

PENENTUAN EKIVALENSI ANTAR TABLET SALBUTAMOL NAMA GENERIK DENGAN MEREK DAGANG

Nur Illiyyin Akib, Rifa'atul Mahmudah, Wa Ode Sitti Zubaydah

Faculty of Pharmacy, Universitas Halu Oleo
Kampus Bumi Tridharma Anduonohu Kendari

Email : nurilliyyin@gmail.com

ABSTRAK

Telah dilakukan penentuan ekivalensi antar tablet salbutamol generik terhadap merek dagang dengan metode disolusi. Informasi mengenai kualitas obat generik diharapkan mampu meningkatkan penggunaan obat generik di kalangan praktisi kesehatan maupun masyarakat. Uji disolusi dilakukan secara *in vitro* yang memiliki hubungan kolerasi dengan uji bioavailabilitas obat *in vivo*, dengan sampel berupa tablet salbutamol 4 mg generik (G) dan merek dagang (A) dan (B). Uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dan penetapan kadar zat terlarut dilakukan dengan spektrofotometri ultra violet pada panjang gelombang 276 nm. Hasil uji disolusi berupa profil disolusi dan kadar zat terlarut pada waktu 30 menit dibandingkan dengan persyaratan USP XXXII. Pengujian bioavailabilitas relatif tablet generik terhadap merek A sebesar 101,580 dan tablet generik terhadap merek B sebesar 105,275. Berdasarkan statistik maka tidak ada perbedaan yang bermakna atau ekivalen secara farmasetik. Tablet generik ekivalen secara *in vitro* terhadap tablet merek A dan B dengan nilai faktor kemiripan sebesar 84,120 dan 74,271.

Kata kunci: Ekivalensi, Disolusi, Salbutamol, Generik, Merek dagang

PENDAHULUAN

Obat merupakan unsur penting dalam upaya penyelenggaraan kesehatan. Umumnya obat yang beredar di pasaran terbagi menjadi dua yaitu obat inovator (paten) dan obat generik. Obat generik terdiri atas yakni obat generik yang dijual memakai nama generik dan obat dengan merek dagang yang dijual dengan nama sesuai keinginan produsennya.

Obat generik diluncurkan pada tahun 1991 dengan tujuan memberikan alternatif obat bagi masyarakat dengan kualitas terjamin, harga terjangkau serta ketersediaan yang cukup. Namun masyarakat cenderung enggan menggunakan obat generik karena adanya pandangan bahwa obat generik

adalah obat yang murah, tidak berkualitas, tidak ampuh, dan sering dianggap sebagai obat kelas dua. Hal tersebut juga didukung dengan kurangnya kepercayaan dokter dan apoteker terhadap obat generik karena dinilai kurang efektif dibanding obat eks paten maupun obat dengan merek dagang lainnya. (Harahap, 2010)

Pemerintah melalui Rencana Strategis Kementerian Kesehatan Republik Indonesia memantau pemanfaatan obat generik melalui indikator persentase penggunaan obat generik di fasilitas pelayanan kesehatan dan menargetkan rata-rata penggunaan obat generik sebesar 75% pada tahun 2012. Hasilnya, terutama di provinsi

Sulawesi Tenggara penggunaan obat generik untuk puskesmas telah memenuhi syarat (93,1%) sedangkan di rumah sakit masih di bawah standar (61,0%) (Anonim, 2013). Hal ini menunjukkan dokter dan apoteker di rumah sakit masih belum mempercayai penggunaan obat generik sepenuhnya.

Salah satu obat yang banyak beredar baik dengan nama generik maupun merek dagang adalah salbutamol. Salbutamol merupakan obat simpatomimetika yang digunakan sebagai bronkodilator pada kasus asma dan bronkhitis kronis (Moffat, dkk., 2011). Asma termasuk dalam sepuluh besar penyebab kematian di Indonesia dengan prevalensi penyakit yang terus meningkat drastis dalam tiga puluh tahun terakhir terutama di negara-negara berkembang (Ditjen Binfar dan Alkes, 2007).

Kondisi ekonomi pada masa krisis menjadikan harga obat sangat mahal sehingga informasi mutu obat generik diharapkan akan meningkatkan penggunaan obat generik oleh praktisi kesehatan dan masyarakat. Guna meyakinkan bahwa mutu produk generik tidak lebih rendah mutu padanannya dengan merek dagang, diperlukan pengujian ekivalensi terhadap keduanya (Raini, dkk., 2010).

Salbutamol merupakan obat kelas I dalam sistem *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) yang memiliki tingkat absorpsi dan disolusi yang cukup

tinggi. Pengujian bioekivalensi salbutamol dapat dilakukan secara *in vitro* yang memiliki kolerasi dengan uji *in vivo* (IVIVC) level A. Pengujian *in vitro* dilakukan dengan metode disolusi dan faktor kemiripan (*Similarity factor/f2*) (Nainar, dkk., 2012).

Salbutamol tersedia dalam bentuk tablet yang merupakan sediaan padat yang diformulasi dengan bahan tambahan berupa pengisi, pengikat, penghancur, pelincir, pengawet, dan pewarna. Bahan tambahan tersebut akan mempengaruhi sifat fisik tablet yang dihasilkan. Sehingga perbedaan konsentrasi bahan tambahan yang digunakan oleh berbagai pabrikan akan memberikan perbedaan bioavailabilitas tablet.

Uji disolusi sendiri merupakan suatu metode fisika-kimia yang digunakan dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat berdasarkan pengukuran parameter kecepatan pelepasan dan melarut zat berkhasiat dari sediaannya yang menentukan bioavailabilitas obat. Bioekivalensi diterapkan untuk sediaan padat untuk membandingkan bioavailabilitas obat produk dengan nama generik dan merek dagang yang berbeda (Ansel, 1989).

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif yaitu suatu jenis penelitian yang datanya diperoleh dari

penelitian laboratorium dan didukung oleh studi pustaka.

Alat-alat yang digunakan meliputi alat uji disolusi (Erweka[®] DT820), *filler* (D&N[®]), alat-alat gelas (Pyrex[®]), dan spektrofotometer UV (Jenway[®] 6800). Bahan-bahan yang digunakan meliputi air suling, asam hidroklorida (Merck), salbutamol baku pembanding (Neuland Pharm. Limited, 99%), tablet salbutamol merek A dan B, serta tablet salbutamol generik.

Pengujian disolusi tablet salbutamol

Pengujian disolusi tablet salbutamol berdasarkan USP XXXII dan FI IV dengan metode dayung dan medium disolusi HCl 0,1 N sebanyak 500 mL. Sebanyak 3 tablet dimasukkan ke dalam alat disolusi dan diputar pada kecepatan 50 rpm, suhu 37° C ± 0,5° C selama 30 menit. Sampel diambil sebanyak 10 mL pada menit ke-0, 5, 10, 15, 20, 25 dan 30, volume yang diambil digantikan dengan sejumlah volume yang sama dari media disolusi. (Dirjen POM, 1995; FDA, 2008)

Penentuan konsentrasi zat terlarut

secara spektrofometri UV

Larutan hasil uji disolusi dimasukkan ke dalam kuvet dan diukur absorbansinya pada λ_{maks} salbutamol dengan blanko HCl 0,1 N. Pengolahan data uji disolusi berupa nilai absorbansi dari masing-masing larutan uji dimasukkan dalam persamaan 1 untuk dihitung kadarnya.

$$y = ax + b \quad (1)$$

Ket:

y = Nilai absorbansi

x = Kadar Salbutamol

Penentuan nilai bioavailabilitas relatif

Penentuan nilai bioavailabilitas relatif dilakukan dengan memasukkan nilai AUC dan dosis masing-masing sampel ke dalam persamaan 2.

$$BA_{\text{Relatif}} = \frac{AUC_A}{AUC_B} \times \frac{Dosis_B}{Dosis_A} \quad (2)$$

Ket:

AUC_A = Nilai area di bawah kurva produk uji

AUC_B = Nilai area di bawah kurva produk pembanding

Analisis data hasil uji disolusi

Analisis data uji disolusi dilakukan dengan melihat jumlah zat aktif serta waktu yang dibutuhkan untuk melarut. USP XXXII menyatakan disolusi tablet salbutamol dikatakan memenuhi persyaratan jika tidak kurang dari 80% (Q) dari konsentrasi yang tertera di etiket telah larut dalam waktu 30 menit (Fudholi, 2012). Sedangkan untuk faktor kemiripan, nilai f2 sebesar 50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi kedua kurva, yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji disolusi merupakan tahapan yang penting dalam menetapkan sifat disolusi suatu obat yang berada pada sediaan padat. Uji disolusi dapat digunakan untuk menentukan kesesuaian persyaratan disolusi suatu obat dalam

setiap monografi serta dalam penentuan bioekivalen suatu obat (disolusi terbanding). Penelitian ini menggunakan alat tipe 2 atau metode dayung (*paddle*), karena produk uji yang digunakan adalah tablet konvensional, bukan tablet salut. Medium yang digunakan adalah HCl 0,1 N dengan sampel berupa tablet salbutamol 4 mg nama generik dan merek dagang.

Uji disolusi dilakukan dengan pengaturan temperatur $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan putar pengaduk 50 rpm yang dipertahankan selalu pada kondisi konstan. Hal ini dimaksudkan bila terjadi kenaikan suhu selain dapat meningkatkan gradien konsentrasi (C_s) juga meningkatkan energi kinetika molekul obat yang besar kaitannya dengan tetapan difusi (D), sehingga berpengaruh pada peningkatan kecepatan pelarutan obat. Selain itu, intensitas pengadukan harus dijaga supaya tetap, karena perubahan kecepatan pengadukan akan berpengaruh pada nilai h yaitu tebalnya lapisan difusi atau *stagnant layer* juga akan mempengaruhi penyebaran partikel. Pengadukan yang semakin cepat akan mempertipis *stagnant layers* yang terbentuk serta akan memperluas permukaan partikel yang kontak dengan pelarut sehingga berdampak pada peningkatan kecepatan pelarutan obat. Saat pengambilan sampel cairan medium diganti dengan medium yang baru pada suhu dan volume yang sama. Hal ini

dimaksudkan agar pengujian disolusi berada di bawah kondisi *sink* atau kondisi pengujian tanpa adanya pengaruh gradien konsentrasi.

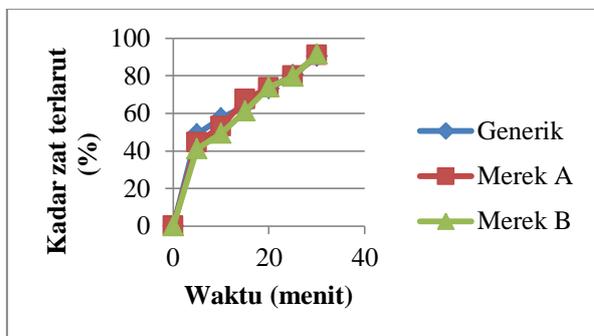
Waktu yang diperlukan untuk menyatakan hasil uji kecepatan pelarutan adalah 30 menit, karena diperkirakan zat aktif dalam tablet sudah larut tidak kurang dari 80% (Q) sesuai dengan persyaratan disolusi tablet salbutamol pada USP XXXII. Pengambilan sampel dilakukan pada menit ke-0, 5, 10, 15, 20, 25 dan 30 untuk melihat profil disolusi dari masing-masing sampel. Profil uji disolusi tablet salbutamol 4 mg nama generik dan merek dagang disajikan dalam

Tabel 1. Profil Disolusi Tablet Salbutamol

No	Menit ke-	Kadar rata-rata zat terlarut (%)		
		Generik	Merek A	Merek B
1	0	0	0	0
2	5	48,908	44,444	40,972
3	10	57,327	52,773	49,232
4	15	63,91	67,204	61,11
5	20	73,083	73,47	73,708
6	25	80,43	79,835	79,587
7	30	90,376	90,763	91,507

Kadar zat aktif terlarut dalam tablet merek A pada menit ke-5 sebesar 44,44% kemudian meningkat pada menit ke-10, hingga mencapai 90,76% pada menit ke-30. Kadar zat aktif terlarut pada tablet merek B pada menit ke-5 sebesar 40,97% kemudian meningkat pada menit ke-10, hingga mencapai 91,50% pada menit ke-30. Zat aktif terlarut dalam tablet generik pada menit ke-5 48,90% dan 57,32% pada

menit ke-10, lebih besar dibandingkan dengan dua obat sebelumnya, Setelahnya kadar zat aktif terlarut dalam tablet nama generik mulai setara dengan tablet merek A dan B di menit ke-20.



Gambar 1. Profil Disolusi Tablet Salbutamol

Profil uji disolusi ini menunjukkan bahwa pelepasan zat berkhasiat obat pada tablet nama generik pada awal pelarutan (menit ke-5 dan 10) lebih cepat sehingga dapat bekerja lebih cepat. Namun demikian profil ketiga tablet salbutamol telah memenuhi syarat USP XXXII karena pada waktu 30 menit telah larut > 80%.

Tabel 2. Kadar Rata-rata Salbutamol Terlarut pada Waktu 30 Menit

No	Produk	Kadar		DE
		ppm	%	
1	Generik	7,230 ± 0,197	90,376	61.474
2	Merek A	7,211 ± 0,901	90,763	60.518
3	Merek B	7,320 ± 0,219	91,507	58.394

Perbedaan ketiga laju disolusi ini disebabkan oleh berbagai faktor seperti perbedaan bahan tambahan dalam formulasi, metode pembuatan, prosedur kontrol kualitas dalam proses pembuatan,

dan bahkan metode penanganan, pengemasan, dan penyimpanan¹¹. Bentuk, zat khasiat, dan formula obat tidak dapat diinformasikan oleh produsen, namun pada umumnya kandungan zat aktif obat generik sama dengan obat dengan merek dagang. Perbedaan antara keduanya bukan pada zat aktifnya, tetapi biasanya pada formula yang mencakup jenis dan konsentrasi bahan tambahan dan eksipien yang digunakan.

Salah satu eksipien yang dapat mempengaruhi laju disolusi secara nyata adalah bahan pengikat. Perbedaan jenis zat pengikat yang digunakan oleh ketiga produk uji menghasilkan profil disolusi yang berbeda pula. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Marlowe dan Sangraw (1967) yang membuktikan bahwa penggunaan zat pengikat PGA dan amilum pada tablet Na salisilat menghasilkan kinetika disolusi lebih baik bila dibanding dengan etil selulosa. Hal tersebut juga didukung dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Sugiyono (2011) di mana peningkatan konsentrasi zat pengikat yang digunakan pada tablet akan menghasilkan peningkatan kekerasan dan waktu hancur serta menurunkan kerapuhan tablet yang kemudian mempengaruhi laju disolusi (Gunawi, dkk., 2015)

Selain bahan pengikat, penambahan eksipien lain seperti surfaktan turut menghasilkan perbedaan laju disolusi. Gunawi dkk (2011) dalam

penelitiannya membuktikan bahwa penambahan surfaktan dapat meningkatkan laju disolusi tablet. Selain itu perbedaan konsentrasi juga turut berpengaruh dimana semakin tinggi konsentrasi surfaktan yang digunakan maka semakin tinggi pula laju disolusi tablet.

Kebanyakan literatur mengenai bahan-bahan tambahan dalam formulasi seperti *Handbook of Excipient* mencantumkan rentang konsentrasi untuk penggunaan setiap bahan, sehingga peluang suatu pabrik untuk menggunakan jenis eksipien yang sama dengan konsentrasi yang sama hampir nol.

Selain jenis dan konsentrasi eksipien dan zat tambahan yang digunakan, metode pembuatan tablet juga memberikan pengaruh dalam laju disolusi. Masih dalam penelitian Marlowe dan Sangraw, keduanya menyatakan bahwa penerapan metode kempa langsung dengan menggunakan laktosa menunjukkan kecepatan disolusi yang lebih besar bila dibandingkan dengan metode granulasi basah meskipun menggunakan bahan yang sama. Perubahan lama waktu pengadukan pada granulasi basah dapat menghasilkan granul besar, keras, dan padat sehingga pada proses pencetakan dihasilkan tablet dengan waktu hancur dan disolusi yang lama.

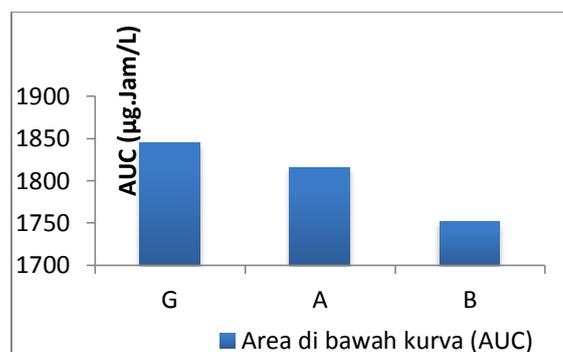
Daya kompresi juga turut mengambil peran, daya kompresi optimum

adalah daya kompresi yang dapat memecahkan kristal yang menambah besar luas permukaan zat aktif terdisolusi, jika daya kompresi bertambah maka pecahan kristal membentuk ikatan partikel yang kuat, menyebabkan waktu hancur makin lambat dan kecepatan disolusi semakin kecil.

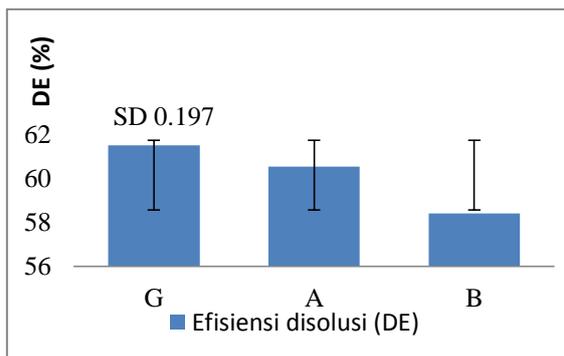
Efisiensi Disolusi (*Dissolution Efficiency/DE*)

Parameter lain yang digunakan untuk menyatakan uji disolusi adalah DE yang menggambarkan seluruh proses disolusi sampai pada waktu tertentu, sehingga menggambarkan semua titik pada kurva disolusi. Pengungkapan data dengan metode DE juga identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo*.

Perhitungan DE_{30} tiap-tiap produk dilakukan dengan menghitung AUC (luas area di bawah kurva) pada masing-masing produk selama 30 menit dibandingkan dengan luas daerah persegi panjang selama 30 menit, yaitu konsentrasi kadar zat terlarut seluruhnya pada keadaan tunak dikali dengan menit pengamatan.



Gambar 2. Profil AUC



Gambar 3. Profil Efisiensi Disolusi

AUC menggambarkan konsentrasi zat aktif terlarut pada waktu tertentu. Maka Gambar 2 menunjukkan kadar zat aktif terlarut total pada 30 menit terbesar terdapat pada tablet generik dengan nilai AUC sebesar 1.844,24 $\mu\text{g}\cdot\text{Jam}/\text{L}$. Nilai AUC ini kemudian digunakan untuk menghitung efisiensi disolusi 30 menit (DE_{30}) masing-masing tablet.

Nilai DE_{30} masing-masing tablet dapat dilihat pada Gambar 3 yang menunjukkan bahwa DE_{30} terbesar pada tablet generik sebesar 61,47% dengan standar deviasi yang relatif kecil dan DE_{30} terkecil pada sediaan tablet merek B sebesar 58,39% namun memiliki standar deviasi yang lebih besar dibandingkan dua produk lainnya. DE_{30} menggambarkan seberapa besar suatu obat dapat terdisolusi dalam waktu 30 menit. Maka diketahui bahwa tablet generik memiliki nilai DE_{30} yang lebih besar dibanding tablet merek A dan B, sehingga menunjukkan bahwa kualitas mutu tablet nama generik tidak lebih rendah dari obat dengan merek dagang.

Ekivalensi antar produk

Ekivalensi dapat didefinisikan tidak adanya perbedaan secara signifikan/bermakna pada laju pelarutan dan absorpsi zat aktif dari dua produk obat yang memiliki kesetaraan farmasetik. Kesetaraan farmasetik jika keduanya mengandung zat aktif yang sama dalam jumlah yang sama dan bentuk sediaan yang sama (Shargel, 1988). Ekivalensi merupakan suatu penentuan availabilitas relatif antara dua produk obat sehingga merupakan tampilan komparatif produk obat.

Penentuan availabilitas dapat menunjukkan kualitas produk obat. Ekivalensi merupakan tes komparatif yang formal antara produk generik dan produk bermerek dagang. Tes komparatif menggunakan kriteria khusus untuk menilai adanya perbedaan bermakna atau tidak. Bila ternyata tidak ada perbedaan bermakna, maka produk generik tersebut dinyatakan ekivalen dengan produk bermerek dagang.

Bioavailabilitas relatif sendiri merupakan ketersediaan dalam sistemik produk obat dibandingkan terhadap suatu obat lainnya dengan dosis yang sama. Nilai bioavailabilitas relatif didapatkan dengan membandingkan nilai AUC antar produk. Nilai bioavailabilitas relatif antar tablet dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Nilai Bioavailabilitas Relatif

Bioavailabilitas Relatif (%)	
G/A	G/B
101,58	105,275

Keterangan:

G/A : Bioavailabilitas relatif tablet generik terhadap tablet merek A

G/B : Bioavailabilitas relatif tablet generik terhadap tablet merek B

Tabel 3 menunjukkan nilai bioavailabilitas relatif tablet generik terhadap dua obat dengan merek dagang, jika nilai availabilitas relatif ± 100 secara statistik perbedaan bioavailabilitasnya tidak bermakna (Shargel, 1988). Bioavailabilitas menunjukkan prediksi efikasi klinik suatu obat. Dengan estimasi bioavailabilitas dapat memberikan gambaran ketepatan suatu obat dalam mencapai fungsi terapetiknya. Studi bioavailabilitas berguna dalam kaitan pengaruhnya terhadap farmakokinetika obat.

Salbutamol sulfat termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas 1 yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan permeabilitas dalam usus yang tinggi dan memiliki hubungan kolerasi *in vivo-in vitro* level A yang umumnya linier antara fraksi obat terlarut dan fraksi obat terabsorpsi.

Profil uji ekivalensi secara *in vitro* untuk obat-obat BCS kelas 1 seperti salbutamol sulfat dapat diwakilkan dengan metode profil disolusi dan metode faktor

kemiripan (f_2). Kolerasi level A menghasilkan kolerasi yang bagus antara pelepasan obat *in vitro* dan absorpsi obat *in vivo*, sehingga dapat dikatakan bahwa profil disolusi yang dihasilkan dapat dengan tepat menggambarkan proses absorpsi obat dalam tubuh, dan nilai faktor kemiripan memperlihatkan bahwa kedua obat yang diuji memiliki ekivalensi yang sama. Nilai faktor kemiripan tablet generik terhadap tablet merek dagang disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Faktor Kemiripan Masing-masing Produk

No	Faktor Kemiripan (f_2)			
	Produk	Nilai f_2	Syarat	Kategori
1	Generik – Merek A	84.120	>50	Mirip
2	Nama G – Merek B	74.271	>50	Mirip
3	Merek A – Merek B	94,004	>50	Mirip

Ketiga produk yang diuji memiliki nilai f_2 lebih besar dari 50 sehingga bisa dikatakan bahwa ketiga produk tersebut memiliki profil disolusi yang mirip. Profil disolusi ini berkolerasi dengan profil absorpsi obat dalam tubuh sehingga dengan nilai faktor kemiripan yang diperoleh diperkirakan tablet salbutamol sulfat generik memiliki profil absorpsi obat (bioavailabilitas) yang mirip dengan tablet bermerek dagang.

Keseluruhan analisis data yang dilakukan baik profil uji disolusi, availabilitas relatif, dan faktor kemiripan

menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antara tablet salbutamol sulfat generik dengan salbutamol sulfat bermerek dagang. Maka dapat dikatakan tablet tersebut ekuivalen sehingga dapat dipertukarkan secara terapeutik. Dengan adanya ekivalensi dari tablet salbutamol sulfat 4 mg generik dengan bermerek dagang diharapkan para dokter dan masyarakat tidak merasa ragu akan mutu dari tablet salbutamol sulfat generik. Tablet generik tersebut dapat menjadi pilihan dalam pemakaian dan penulisan resep sehingga dapat mendorong keberhasilan penggunaan tablet salbutamol sulfat nama generik di pelayanan kesehatan.

KESIMPULAN

1. Konsentrasi salbutamol sulfat terlarut tablet generik pada 30 menit sebesar 90,376%, merek A sebesar 90,763% dan merek B sebesar 91,507%. Ketiganya memenuhi persyaratan disolusi yakni lebih dari 80% zat aktif terlarut setelah 30 menit.
2. Pengujian bioavailabilitas relatif tablet salbutamol sulfat generik terhadap merek A sebesar 101,580 dan tablet generik terhadap merek B sebesar 105,275. Berdasarkan statistik maka tidak ada perbedaan yang bermakna atau ekuivalen secara farmasetik.
3. Tablet salbutamol sulfat generik ekuivalen secara *in vitro* terhadap tablet

merek A dan B dengan nilai faktor kemiripan sebesar 84,120 dan 74,271.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada PT. Dexa atas bantuan bahan baku pembandingan salbutamol sulfat dan Fakultas Farmasi UHO atas fasilitas laboratorium.

KEPUSTAKAAN

- Anonim. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013
- Ansel, C.H. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Jakarta: *UI Press*. 1989.
- Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995
- Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. *Pharmaceutical Care* untuk Penyakit Asma, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007
- Food and Drug Administration, *The United States of Pharmacopeia*. 32th Edition. USA: Convention Inc. 2008
- Fudholi A. Disolusi dan Pelepasan Obat in-Vitro. Yogyakarta: *Pustaka Pelajar*. 2012
- Harahap, Y. *Peran Bioanalisis dalam Penjaminan Kualitas Obat dan Peningkatan Kualitas Hidup Pasien*. Jakarta: UI Press. 2010
- Marlowe, E. Shangraw R.F. *Disolution of Sodium Salicylate from Tablet Matrix Prepared by Wet Granulation and Direct Compression*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 41 (1). 1967

- Moffat, C.A. Osselton M.D. Widdop B. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceutical, Body Fluids and Postmortem Material. USA: Pharmaceutical Press. 2011*
- Nainar, S. Kingston R. Santhosam A. Ravisekhar K. *Biopharmaceutical Classification System in in-Vitro/in-Vivo Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 11 (2). 2012*
- Raini, M. Daroham M. Pudji L. *Uji Disolusi dan Penetapan Kadar Tablet Loratadin Inovator dan Generik Bermerek Dagang, Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 20 (20). 2010*
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia Nomor HK 00.05.3.1818 Tentang Pedoman Uji Bioekivalensi. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005*
- Retnani, N.I.D. Pri I.U, DidikS. *Analisis Kuantitatif Tablet Levofloksasin Merek dan Generik dalam Plasma Manusia Secara in Vitro dengan Metode Spektrofotometri Ultraviolet-Visible, Journal Pharmacy. 07 (01). 2010*
- Shargel. L. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan. Surabaya: Airlangga University Press. 1988.*
- Sugiyono, Pengaruh Kadar Amilum Biji Durian (*Durio Zibethinus*) sebagai Bahan Pengikat terhadap Sifat Fisik dan Kimia Tablet Parasetamol. Di dalam Nugroho Widiasmadi, Priyono Kusumo, Eko Marsyahyo, dan Hermawan, editor. *Prosiding Seminar Nasional Sains dan Teknologi ke-2. Semarang. 2011*