

ANALISIS KESESUAIAN FORMULASI OBAT *ME TOO* DENGAN INFORMASI PATEN DAN METODE ANALISISNYA (STUDI KASUS: TABLET AMLODIPINE – PT INDOFARMA (PERSERO) Tbk)

CORRESPONDENCE ANALYSIS BETWEEN *ME TOO* DRUGS FORMULATION WITH PATENT INFORMATION AND THE ANALYTICAL METHOD (CASE STUDY: AMLODIPINE TABLETS – PT INDOFARMA (PERSERO) Tbk)

Fetriyani Andaritaji¹, Gede Bayu Suparta², Marchaban³

¹Magister Manajemen Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Salah satu obat *blockbuster* yang telah *off patent* dan menarik minat industri farmasi domestik untuk memproduksi versi *me too*-nya adalah obat anti hipertensi Norvask® yang zat aktifnya merupakan bentuk garam amlodipine besylate. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kesesuaian antara formulasi pada obat *me too* dengan informasi patennya (studi kasus: tablet amlodipine - PT Indofarma (Persero) Tbk) sehingga hasilnya diharapkan dapat membantu merubah pandangan masyarakat yang sering meragukan kualitas obat *me too* dibandingkan versi inovatornya yaitu obat paten. Metode analisis data dilakukan secara deskriptif. Data mengenai formulasi obat *me too* dengan kandungan amlodipine yang didapatkan dari PT Indofarma (Persero) Tbk diverifikasi dengan data yang didapatkan dari hasil pengujian kadar zat aktif tablet amlodipine yang beredar di pasaran. Hasil yang didapatkan kemudian dibandingkan dengan mengacu pada informasi paten yang didapatkan dari situs *United States Patent and Trademark Office* (USPTO). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat kesesuaian antara formulasi obat *me too* dengan informasi patennya (Studi kasus: Tablet Amlodipine – PT Indofarma (Persero) Tbk terkait komposisi, zat aktif, kadar zat aktif, bentuk sediaan dan proses produksi. Profil disolusi yang dimiliki oleh tablet amlodipine versi *me too* dari PT Indofarma (Persero) tetap bersifat ekivalen terhadap produk inovatornya (Norvask®) meskipun ada modifikasi dengan menambahkan eksipien X. Tablet amlodipine yang diproduksi oleh PT Indofarma (Persero) Tbk merupakan *me too* 100%.

Kata kunci: *informasi paten, obat me too, kesesuaian formulasi, amlodipine*

ABSTRACT

One of the blockbuster drugs that have been off-patent and attract domestic pharmaceutical industry to produce a *me too* is Norvask® anti-hypertensive drugs which the active ingredient is the salt form of amlodipine besylate. The aim of this study was to verify the conformity between *me too* drugs formulation and patent information (case study: amlodipine tablets – PT Indofarma (Persero) Tbk) so that the results are expected to change the views of people who often doubt about *me too* drugs quality are smaller than patent drugs. The analysis method used in this study is performed by descriptively. Information about amlodipine formulation obtained from PT Indofarma (Persero) Tbk was verified with the active substance test results obtained from amlodipine drugs on the market. After that, the total results can be compared with the proprietary patent information obtained from United States Patent and Trademark Office (USPTO) website. The result showed that there is a compatibility between formulation of the *me too* drugs and patent information (Case Study: Amlodipine – PT Indofarma (Persero) Tbk in major issues such as composition, active ingredient, level of active ingredient, dosage form and production process. Profile dissolution which is owned by amlodipine tablet from PT Indofarma (Persero) Tbk remain equivalent to the innovator product (Norvask®) although there was a modification by adding an excipient X. Amlodipine tablet generic produced by PT Indofarma (Persero) Tbk is *me too* 100% (identical).

Keywords: *patent information, me too drug, formulation compatibility, amlodipine*

Korespondensi:

Marchaban

Magister Farmasi, Sekolah Pascasarjana, UGM

Email : marchaban@yahoo.com

PENDAHULUAN

Salah satu fungsi hak paten adalah memberikan akses kepada masyarakat terkait dengan teknologi terbaru untuk mendorong suatu inovasi. Akses tersebut didapatkan melalui informasi yang terkandung dalam suatu

dokumen paten. Informasi paten tersebut sebagian besar digunakan oleh negara yang sedang berkembang untuk memproduksi obat *branded generic* yang telah habis masa hak patennya (*off patent*) yang kemudian diproduksi dan dipasarkan dengan nama dagangnya atau disebut juga obat *me too*¹. Beberapa tahun terakhir ini banyak obat-obatan *blockbuster* yang telah memasuki masa *off patent* seperti Norvask®, Lipitor®, Claritin®, ataupun Zithromax®². Dengan berakhirnya masa paten obat-obatan *blockbuster* tersebut maka akan memberi kesempatan bagi industri di negara berkembang seperti Indonesia untuk memproduksi versi generik atau versi *me too*-nya.

Salah satu obat *blockbuster* yang telah berakhir masa patennya dan cukup menarik minat industri farmasi domestik untuk memproduksi versi *me too*-nya adalah Norvask® yang hak patennya dimiliki oleh industri farmasi raksasa dunia Pfizer. Sejak diluncurkan pertama kali di pasaran Amerika Serikat pada awal tahun 1980-an, amlodipine besylate (Norvask®) menjadi salah satu obat anti hipertensi yang paling banyak diresepkan di seluruh dunia³. Setelah Norvask® dinyatakan *off patent*, mulai bermunculan berbagai versi *me too* dari obat tersebut yang diproduksi oleh industri farmasi domestik seperti Cardivask® (Kalbe Farma), Tensivask® (Dexa Medica), Cardisan® (Sanbe), ataupun versi generik Amlodipine (Indofarma).

Meskipun demikian, sangat disayangkan bahwa banyaknya obat *me too* yang beredar di pasaran tidak diikuti dengan persepsi yang cukup baik dari masyarakat Indonesia terhadap kualitas obat *me too* terutama generik *me too*. Banyak masyarakat yang menganggap bahwa kualitas obat generik tidak sebanding dengan kualitas obat paten karena harganya yang sangat murah. Beberapa penelitian yang selama ini berusaha membuktikan mengenai kualitas obat *me too* seringkali hanya menyajikan data mengenai hasil uji disolusi obat tersebut dibandingkan versi inovatornya (obat paten). Salah satunya seperti yang diungkapkan oleh Yunarto⁴ mengenai hasil uji disolusi dari obat generik Isosorbid Dinitrat 5 mg dan

Omeprazol 20 mg yang tetap menunjukkan profil yang ekuivalen terhadap obat versi inovatornya (obat paten). Namun, pendekatan tersebut seringkali tidak mampu membangun persepsi masyarakat secara utuh mengenai kualitas obat *me too* yang sebanding dengan obat paten.

Berdasarkan fenomena yang telah diuraikan di atas maka penelitian ini berusaha untuk memverifikasi kesesuaian formulasi antara obat *me too* dengan versi inovatornya (Studi kasus: Tablet amlodipine – PT Indofarma (Persero) Tbk) dari awal proses formulasi obat tersebut yang melibatkan penelusuran informasi paten, peninjauan ke salah satu industri farmasi sebagai produsen versi *me too* tablet amlodipine untuk mendapatkan parameter kualitas dari obat *me too* yang diproduksinya, dan uji penetapan kadar senyawa aktif dari tablet amlodipine yang telah diproduksi dan beredar di pasaran.

Selama ini sangat jarang penelitian yang memaparkan kualitas obat *me too* dengan menggunakan penelusuran informasi paten dari obat versi inovatornya. Padahal di dalam informasi paten tersebut tercantum parameter-parameter penting mengenai zat aktif, kadar zat aktif ataupun formulasi yang lengkap dari suatu obat paten (versi inovator) yang dijadikan pedoman dalam proses produksi obat versi *me too*. Diharapkan dengan adanya proses verifikasi secara bertingkat yang menggunakan informasi paten seperti yang dilakukan pada penelitian ini akan dapat membangun pemahaman masyarakat secara lebih lengkap mengenai kualitas obat *me too* terutama *me too* generik yang tidak perlu diragukan lagi karena diformulasi dari versi inovatornya (obat paten).

METODE

Penelitian ini termasuk dalam penelitian semi eksperimental yang bersifat deskriptif dengan observasi tentang kesesuaian antara formulasi obat *me too* dengan informasi paten dan metode analisisnya (Studi kasus: Tablet Amlodipine - PT Indofarma (Persero) Tbk). Penelitian ini melakukan pendekatan secara kualitatif dan kuantitatif melalui studi

kasus. Responden dalam penelitian ini adalah PT Indofarma (Persero) Tbk sebagai produsen obat generik tablet amlodipine dengan divisi yang dituju untuk mendapatkan informasi mengenai kesesuaian antara formulasi obat *me too* dengan informasi patennya adalah Divisi *Product Development* (selanjutnya disingkat Prodev) dan Divisi Penelitian dan Pengembangan (selanjutnya disingkat Litbang).

Penentuan responden penelitian sebagai sumber data dalam proses *interview* disesuaikan dengan fokus dan tujuan penelitian. Informasi dalam penelitian ini diperoleh dengan cara *snowball sampling* dengan mencari informan kunci. Selain dengan teknik *snowball sampling*, informasi dalam penelitian ini juga diperoleh dengan *purposive sampling*, dimana informan dipilih dengan tujuan dan pertimbangan tertentu.

Data mengenai komposisi ataupun kadar obat *me too* (generik) amlodipine yang didapatkan dari PT Indofarma (Persero) Tbk diverifikasi dengan data yang didapatkan dari hasil pengujian laboratorium (cek kadar senyawa aktif) pada tablet amlodipine yang diproduksi oleh industri tersebut. Laboratorium yang dijadikan rujukan dalam pengujian kadar sampel obat tersebut adalah Laboratorium Sucofindo Cibitung. Sampel obat amlodipine diambil dari 3 kota yang berbeda (3 *batch* yang berbeda). Hasil yang didapatkan kemudian dibandingkan dengan mengacu pada formulasi informasi paten terkait amlodipine besylate (Norvask®) yang didapatkan dari situs USPTO.

Jika formulasi pada obat *me too* tersebut benar-benar identik dengan bagian klaim dari informasi patennya maka obat *me too* yang diproduksi dikategorikan dalam *me too* 100%. Namun, jika terdapat satu atau lebih formulasi pada obat *me too* yang tidak sesuai dengan bagian klaim dari informasi paten yang dijadikan rujukan maka industri farmasi tersebut telah melakukan modifikasi pada obat yang diproduksinya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kesesuaian Produk Tablet Amlodipine dari PT Indofarma (Persero) Tbk dengan Klaim yang Tercantum pada Informasi paten

Informasi paten yang dijadikan acuan dalam penelitian ini adalah informasi paten terkait produk originator dari amlodipine yaitu Norvask® yang terdaftar di USPTO dengan nomor 4.879.303 dan dinyatakan *off patent* pada tahun 2007. Salah satu acuan yang digunakan oleh industri farmasi untuk memproduksi versi *me too* dari suatu produk originatornya adalah dengan mengadopsi parameter-parameter yang dijadikan klaim dari suatu informasi paten. Dari hasil *interview* diperoleh adanya kesesuaian antara bagian klaim pada informasi paten dengan versi *me too* dari tablet amlodipine yang diproduksinya. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ningrum⁵ bahwa obat yang beredar di pasaran biasanya akan merujuk pada satu paten tertentu baik dalam hal zat aktif yang digunakan, kandungan zat aktif, ataupun bentuk sediaan.

Berdasarkan hasil *interview* dengan formulator di Divisi Litbang PT Indofarma (Persero) Tbk yang diperkuat dengan hasil uji dari Laboratorium Sucofindo Cibitung diketahui bahwa zat aktif yang digunakan oleh PT Indofarma dalam memformulasi sediaan tablet amlodipine generik sesuai dengan jenis zat aktif yang tercantum dalam informasi paten dari versi originatornya seperti ditunjukkan dalam tabel I di atas. Penemuan mengenai bentuk garam besylate terungkap pada US Patent No. 4,879,303 yang secara lebih spesifik menjelaskan tentang kelebihan yang dimiliki oleh amlodipine besylate seperti sifat stabilitasnya yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk garam lainnya dari amlodipine⁶. Hal tersebut juga sesuai dengan hasil uji praformulasi yang dilakukan oleh Divisi Litbang dari PT Indofarma yang menyatakan bahwa jenis garam yang paling stabil dari amlodipine adalah garam besylate.

Berdasarkan hasil *interview* dengan formulator di Divisi Litbang PT Indofarma (Persero) Tbk diketahui bahwa jenis eksipien yang digunakan oleh PT Indofarma mengikuti

Tabel I. Tabulasi Silang Kesesuaian Klaim US Patent No. 4.879.303 dengan Versi *Me too* Tablet Amlodipine (Indofarma)

Klaim pada US Patent No. 4,879,303		Tablet Amlodipine (PT Indofarma (Persero)Tbk)	Sumber Data Kesesuaian Formulasi Obat <i>Me Too</i> Tablet Amlodipine - PT Indofarma (Persero) Tbk
Zat aktif	Amlodipine (garam besylate)	√	Uji Laboratorium Sucofindo Cibitung dan <i>interview</i>
	Mikrokristalin selulosa	√	<i>Interview</i>
	Dibasic kalsium fosfat	√	<i>Interview</i>
Eksipien	anhidrat		
	Sodium starch glikolat	√	<i>Interview</i>
	Magnesium stearat	√	<i>Interview</i>
	-	Eksipien tambahan X	<i>Interview</i>

Eksipien X berbeda dengan jenis eksipien yang tercantum dalam informasi paten rujukan

Tabel II. Hasil Penetapan Kadar Tablet Amlodipine Produksi PT Indofarma (Persero) Tbk

Sampel	Kode Sampel	Asal Sampel	No. Batch	Hasil uji kadar (mg)	% Kadar Zat Aktif	Keterangan
Tablet Amlodipin 5 mg	A1	Jakarta	1605022	4,92	98,4	Memenuhi syarat
	B1	Yogyakarta	160624	4,89	97,8	Memenuhi syarat
	C1	Sukoharjo	160623	4,87	97,4	Memenuhi syarat
Tablet Amlodipine 10 mg	A2	Jakarta	1605025	9,93	99,3	Memenuhi syarat
	B2	Yogyakarta	1608034	9,77	97,7	Memenuhi syarat
	C2	Sukoharjo	1605024	9,88	98,8	Memenuhi syarat

Kriteria memenuhi syarat: Persen (%) kadar zat aktif berada dalam rentang yang dipersyaratkan (90-110% dari kadar yang tercantum dalam label kemasan obat)

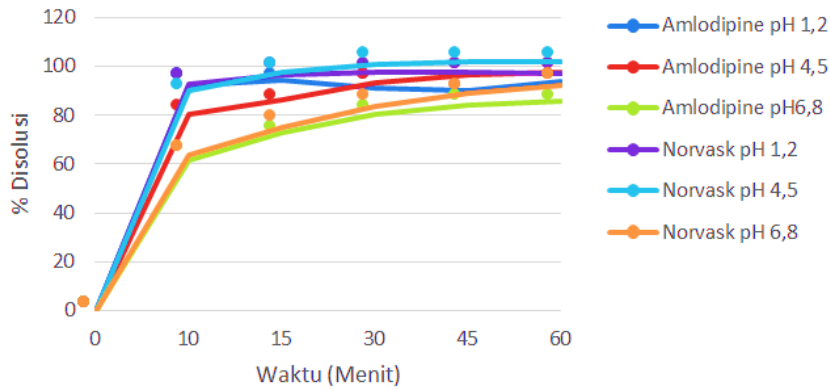
kesesuaian dengan eksipien dari versi originator amlodipine (US Patent 4.879.303). Menurut tabel I seperti yang ditunjukkan di atas, terdapat modifikasi dengan menambahkan eksipien X. Dari hasil *interview* diketahui bahwa penambahan eksipien X dilakukan dengan tujuan untuk meningkatkan kompresibilitas tablet dan mengurangi penggunaan bahan lainnya agar harganya tetap kompetitif. Eksipien X tersebut berfungsi sebagai bahan pengisi seperti halnya mikrokristalin selulosa.

Sementara itu, bentuk sediaan amlodipine versi *me too* dari PT Indofarma juga mengikuti kesesuaian dengan bentuk sediaan dari versi inovatornya seperti yang tercantum dalam klaim informasi paten (US Patent 4,879,303) yaitu dalam bentuk tablet. Bioavailabilitas

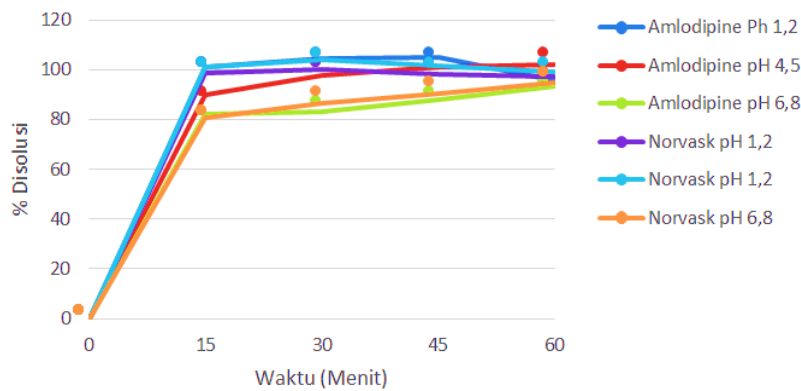
senyawa amlodipine yang tinggi juga dapat menjadi salah satu pertimbangan mengenai pemilihan bentuk sediaan tablet karena kelarutan dan permeabilitasnya yang tinggi menembus membran biologis (BCS kelas I) sehingga sangat sesuai jika diformulasikan dalam bentuk sediaan padat oral.

Kesesuaian Kadar Tablet Amlodipine dari PT Indofarma (Persero) Tbk dengan Deskripsi yang Tercantum pada Informasi Paten

Tablet Amlodipine versi *me too* generik dari PT Indofarma (Persero) Tbk yang beredar di pasaran tersedia dalam 2 kadar yang berbeda yaitu tablet amlodipine 5mg (mengandung amlodipine besylate 6,39mg) dan tablet amlodipine 10mg (mengandung amlodipine besylate 13,9mg).



Gambar 1. Profil Disolusi Tablet Amlodipine 5 mg (Indofarma) vs Tablet Norvask 5 mg pada pH 1.2, pH 4.5, dan pH 6.



Gambar 2. Profil Disolusi Tablet Amlodipine 10 mg (Indofarma) vs Tablet Norvask 10 mg pada pH 1.2, pH 4.5, dan pH 6.8

Kisaran kadar amlodipine besylate yang dipilih oleh PT Indofarma untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan tablet amlodipine juga sesuai dengan kadar yang disarankan dalam deskripsi informasi paten (US Patent 4.879.303). Di dalam deskripsi informasi paten tersebut disarankan berbagai kadar amlodipine besylate sebesar 1,736 mg, 3,472 mg, 6,944 mg, dan 13,889 mg ⁶. Meskipun demikian, mayoritas kadar amlodipine besylate yang dipilih untuk diformulasikan dalam tablet amlodipine yang beredar di pasaran oleh berbagai industri farmasi adalah pada kadar 6,944 mg (setara dengan amlodipine 5 mg) dan 13,889 mg (setara dengan amlodipine 10 mg).

Pemilihan mayoritas kadar tersebut juga diperkuat oleh beberapa penelitian terdahulu yang mengungkapkan mengenai kadar dari tablet amlodipine yang efektif sebagai anti

hipertensi. Menurut McGibney dan Tyler ⁷, kadar amlodipine yang paling rendah sebesar 1,25 mg tidak memberikan efek yang signifikan dalam menurunkan tekanan darah selama 4 minggu sedangkan kadar yang dirasakan efektif pada pasien hipertensi ringan hingga berat adalah pada kisaran 2,5 mg-10 mg yang diberikan satu kali sehari. Hasil penelitian tersebut semakin dipertegas oleh Julius ⁸ yang menyatakan bahwa kadar amlodipine yang efektif secara klinik adalah pada rentang 5-10 mg.

Dalam penelitian ini juga dilakukan uji penetapan kadar senyawa aktif amlodipine pada beberapa *batch* obat tablet amlodipine PT Indofarma yang beredar di pasaran dan bekerja sama dengan Laboratorium Sucofindo Cibitung. Metode penetapan kadar yang digunakan oleh Laboratorium Sucofindo Cibitung dalam

menganalisis sampel tablet amlodipine menggunakan instrumen *High Pressure Liquid Chromatography* (HPLC) sesuai dengan ketentuan dan prosedur yang tercantum pada kompendia *The United States Pharmacopeia* (USP).

Jika dilihat pada tabel II, kadar zat aktif dari tablet Amlodipine 5 mg dan 10 mg produksi PT Indofarma yang beredar di pasaran tetap memenuhi rentang kadar yang dipersyaratkan dalam USP (90-110% dari kadar yang tercantum dalam label kemasan obat). Hasil tersebut menunjukkan bahwa tablet amlodipine yang diproduksi oleh PT Indofarma memiliki kesesuaian kadar zat aktif seperti yang tertera dalam kemasannya.

Kesesuaian Proses Produksi Tablet Amlodipine dari PT Indofarma (Persero) Tbk dengan Deskripsi yang Tercantum pada Informasi Paten

Tablet amlodipine dari PT Indofarma memiliki kesesuaian proses produksi dengan deskripsi yang tercantum pada informasi paten yaitu dengan metode cetak langsung (*direct compression*).

Hasil Uji Disolusi Terbanding (UDT) Tablet Amlodipine 5 mg dan 10 mg

Menurut ketentuan mengenai *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), amlodipine diklasifikasikan ke dalam BCS kelas I (senyawa dengan kelarutan dan permeabilitas yang tinggi)^{9,10}. Penilaian bioekivalensi pada senyawa yang termasuk dalam BCS kelas I dapat melalui uji disolusi secara *in vitro*. Hal ini sesuai dengan peraturan Kepala Badan POM RI No. HK.00.05.3.1818 Tahun 2005 tentang Uji Bioekivalensi¹¹.

Berdasarkan hasil analisis mengenai kesesuaian antara formulasi obat *me too* dengan informasi patennya (Studi kasus: Tablet Amlodipine - PT Indofarma (Persero) Tbk) diketahui bahwa tablet amlodipine dari PT Indofarma mengadopsi secara penuh jenis zat aktif, komposisi, kadar zat aktif, bentuk sediaan dan proses produksi seperti yang tercantum dalam informasi paten. Meskipun ada sedikit tambahan dalam eksipien (eksipien X) yang digunakan dalam proses formulasi tablet

amlodipine versi *me too* (generik), hal tersebut tidak mengubah performa sediaan akhir jika dibandingkan dengan produk inovatornya. Modifikasi dalam penambahan jenis eksipien bukan merupakan suatu inovasi baru karena tidak ada penambahan fungsi baru secara signifikan dari penggunaan eksipien tersebut karena eksipien X hanya digunakan sebagai tambahan bahan pengisi untuk kemudian dikombinasikan dengan bahan pengisi lainnya yang sudah ada yaitu mikrokristalin selulosa. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang diungkapkan oleh Chaundhuri¹², bahwa obat *me too* generik bukanlah sesuatu yang bersifat "*new to the world*" atau produk yang benar-benar inovatif melainkan suatu bentuk pengembangan obat dengan proses yang unik dengan biaya yang efektif namun tetap memenuhi efikasi seperti inovatornya¹².

KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas, dapat disimpulkan bahwa terdapat kesesuaian antara formulasi pada obat *me too* dengan informasi patennya (studi kasus: tablet amlodipine – PT Indofarma (Persero) Tbk) terkait komposisi, zat aktif, kadar zat aktif, bentuk sediaan dan proses produksi. Profil disolusi tablet amlodipine versi *me too* generik dari PT Indofarma (Persero) Tbk tetap bersifat ekivalen dengan produk inovatornya, meskipun ada modifikasi dengan penambahan eksipien X. Tablet amlodipine dari PT Indofarma (Persero) Tbk merupakan *me too* 100% karena bagian klaim dalam informasi paten yang diadopsi secara penuh dan didukung oleh kesesuaian antara hasil pengujian kadar zat aktif tablet amlodipine yang beredar di pasaran dibandingkan dengan kadar yang tertera pada label kemasan obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sampurno. *Manajemen Pemasaran*. Yogyakarta: Gadjah Mada Press; 2009.
2. Gupta H, Kumar S, Roy SK, Gaud R. Patent Protection Strategies. *J Pharm Bioallied Sci*. 2010;2(1):2-7.
3. Mohamad N, Aziz MRA, Abu Bakar NH, et al. The Efficacy Of Amlodipine In

- Lowering Blood Pressure: Generic Versus Original; A Randomized Controlled Clinical Trial. *Adv Pharmacol Toxicol*. 2012;13(1):23-22.
4. Yunarto N. Revitalisasi Obat Generik: Hasil Uji Disolusi Obat Generik Tidak Kalah Dengan Obat Bermerek. *Media Litbang Kesehatan*. 2010;XX(4).
 5. Ningrum A. 'Keterkaitan Paten dengan Berbagai Merek Obat Sakit Kepala yang Beredar di Pasaran'. *Tesis, M.Sc.* Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada;2013.
 6. Davison E, Wells J.I. 'Pharmaceutically Acceptable Salts', [patent] 4,879,303;1989.
 7. McGibney F, Tyler HM. Amlodipine: A Double-Blind Evaluation of the Dose-Response Relationship in Mild to Moderate Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12.
 8. Julius S. Amlodipine in Hypertension: An Overview of the Clinical Dossier. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1988;12.
 9. Kaynak MS, Bogacz A, Stelmasinski M. Bioavailability File: Amlodipine/Biyoyararlanim Dosyasi: Amlodipin. *FABAD J Pharm Sci Ankara*. 2011;36(4):207-222.
 10. Pant T, Mishra K, Subedi R. In Vitro Studies of Amlodipine Besylate Tablet and Comparison With Foreign Brand Leader in Nepal. *Int J Pharm Sci Res*. 2013;4(10):3958-3964.
 11. Tiwari BD, Shikare ON, Sontakke AM. Bioequivalence Study: Overview. *J Pharm Sci Innov*. 2014;3(5):421-424.
 12. Chaudhuri A. Simultaneous Improvement in Development Time, Cost and Quality: A Practical Framework For Generic Pharmaceuticals Industry. *R & D Management*. 2013;43(3):227.