarity faktor atau faktor kemiripan). Nilai  $f_2 = 50$  atau lebih besar menunjukkan kesamaan atau ekivalensi dua profil disolusi, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk. Pengukuran  $f_2$  adalah hasil logaritma timbal balik akar kuadrat dari jumlah selisih kuadrat pada setiap titik. Untuk membandingkan profil disolusi dari dua jenis yang berbeda, pengukuran disolusi harus dilakukan pada kondisi yang sama dan waktu disolusi dari kedua profil adalah sama [14,15]. Nilai  $f_2$  antara tablet metilprednisolon inovator dan generik bermerek adalah 86,9304 sedangkan nilai  $f_2$  untuk tablet metilprednisolon inovator dan generik berlogo adalah 81,2339 seperti tertera pada tabel IV. Hal tersebut menyatakan bahwa baik produk generik bermerek maupun generik berlogo memiliki kemiripan terhadap produk inovatornya.

Untuk melihat adanya perbedaan yang nyata atau tidak antara produk inovator dan generik, data yang diperoleh dilanjutkan dengan uji statistika menggunakan uji T dua sampel tidak berpasangan (*independent*). Berdasarkan hasil, nilai F hitung antara produk inovator dan generik bermerek 0,043 dengan nilai Sig = 0.840, sedangkan hasil uji T *independent* produk inovator dengan generik berlogo menghasilkan F hitung 0,190 dengan Sig = 0,672, hal ini menyatakan kedua jenis tablet metilprednisolon generik tidak memiliki perbedaan yang nyata terhadap produk inovator (Sig > 0,05).

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa:

Kedua jenis tablet, generik bermerek dan generik berlogo dibandingkan terhadap inovatornya mempunyai profil disolusi yang mirip seperti tertera pada gambar II dengan ( $50 < f_2 < 100$ ).



Gambar 1. Profil Disolusi Tablet Metilprednisolon Inovator, Generik Bermerek, dan Generik Berlogo

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan Republik Indonesia. (2004). Pedoman uji bioekivalensi. Jakarta: Badan POM RI.
2. Davit, B., Braddy, A. C., Conner, D. P., & Lawrence, X. Y. (2013). International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences. *The AAPS journal*, 15(4), 974-990.
3. Duan, J. Z., Riviere, K., & Marroum, P. (2011). In vivo bioequivalence and in vitro similarity faktor (f2) for dissolution profile comparisons of extended release formulations: how and when do they match?. *Pharmaceutical research*, 28(5), 1144-1156.
4. FDA, U. (1997). Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate-release solid oral dosage forms. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
5. Galia, E., Horton, J., & Dressman, J. B. (1999). Albendazole generiks—a comparative in vitro study. *Pharmaceutical research*, 16(12), 1871-1875.
6. Ghadiyali, Shahebaz, N. (2013). Study of processing parameters affecting dissolution profile of highly water soluble drug. *Scholars Research Library, Der Pharmacia Letter*, 5(3), 211-222.
7. Hime, S. A., Onunkwo, G. C., & Onyishi, I. I. (2013). Kinetics and mechanisms of drug release from swellable and non swellable matrices: a review. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 4(2), 97-103.
8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2013). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 312/Menkes/SK/IX/2013 Tentang Daftar Obat Esensial Nasional.
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, (2014), Farmakope Indonesia edisi V. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
10. Saranadasa, H., & Krishnamoorthy, K. (2005). A multivariate test for similarity of two dissolution profiles. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 15(2), 265-278.
11. Shargel, L., dan Yu, A.B.C. (2005). *Biofarmasetika dan farmakokinetika* Tearpan. Cetakan K e d u a . Penerjemah: Fasich dan S. Sjamsiah. Surabaya: Airlangga University Press.
12. Shah, V. P., Tsong, Y., Sathe, P., & Liu, J. P. (1998). In vitro dissolution profile comparison—statistics and analysis of the similarity faktor, f2. *Pharmaceutical research*, 15(6), 889-896.
13. Sweeman, S.C. (2009). *Martindale: The Extra Pharmacopoeia thirty-sixth edition*. London: Pharmaceutical Press.
14. Toverud, E. L., Hartmann, K., & Håkonsen, H. (2015). A Systematic Review of Physicians' and Pharmacists' Perspectives on Generik Drug Use: What are the Global Challenges?. *Applied health economics and health policy*, 13(1), 35-45.
15. U.S. Pharmacopeia. *The United States Pharmacopeia, USP 30/The National Formulary, NF 25*. (2007) Rockville, MD: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., p.2635.