

Profil Disolusi Terbanding, Penetapan Kadar, dan Kualitas Fisik Tablet Atorvastatin Inovator, Generik Bernama Dagang, dan Generik

Comparative Dissolution Profile, Assay, and Physical Quality of Innovator, Branded Generic, and Generic Atorvastatin Tablets

Nurul Aini*, Ratih Dian Saraswati, Intan Sari Oktoberia

Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan,
Kementerian Kesehatan, Jakarta, Indonesia

*E-mail: aini.nurul.21@gmail.com

Diterima: 9 Maret 2015

Direvisi: 5 Mei 2015

Disetujui: 28 Agustus 2015

Abstrak

Atorvastatin merupakan obat golongan statin yang digunakan sebagai lini pertama pengobatan hiperlipidemia. Paten obat ini habis pada tahun 2011. Saat ini di Indonesia beredar sediaan atorvastatin tablet inovator, beberapa nama dagang, dan satu generik. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui mutu sediaan atorvastatin yang beredar di Indonesia melalui uji kualitas fisik berupa uji waktu hancur, keseragaman bobot, kekerasan dan kerapuhan; uji disolusi; dan penetapan kadar menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Metode uji disolusi diadopsi dari *Food and Drug Administration* (FDA) dan filtrat sampel diujikan menggunakan KCKT. Pengujian dilakukan terhadap tiga sampel, yaitu satu sampel tablet atorvastatin inovator dan dua sampel produk *copy* atorvastatin (atorvastatin generik bernama dagang dan atorvastatin generik). Sampel tablet inovator dan generik bernama dagang memenuhi semua kriteria fisik, sementara sampel generik tidak memenuhi kriteria uji waktu hancur. Tablet generik bernama dagang memiliki profil disolusi yang serupa dengan tablet inovator, sedangkan tablet generik memiliki profil disolusi yang berbeda dengan inovator. Hasil penetapan kadar atorvastatin untuk tablet inovator, generik bernama dagang, dan generik secara berturut-turut adalah 97,54%, 106,36% dan 97,65% sehingga dapat dinyatakan bahwa ketiga tablet memenuhi persyaratan jumlah kandungan bahan aktif obat dalam tablet.

Kata kunci: Tablet atorvastatin; Profil disolusi; KCKT; Penetapan kadar; Kualitas fisik

Abstract

Atorvastatin is one of the statins which is used as the first line therapy for hyperlipidemia. The patent of atorvastatin innovator ended in 2011. Besides the innovator brand of atorvastatin, several brand and one generic atorvastatin tablet are currently marketed in Indonesia. In this research, dissolution profiles, assay and physical quality were investigated for three atorvastatin tablet samples consist of one innovator sample, two atorvastatin copy layer products (branded generic atorvastatin sample and atorvastatin generic sample). The dissolution testing were done using FDA (Food and Drug Administration) method. The result shows that the innovator and branded generic samples meet all the requirements for physical quality, meanwhile the generic sample failed to meet the disintegration test criteria. The branded generic sample has similar dissolution profile with the innovator, while the generic tablet was not similar. The assay were conducted using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method. The assay result of the innovator, branded generic, and generic samples respectively were 97,54%, 106,36% and 97,65% which means that all samples comply with general requirement of active pharmaceutical ingredient in tablet.

Keywords: Atorvastatin tablets; Dissolution profile; HPLC; Assay; Physical quality

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia secara umum diartikan sebagai tingginya kadar lemak dalam darah. Kolesterol yang tinggi merupakan faktor risiko yang kuat untuk stroke iskemik sehingga pemberian obat penurun kolesterol pada pasien dengan risiko tinggi sangat bermanfaat karena dapat menurunkan iskemik dan kejadian kardiovaskular. Statin merupakan golongan obat yang paling efektif dan paling dapat ditoleransi untuk mengobati hiperlipidemia. Di samping itu, obat golongan statin merupakan pilihan lini pertama (*first line*) dalam terapi hiperlipidemia yang menjadi rujukan tenaga kesehatan. Obat-obat golongan statin bekerja sebagai penghambat HMG-CoA reduktase yang mengkatalisis biosintesis kolesterol. Penghambatan ini kemudian mengurangi biosintesis kolesterol hepatis. Statin juga dapat menurunkan kadar *low density lipoprotein* (LDL) dengan cara meningkatkan penghilangan prekursor LDL dan mengurangi produksi *very low density lipoprotein* (VLDL) hepatis.¹ Terapi dengan statin efektif untuk pencegahan primer dan sekunder terjadinya stroke dan mungkin juga memiliki efek yang tidak merugikan, seperti neuroprotektif.² Sebelumnya, obat golongan statin yang paling banyak digunakan adalah simvastatin, namun kini sudah mulai bergeser ke atorvastatin karena memiliki efek yang lebih baik. Beragam studi telah dilakukan mengenai hal tersebut, di antaranya membandingkan atorvastatin dengan simvastatin. Hasil studi tersebut menunjukkan progresivitas aterosklerosis menurun signifikan pada atorvastatin. Hasil studi juga memperlihatkan terjadi penurunan kadar LDL secara agresif pada kelompok atorvastatin dibandingkan simvastatin.^{3,4}

Atorvastatin merupakan salah satu statin sintetik dengan penggunaan paling banyak di dunia. Paten obat ini habis pada tahun 2011. Obat ini berada pada puncak daftar obat dengan penjualan terbesar selama bertahun-tahun hingga tahun

2011.⁵⁻⁷ Harga obat ini pun tergolong mahal. Oleh karena itu, begitu paten atorvastatin habis, langsung bermunculan banyak produk *copy* (generik bernama dagang dan generik). Obat *copy* didefinisikan sebagai obat yang mengandung zat aktif dengan komposisi, kekuatan, bentuk sediaan, rute pemberian, indikasi, dan posologi yang sama dengan obat yang sudah disetujui.⁸ Adanya produk *copy* generik bernama dagang dan generik atorvastatin bisa menjadi pilihan alternatif bagi pasien hiperlipidemia untuk mengurangi beban biaya obat yang mahal.

Pada tahun 2010, pemerintah melalui Kementerian Kesehatan ingin merevitalisasi penggunaan obat generik dengan mengeluarkan kebijakan yang tertuang dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/Menkes/068/1/2010 tentang kewajiban menggunakan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah.⁹ Penggunaan obat generik akan sangat menghemat biaya penanganan penyakit. Selama ini, biaya yang dikeluarkan untuk obat mencapai lebih dari 50% dari total biaya pengobatan yang seharusnya dapat ditekan lebih rendah. Sebanyak 453 obat generik yang harga eceran tertinggi dikontrol pemerintah sudah dapat mengatasi sekitar 70 % penyakit yang ada. Pengetahuan dan pemahaman yang kurang terhadap mutu obat generik mengakibatkan rendahnya penggunaan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan.¹⁰ Begitu pula dengan atorvastatin, dengan mulai banyak muncul obat *copy* di Indonesia maka diperlukan penelitian untuk membandingkan mutu obat inovator dengan obat *copy*.

Berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya, atorvastatin termasuk ke dalam senyawa yang tidak mudah larut namun memiliki permeabilitas tinggi (*Biopharmaceutics Classification System case 2, BCS II*).¹¹ Disolusi umumnya menjadi *rate limiting step* pada senyawa BCS II. Uji disolusi merupakan salah satu kendali mutu yang sangat penting untuk sediaan farmasi yang dapat digunakan untuk

memprediksi bioavailabilitas. Sifat disolusi suatu obat berhubungan langsung dengan aktivitas farmakologinya karena merupakan prasyarat terjadinya absorpsi obat dan respons klinis. Hubungan kecepatan disolusi *in vitro* dan bioavailabilitasnya dirumuskan dalam bentuk IVIVC (*invitro invivo correlation*).¹²

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan profil disolusi tablet atorvastatin inovator, generik bernama dagang, dan generik. Selain itu, adanya banyak penelitian dan kajian tentang obat generik akan meningkatkan pengetahuan masyarakat dan tenaga kesehatan mengenai obat generik.

METODE

Penelitian yang dilakukan mencakup uji disolusi, penetapan kadar, dan uji kualitas fisik yang terdiri dari uji keseragaman bobot, uji waktu hancur, uji kekerasan tablet, dan uji kerapuhan tablet. Sampel yang digunakan adalah satu sampel tablet atorvastatin inovator dan dua sampel tablet produk *copy* atorvastatin yang terdiri atas satu sampel tablet atorvastatin generik bernama dagang, dan satu sampel tablet atorvastatin generik. Masing-masing sampel terdiri atas 100 tablet untuk mengakomodasi keperluan semua pengujian dan sampel pertinggal. Sampel dibeli dari apotek di Jakarta dengan asumsi bahwa semua tablet yang telah diluluskan oleh pabrik akan sama kualitasnya di seluruh Indonesia.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji kekerasan tablet (Erweka TBH 28), alat uji kerapuhan tablet (Erweka TAR), alat uji waktu hancur tablet (Charles Ischi AG DISI 4), alat disolusi tipe II (Hanson Research SR8 Plus), KCKT analitik (Waters Alliance 2695), detektor KCKT *photo diode array* (Waters 2996), komputer yang dilengkapi dengan pengolah data KCKT (Empower), neraca analitik (Precisa), mikropipet

(Socorex, Eppendorf), penyaring, dan alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi sampel tablet atorvastatin yang dibeli dari apotek (inovator, generik bernama dagang dan generik), baku pembanding atorvastatin (Sigma Aldrich), metanol HPLC-*grade* (Merck), Kalium fosfat monobasa (Merck), NaOH (Merck), aquadest, asetonitril HPLC-*grade* (Merck), metanol *p.a* (Merck), asam asetat glasial *p.a* (Merck), natrium asetat trihidrat (Merck), dan pita pengukur pH universal (Merck). Asam asetat 2N, dapar fosfat 0,05M pH 6,8, dan dapar natrium asetat disiapkan menurut metode baku yang tertera pada *United States Pharmacopoeia* (USP) edisi ke-34.

Uji kualitas fisik

Uji kualitas fisik yang dilakukan meliputi uji keseragaman bobot, waktu hancur, kekerasan dan kerapuhan tablet. Uji kekerasan tablet merupakan uji *non-compendium* yang biasanya menggunakan spesifikasi *in-house* dari pabriknya masing-masing. Akan tetapi, beberapa literatur mengajukan batasan kekerasan agar suatu tablet dinyatakan memiliki kualitas fisik yang baik.^{13,14}

Untuk uji kerapuhan, 20 tablet dari masing-masing sampel ditimbang seksama kemudian dimasukkan ke dalam drum alat uji kerapuhan. Drum diputar seratus kali. Selanjutnya, tablet dikeluarkan dan ditimbang kembali dengan seksama. Uji ini dilakukan satu kali. Sampel dinyatakan memenuhi syarat jika bobot yang hilang tidak lebih dari 1,0% bobot awal dan tidak ada tablet yang hancur.¹⁵

Untuk uji keseragaman bobot, 20 tablet dari masing-masing sampel ditimbang dengan seksama menggunakan neraca analitik, kemudian dihitung bobot rata-rata tiap sampel. Tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari 5% dan tidak satu tablet pun

yang bobotnya menyimpang dari 10% bobot rata-ratanya.¹⁶

Uji waktu hancur dilakukan dengan cara satu tablet ditempatkan pada masing-masing keranjang alat uji waktu hancur dengan medium air yang dipertahankan suhunya pada $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Keranjang ditutup dengan penghancur yang sekaligus berfungsi sebagai sensor untuk komputer. Mesin dinyalakan selama 30 menit. Jika 1 atau 2 tablet belum hancur sempurna, prosedur diulangi menggunakan 12 tablet. Persyaratan uji waktu hancur terpenuhi jika tidak kurang dari 16 tablet dari total 18 tablet telah hancur sempurna dalam waktu yang ditentukan.¹⁵

Uji disolusi

Disolusi tablet atorvastatin dilakukan menggunakan alat disolusi tipe II dengan kecepatan 75 rpm, medium dapar fosfat 0,05 M, pH 6,8, volume 900 ml. Pengambilan filtrat disolusi dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 30, dan 60. Filtrat diambil dari daerah antara permukaan dan dayung, tidak kurang dari 1 cm dari dinding tabung. Setelah filtrat diambil, medium disolusi segera ditambahkan sejumlah volume filtrat yang diambil. Filtrat sampel diujikan menggunakan KCKT.^{15,17}

Data kadar yang didapatkan dari tiap titik pengambilan sampel disolusi digambarkan ke dalam sebuah grafik untuk melihat profil disolusinya. Penilaian profil disolusi sampel generik bernama dagang dan generik dilakukan dengan cara membandingkan dengan profil disolusi sediaan inovatornya. Penilaian ini dilakukan dengan menghitung faktor perbedaan dan faktor kesamaan.¹⁸

Faktor perbedaan dihitung menggunakan rumus:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{i=1}^n |R_i - T_i|}{\sum_{i=1}^n R_i} \right\} \times 100$$

Faktor kesamaan dihitung menggunakan rumus:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Dalam rumus ini, n adalah jumlah titik waktu penarikan filtrat, R_t adalah nilai disolusi dari produk pembanding atau inovator pada waktu t dan T_t adalah nilai disolusi untuk produk uji pada waktu t. Profil disolusi kedua sampel dapat dinyatakan serupa jika nilai f_1 berada antara 0 dan 15 serta f_2 berada di antara 50 dan 100.

Penetapan kadar

20 tablet dari masing-masing sampel diserbukkan dan ditimbang sejumlah yang ekuivalen dengan 5 mg atorvastatin kemudian dilarutkan dalam 10,0 ml metanol p.a. Larutan ini kemudian dipipet sebanyak 0,5 ml dan diencerkan menggunakan metanol p.a hingga 10,0 ml. Larutan hasil pengenceran ini lalu dianalisis menggunakan KCKT.

Kondisi KCKT yang digunakan

Analisis atorvastatin dengan KCKT dilaksanakan menggunakan kolom C18 dengan fase gerak asetonitril-dapar natrium asetat (55:45) yang dialirkan dengan kondisi isokratik pada laju alir 1,2 ml/menit. Kromatogram dideteksi menggunakan detektor PDA pada panjang gelombang 241 nm.¹³

Pertimbangan Etik Penelitian

Penelitian ini tidak menggunakan subjek manusia maupun hewan namun tetap mengajukan kaji etik ke Komisi Etik Badan Litbangkes. Persetujuan etik untuk penelitian ini telah diperoleh dengan no. LB.02.01/5.2/KE625/2013.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tiga sampel tablet atorvastatin yang terdiri dari satu sampel inovator, satu sampel generik bernama dagang, dan satu sampel generik diteliti untuk diketahui profil disolusi, kadar, dan kualitas fisiknya. Kualitas fisik sampel diuji dalam beberapa parameter, yaitu keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

Hasil uji fisik dari ketiga sampel ditampilkan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Hasil uji fisik sampel tablet atorvastatin

Sampel	Kekerasan (Newton)	Kerapuhan (%)	Bobot rerata (mg)	Waktu hancur (menit)
Inovator	85,7	0,08	307,3 ± 2,3	0,9
Generik Bernama dagang	70,8	0,27	257,7 ± 2,0	0,7
Generik	76,5	0,06	403,4 ± 5,8	35,6

Tablet yang baik harus cukup keras untuk dapat tahan, tidak pecah, dan tidak rapuh selama proses pengemasan, distribusi, penyimpanan, hingga saat digunakan. Untuk itu, dilakukan uji kekerasan dan kerapuhan tablet. Berdasarkan literatur, kekerasan tablet yang dianggap baik ialah minimal 4 kg atau sekitar 39,33 Newton.¹⁴ Ketiga sampel uji memiliki kekerasan rata-rata yang berkisar antara 70 dan 85 Newton sehingga dapat dikatakan bahwa ketiganya memiliki kekerasan yang baik. Untuk uji kerapuhan, sampel yang merupakan tablet salut selaput dinyatakan memenuhi syarat jika bobot yang hilang tidak lebih dari 1,0% bobot awal dan tidak ada tablet yang hancur.¹⁵ Ketiga sampel juga memenuhi kriteria ini.

Hasil uji keseragaman bobot pada penelitian ini ditampilkan dalam bentuk bobot rata-rata dan persen deviasi dari bobot rerata. Dengan kandungan zat aktif dalam jumlah yang sama, sampel generik memiliki bobot tablet yang paling besar. Hal ini menunjukkan bahwa tablet generik menggunakan eksipien dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan dengan sampel tablet inovator dan generik bernama dagang.

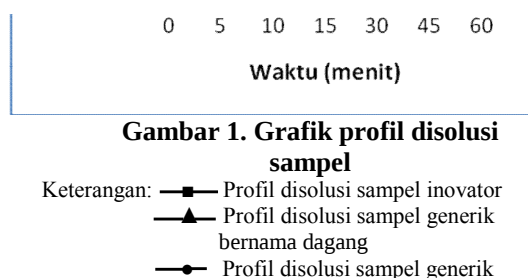
Uji waktu hancur dilakukan pada masing-masing sampel, enam tablet per sampel sekali pengujian. Untuk tablet salut selaput, dipersyaratkan setiap tablet uji telah hancur sempurna dalam waktu maksimal 30 menit.¹⁵ Jika 1 atau 2 tablet belum hancur sempurna, prosedur diulangi menggunakan 12 tablet. Sampel inovator dan generik bernama dagang memenuhi persyaratan tersebut. Sementara itu, sampel generik memiliki waktu hancur yang melewati 30 menit sehingga dapat dikatakan tidak memenuhi persyaratan. Waktu hancur merupakan prasyarat untuk terjadinya disolusi. Tablet mula-mula akan hancur, kemudian zat aktif terlepas, terdisolusi, diserap, dan didistribusikan ke tempat kerjanya. Waktu hancur yang lama akan berakibat pada waktu disolusi yang lama pula sehingga onset obat akan tertunda.^{19,20} Lamanya waktu hancur ini berkaitan juga dengan banyaknya eksipien yang digunakan pada sampel generik.

Tabel 2. Hasil uji disolusi pada tiap titik pencuplikan dan penetapan kadar (PK) sampel tablet atorvastatin

Sampel	Hasil disolusi (%)						PK (%)
	5'	10'	15'	30'	45'	60'	
Inovator	74,52 ± 3,02	84,50 ± 3,18	89,33 ± 2,65	90,38 ± 1,85	90,65 ± 1,98	90,57 ± 1,66	97,54
Generik Bernama dagang	69,72 ± 1,24	82,99 ± 0,96	87,16 ± 1,09	88,92 ± 0,83	89,37 ± 0,74	89,75 ± 0,74	106,36
Generik	16,05 ± 3,74	31,95 ± 9,85	45,15 ± 13,49	70,96 ± 13,06	87,05 ± 5,75	93,57 ± 1,80	97,65

Uji disolusi tablet atorvastatin dilakukan menggunakan metode yang didapat dari FDA karena belum ada metode uji disolusi untuk tablet ini di buku rujukan seperti Farmakope Indonesia, USP, maupun *British Pharmacopoeia*. Pengujian dilakukan pada setiap sampel dengan pengambilan cuplikan filtrat pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Sementara itu, kadar zat aktif yang terkandung dalam ketiga sampel memenuhi persyaratan umum untuk kandungan zat aktif dalam tablet, yakni berada dalam rentang 90-110%. Tabel 2 menyajikan hasil disolusi pada tiap titik pengambilan cuplikan dan hasil penetapan kadar pada ketiga sampel.

Hasil disolusi ketiga sampel diplotkan dalam bentuk grafik dan dapat dilihat pada Gambar 1.



Dari grafik pada Gambar 1 dapat dilihat dengan jelas bahwa profil disolusi sampel generik tidak serupa dengan sampel inovator dan generik bernama dagang. Pada sampel generik, zat aktif terdisolusi dengan perlahan tanpa lonjakan tajam pada 5 menit pertama seperti pada sampel inovator dan generik bernama dagang. Umumnya, zat aktif dalam tablet salut selaput telah terdisolusi lebih dari 70% pada menit ke-15. Akan tetapi, sampel generik pada penelitian ini baru mencapai angka 70% terdisolusi pada

menit ke-30. Pada akhir waktu pengujian (60 menit), dapat dilihat bahwa kadar zat aktif yang dilepaskan dari sampel generik ternyata lebih besar dibandingkan sampel inovator dan generik bernama dagang.

Untuk menyatakan kesamaan profil disolusi antara tablet *copy* dan inovatornya, digunakan perhitungan faktor perbedaan (f_1) dan faktor kesamaan profil (f_2).¹⁸ Perbedaan pola disolusi yang tampak jelas pada sampel generik dikonfirmasi menggunakan perhitungan f_1 dan f_2 , dan didapat hasil bahwa nilai f_1 dan f_2 sampel generik terhadap inovator secara berturut-turut adalah 34,81 dan 21,2. Nilai tersebut berada di luar syarat kesamaan sehingga dapat dinyatakan bahwa profil disolusi sampel generik berbeda dari sampel inovator.

Hubungan antara waktu hancur dan disolusi dapat terlihat dari hasil ini. Sampel generik yang berdasarkan pengujian memiliki waktu hancur rata-rata di atas 30 menit juga membutuhkan waktu yang lama untuk terdisolusi. Sampel ini baru terdisolusi 85% pada waktu sekitar 45 menit.

Disolusi yang lambat dapat berakibat pada waktu yang dibutuhkan obat untuk menimbulkan efek menjadi lebih lama. Profil disolusi produk generik yang berbeda dengan inovator dan produk generik bernama dagang dapat menyebabkan waktu yang dibutuhkan hingga obat menimbulkan efek berbeda pula, dalam hal ini timbulnya efek menjadi lebih lambat.

Ada banyak faktor yang dapat menjadi penyebab perbedaan profil disolusi antara obat inovator dan generiknya, antara lain formulasi, cara pembuatan tablet, jumlah dan jenis eksipien yang dipakai.^{21,22} Oleh sebab itu, sifat akhir suatu sediaan, seperti ketersediaan hayati dan stabilitasnya, sangat bergantung pada eksipien yang dipilih, jumlah eksipien yang dipakai, dan interaksinya dengan zat aktif atau sesama eksipien. Disolusi tablet generik yang lebih lambat juga dapat dikaitkan dengan bobot eksipien yang lebih banyak

dibandingkan dengan yang digunakan dalam tablet inovator dan tablet generik bernama dagang sehingga sifat dan kualitas eksipien akan sangat berpengaruh pada waktu hancur dan disolusi yang akhirnya memengaruhi pelepasan zat aktif.

Sediaan tablet oral lepas-segera yang disukai biasanya adalah tablet yang keras namun cepat hancur. Hal ini agar tablet memiliki ketahanan selama proses produksi, pengemasan, dan distribusi, namun cepat hancur agar zat aktif dapat segera dilepaskan dan tidak menunda waktu yang dibutuhkan obat untuk menimbulkan efek. Eksipien yang berpengaruh pada pelepasan zat aktif antara lain pengikat, penghancur, dan pelincir. Zat pengikat dibutuhkan karena tablet diharapkan memenuhi syarat friabilitas yang bertujuan untuk tidak rusak pada saat obat didistribusikan. Sementara itu, zat penghancur bertujuan agar obat cepat hancur, biasanya melalui mekanisme menyerap cairan yang membuat obat menggelembung kemudian hancur. Selain pengikat dan penghancur, eksipien lain yang dapat memengaruhi disolusi adalah pelincir. Terlalu banyak pelincir, yang biasanya bersifat hidrofobik, akan menghalangi hancurnya tablet dan pelepasan zat aktif.

Penelitian mengenai disolusi sediaan tablet atorvastatin sebelumnya pernah dilakukan di beberapa negara, antara lain di Bangladesh, Iraq, Brasil, dan Nigeria.^{13,23-25} Dalam artikel hasil penelitian di negara-negara tersebut, diperoleh juga hasil yang menunjukkan bahwa profil disolusi beberapa tablet generik dan generik bernama dagang tidak serupa dengan profil disolusi tablet inovator.

KESIMPULAN

Sampel tablet atorvastatin inovator dan generik bernama dagang memenuhi semua persyaratan fisik tablet, sementara tablet atorvastatin generik tidak memenuhi salah satu persyaratan fisik tablet, yaitu waktu hancur. Profil disolusi sampel tablet

atorvastatin generik bernama dagang serupa dengan inovator, sedangkan profil disolusi atorvastatin generik tidak serupa dengan profil disolusi inovator. Ketiga sampel yang diuji memenuhi persyaratan kadar zat aktif dalam tablet.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Sekretariat Badan Litbang Kesehatan yang telah membiayai penelitian ini melalui hibah Riset Pembinaan Kesehatan 2014, ibu Dra. Ani Isnawati, M.Kes, Apt dan bapak Drs. Ondri Dwi Sampurno, M.Si, Apt selaku pembimbing dalam pelaksanaan penelitian ini, Laboratorium Kimia Doping Labkesda DKI Jakarta, dan Laboratorium Farmasi Fisika Fakultas Farmasi UI tempat penulis melaksanakan beberapa bagian penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I, editors. Terapi obat untuk hiperkolesterolemia dan dislipidemia, dalam Goodman & Gilman: Manual farmakologi dan terapi. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2010.
2. Van der Most PJ, Dolga AM, Nijholt IM, Luiten PGM, Eisel ULM. Statins: Mechanisms of neuroprotection. Prog Neurobiol [Internet]. 2009 [cited 2013 Oct 29];88(1):64–75. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304008209000318>
3. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef a F. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. Lancet [Internet]. 2001 Feb 24;357(9256):577–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558482>
4. Farnier M, Portal JJ, Maigret P. Efficacy of atorvastatin compared with simvastatin in patients with hypercholesterolemia. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2000;5(1):27–32.

5. Harper M, Kang P. The world's ten best selling drugs [Internet]. Available from: www.forbes.com
6. Bartholow M. Top 200 drugs of 2010 [Internet]. Available from: www.pharmacytimes.com
7. Top 100 drugs for 2011 [Internet]. Available from: www.drugs.com
8. Badan POM RI. Peraturan Kepala Badan POM RI No. HK.03.1.23.10.11.08481 tahun 2011 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat. Jakarta: Badan POM RI; 2011.
9. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. HK.02.02/MENKES/068/2010 tentang Kewajiban Menggunakan Obat Generik di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2010.
10. Yunarto N. Revitalisasi obat generik: hasil uji disolusi obat generik tidak kalah dengan obat bermerk. *Media Penelit dan Pengemb Kesehat*. 2010;20(4):198–202.
11. Popy FA, Dewan I, Parvin N, Islam SMA. Evaluation of in vitro equivalence for tablets containing the poorly water-soluble compound atorvastatin. *Dissolution Technol*. 2012;30–3.
12. Cardot J, Beyssac E, Alric M. In vitro–in vivo correlation: importance of dissolution in IVIVC. *Dissolution Technol*. 2007;15–9.
13. Oishi TS, Nimmi I, Islam SMA. Comparative in vitro bioequivalence analysis of some generic tablets of atorvastatin, a BCS class II compound. *Bangladesh Pharm J*. 2011;14(1):61–6.
14. Allen L V, Popovich NG, Ansel HC. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 9th ed. Troy DB, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
15. The United States Pharmacopeial Convention. *The United States Pharmacopeia-National Formulary*. 34th ed. Maryland: The United States Pharmacopeia Convention; 2011.
16. *Farmakope Indonesia III*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 1979.
17. Food and Drug Administration. FDA dissolution methods for drug products [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm
18. Food and Drug Administration. Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms [Internet]. 1997. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070237.pdf>
19. Krämer J. Establishing a relationship between disintegration and dissolution [Internet]. 2009 [cited 2014 Dec 18]. Available from: https://www.aaps.org/uploadedFiles/Content/Sections_and_Groups/Focus_Groups/KramerSA2.pdf
20. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton ILO, editors. *Goodman & Gilman: manual farmakologi dan terapi*. Jakarta: EGC; 2010.
21. Jones D. *Fasttrack pharmaceuticals: Dosage form and design*. London: Pharmaceutical Press; 2008.
22. Augsburger L, Hoag S, editors. *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets Volume 1* [Internet]. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. Available from: <http://www.crcnetbase.com/isbn/9781420025989>
23. De Oliveira MA, Lacerda CD, Bonella AF. Developing methods to compare tablet formulations of atorvastatin. *Brazilian J Pharm Sci* [Internet]. 2012;48(4):801–10. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v48n4/v48n4a24.pdf>
24. Hasson K. Enhancement of atorvastatin tablet dissolution using acid medium introduction. *Iraqi J Pharm Sci*. 2010;19(1):82–5.
25. Akinleye MO, Idris O, Nwachukwu PN, Oyetunde OO. Quality of brands of atorvastatin calcium tablets marketed in Lagos, Nigeria. *Int J Pharm Pharmacol*. 2012;1(1):1–7.