



CD KUMPULAN MAKALAH
Simposium Nasional ke-3
Hasil Penelitian dan Pengembangan
Bidang Kesehatan

Jakarta, 30 Nopember - 1 Desember 2006



**Menuju Masyarakat yang Mandiri Untuk Hidup Sehat
Melalui Penelitian dan Pengembangan
Genetika, Nutrisi dan Penyakit**

UJI BIOEKIVALENSI *IN VITRO*
PRODUK OBAT BERMEREK DAN GENERIK BERLOGO
YANG MEGANDUNG FUROSEMID

Ni Luh Dewi Aryani, Christina Avanti, Siti Aisyah, Anis Thohiroh
Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

ABSTRAK

Dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat maka usaha yang dapat dilakukan antara lain adalah dengan menjamin mutu produk obat yang beredar. Salah satu usaha untuk menjamin mutu tersebut adalah dengan melakukan uji bioekivalensi produk obat, agar nantinya dapat digunakan dasar dalam melakukan substitusi generik secara rasional. Pada penelitian ini dilakukan uji bioekivalensi *in vitro* produk obat dengan nama dagang (bermerek) dan generik berlogo yang mengandung furosemid. Furosemid merupakan derivat sulfonamida yang tergolong diuretik kuat. Uji bioekivalensi *in vitro*, dengan cara uji disolusi terbanding, digunakan sebagai uji pendahuluan sebelum dilakukan uji bioekivalensi *in vivo*. Uji disolusi terbanding tersebut dilakukan pada produk obat dengan nama dagang (bermerek) dan generik berlogo, sebagai produk uji, dengan produk inovator sebagai produk pembandingnya. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat tipe 2 (metode dayung), dalam media 900 mL larutan dapar HCl pH 1,2 dan larutan dapar sitrat pH 4,5 pada suhu 37°C dengan kecepatan pengadukan 50 putaran per menit. Hasil yang didapat dari penelitian ini adalah adanya kemiripan profil disolusi antara produk A (bermerek) dan produk C (inovator) sedangkan profil disolusi produk B (generik berlogo) berbeda dengan produk C (inovator) dalam larutan dapar sitrat pH 4,5. Jumlah kumulatif furosemid yang terdisolusi dalam larutan dapar HCl pH 1,2 sampai dengan 60 menit kurang dari 85 %, sehingga uji disolusi terbanding dalam larutan tersebut kurang adekuat untuk menentukan kemiripan profil disolusi produk obat.

Kata kunci: Uji bioekivalensi, *in vitro*, produk bermerek, produk generik, furosemid

PENDAHULUAN

Produk obat yang beredar di Indonesia terdiri dari oleh produk obat paten, 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 dan dengan harga yang terjangkau (Permenkes RI, 1989).

Kepmenkes Nomor 069/Menkes/SK/II/2006 tentang Pencantuman Harga Eceran tertinggi (HET) dan Kepmenkes Nomor 068/Menkes/SK/II/2006 tentang Pencantuman Nama Generik pada Kemasan bertujuan untuk merasionalisasi harga obat dan memberikan informasi pada masyarakat (Suara Pembaharuan Daily^a, 2006; Suara Pembaharuan Daily^b, 2006). Informasi pada masyarakat dimaksudkan agar terjadi proses substitusi generik di mana pemilihan obat tidak sepenuhnya ditentukan oleh dokter tetapi masyarakat juga berwenang terhadap obat yang dibelinya. Harga yang terjangkau juga harus diikuti dengan mutu yang tinggi. Informasi mengenai mutu produk obat sangat dibutuhkan untuk memberikan kepercayaan kepada masyarakat terhadap produk obat tersebut. Oleh karena itu dibutuhkan fakta ilmiah untuk mendukung informasi mengenai mutu produk obat. Salah satu informasi yang dapat digunakan untuk mendukung mutu obat agar dapat dilakukan substitusi generik adalah data uji bioekivalensi (Shargel, 1999; Widjajarta M, 2004).

Uji bioekivalensi adalah uji bioavailabilitas komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antar produk uji dengan produk obat pembanding (BPOM, 2004). Uji ini diperlukan karena metode fabrikasi dan formulasi dapat mempengaruhi bioavailabilitas produk-produk obat tersebut (Abdou, 1989).

Bioavailabilitas adalah jumlah dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai/tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif setelah pemberian produk obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin. Dua produk disebut bioekivalen jika mempunyai ekivalensi farmasetik (mengandung zat aktif yang sama) atau merupakan alternatif farmasetik (mengandung zat aktif yang sama

tetapi berbeda dalam bentuk sediaan atau kekuatan) dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, baik dalam hal efikasi maupun keamanan (BPOM, 2004; Shargel, 1999).

Uji bioekivalensi *in vivo* dilakukan pada subyek manusia. Protokol uji harus lolos kaji etik terlebih dahulu sebelum uji dapat dimulai. Sebelum dilakukan uji bioekivalensi *in vivo* terlebih dahulu dilakukan uji ekivalensi *in vitro*. Uji ekivalensi *in vitro* dilakukan dengan uji disolusi terbanding, sebagai uji pendahuluan untuk memprediksi bioavailabilitas dan bioekivalensi produk obat (BPOM, 2004).

Pada penelitian ini dilakukan uji disolusi terbanding furosemid dari produk obat bermerek dan generik berlogo. Furosemid merupakan obat yang sangat sukar larut dalam air (Departemen Kesehatan RI, 1995). Berdasarkan sistim klasifikasi biofarmasetik (*biopharmaceutic classification system/BCS*) furosemid termasuk dalam BCS kelas 4 (kelarutan dan permeabilitas dalam usus rendah). Sebelum dilakukan uji bioekivalensi *in vivo* perlu dilakukan uji pendahuluan dalam hal ini uji disolusi terbanding dari produk obat bermerek dan generik berlogo yang mengandung furosemid. Uji disolusi terbanding ini diharapkan sebagai acuan untuk uji bioekivalensi *in vivo*.

Sebelum dilakukan uji disolusi terbanding, terlebih dahulu dilakukan uji keseragaman kadar produk uji dan produk pembandingan. Perbedaan kadar produk uji dan produk pembandingan tidak boleh lebih dari 5% (BPOM, 2004). Parameter untuk menentukan ekivalensi *in vitro* adalah kemiripan profil disolusi yang ditentukan berdasarkan faktor kemiripan yaitu nilai f_2 (BPOM,2004; Shah V.P., et al, 1999).

PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan dari latar belakang di atas maka rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah perbedaan kadar tablet furosemid produk uji terhadap tablet produk pembanding lebih dari 5%?
2. Apakah ada perbedaan profil disolusi tablet furosemid produk uji dengan produk pembanding?

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan yang ingin dicapai dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui apakah perbedaan kadar tablet furosemid produk uji terhadap tablet produk pembanding lebih dari 5%
2. Mengetahui apakah ada perbedaan profil disolusi tablet furosemid produk uji dengan produk pembanding.

MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang ekivalensi obat generik dan obat bermerek, sehingga dapat dilakukan substitusi generik berdasarkan pertimbangan ilmiah dan rasional. Dengan demikian diharapkan dapat membantu pemerintah dalam meningkatkan kesehatan masyarakat.

METODE PENELITIAN

BAHAN DAN ALAT

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian: furosemid dari P.T DMB Chemicals; tablet furosemid 40 mg produk bermerek dan generik sebagai produk obat uji; tablet furosemid 40 mg produk inovator sebagai produk obat pembanding; larutan dapar sitrat pH 4,5 dibuat dari: Natrium hidroksida (NaOH), Asam Sitrat ($C_6H_8O_7 \cdot H_2O$), Metanol (semua bahan berderajat p.a, Reidel-de Haen), larutan dapar HCl pH 1,2 dibuat dari: KCl dan HCl (p.a, Riedel-de Haen), dan aquadest.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Alat uji disolusi tipe 2 (metode dayung), Hanson SR2, pH meter *Cyberscan* 100, Spektrofotometer Hitachi U-2001.



Gambar 1. Alat Uji Disolusi Tipe 2, Hanson SR2

MACAM SAMPEL

Penelitian ini menggunakan tiga macam sampel tablet furosemid dosis 40 mg dari satu produk obat dengan nama dagang (bermerek), produk generik berlogo dan produk inovator yang masing-masing diberi notasi A, B, dan C secara acak tersamar. Produk obat A, B, dan C diperoleh dari satu apotek di Surabaya.

METODE KERJA

Penetapan Keseragaman Bobot Tablet

Pemeriksaan keseragaman bobot dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet satu persatu kemudian dihitung bobot rata-ratanya. Hasil yang didapatkan tidak boleh lebih dari dua tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom A dan tidak boleh ada tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom B.

Tabel 1. Persyaratan Keseragaman Bobot Tablet

Bobot tablet rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg – 150 mg	10	20
151 mg – 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

Penetapan Kadar Furosemid dalam Tablet

Tablet furosemid sebanyak 20 tablet digerus sampai menjadi serbuk. Serbuk ditimbang secara seksama setara dengan 200 mg furosemid. Serbuk furosemid dilarutkan dalam NaOH 0,1N sebanyak 300 mL dikocok selama 10 menit. Setelah dikocok kemudian ditambahkan NaOH 0,1 N sampai volume 500,0 mL, kemudian disaring. Larutan furosemid diencerkan dengan cara larutan dipipet sebanyak 5 mL, kemudian ditambah larutan NaOH 0,1N sampai volume 500,0 mL. larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) yaitu 271,4 nm (Departemen Kesehatan RI, 1979).

Uji Disolusi Furosemid

Penentuan laju disolusi furosemid dilakukan menggunakan alat tipe 2 (metode dayung). Tablet diletakkan dalam labu disolusi beralas bulat yang berisi 900 mL media disolusi larutan dapar HCl pH 1,2 dan larutan dapar sitrat pH 4,5. Masing-masing menggunakan 12 tablet sesuai dengan ketentuan dari BPOM. Kecepatan pengadukan diatur pada 50 putaran per menit, suhu

waterbath 37°C ± 0,5°C. Pengujian dilakukan selama 75 menit, pengambilan sampel sebanyak 5 mL dilakukan pada 10, 15, 30, 45, 60, dan 75 menit. Setiap pengambilan sampel diganti dengan media disolusi dengan volume yang sama. Kadar furosemid yang terlarut ditentukan dari absorbansi larutan furosemid yang diukur pada panjang gelombang maksimum (λ_{maks}) dalam larutan dapar HCl pH 1,2 dan larutan dapar sitrat pH 4,5 yaitu masing-masing adalah 273,5 dan 275,8 nm. Data yang diperoleh digunakan untuk menentukan profil disolusi produk obat uji dan produk obat pembanding.

ANALISIS DATA

Hasil penetapan kadar furosemid dalam tablet sesuai persyaratan yang ditetapkan Badan pengawas obat dan makanan yaitu kandungan zat aktif tidak boleh berbeda lebih dari 5%.

Profil disolusi antara produk uji dan produk pembanding dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan (f_2) yang dihitung dengan persamaan berikut:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{t=n} (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

dengan R_t = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk pembanding (R = reference), dan T_t = persentase kumulatif obat yang larut pada setiap waktu sampling dari produk uji (T = test). Nilai f_2 sama dengan 50 atau lebih besar (50-100) menunjukkan kesamaan atau ekivalensi kedua kurva yang berarti kemiripan profil disolusi kedua produk (BPOM, 2004).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Salah satu kriteria mutu sediaan obat adalah obat harus efektif pada pengobatan yang ditujukan dengan adanya efek terapeutik yang sesuai setelah obat digunakan oleh pasien (Shargel, 1999). Obat yang diberikan secara oral harus diabsorpsi terlebih dahulu menuju sirkulasi

sistemik sebelum berikatan dengan reseptor. Keberhasilan absorpsi obat, dinyatakan dalam laju dan jumlah obat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik, sangat menentukan mula kerja obat. Obat dapat diabsorpsi jika obat berada dalam bentuk terlarut pada cairan tempat absorpsi (Ansel, 1999).

Obat dengan bentuk sediaan padat yang diberikan secara oral mengalami absorpsi sistemik melalui tiga tahapan yaitu tahap disintegrasi yang diikuti dengan pelepasan obat, tahap disolusi dalam media aqueous, dan tahap absorpsi obat menuju sirkulasi sistemik. Laju disolusi obat dengan kelarutan dalam air sangat kecil dalam saluran cerna merupakan tahap penentu absorpsi sistemik obat (Shargel, 1999).

Penelitian ini menggunakan furosemid sebagai salah satu obat yang sangat sukar larut dalam air (Departemen Kesehatan RI, 1979). Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik (*biopharmaceutical classification system/ BCS*) furosemid termasuk dalam BCS kelas 4. Sistem klasifikasi biofarmasetik kelas 4 merupakan kelas produk obat yang memerlukan uji bioekivalensi *in vivo*. Sebelum dilakukan uji bioekivalensi *in vivo* perlu dilakukan uji bioekivalensi *in vitro* dengan cara uji disolusi terbanding sebagai uji pendahuluan.. Dalam penelitian ini dilakukan uji disolusi terbanding antara dua produk tablet furosemid yang merupakan produk obat bermerek dan generik berlogo dengan produk obat inovator.

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan secara acak tersamar Pada metode ini dimaksudkan peneliti tidak mengetahui merek produk yang diuji sampai dilakukan analisis data. Hal ini dimaksudkan agar peneliti tidak terpengaruh dengan hasil yang didapat. Produk uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah produk A dan produk B sedangkan produk pembandingnya adalah produk C.

Tahap awal penelitian ini adalah penetapan keseragaman bobot dari tiap produk. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Penimbangan dan Bobot Rata-rata Tablet furosemid

Replikasi	Bobot tablet (mg)		
	A	B	C
1	126,22	224,33	161,72
2	125,41	223,66	159,83
3	125,06	222,73	159,62
4	124,49	221,71	164,32
5	125,22	224,70	160,53
6	124,97	220,25	159,38
7	125,75	226,84	161,53
8	126,07	218,45	158,71
9	124,69	223,03	161,92
10	125,70	219,42	162,55
11	124,83	222,05	161,45
12	126,48	226,92	160,80
13	127,19	225,92	156,56
14	127,19	225,25	160,57
15	126,36	218,98	160,67
16	126,33	224,24	160,67
17	126,33	224,24	164,84
18	124,50	224,14	160,84
19	125,51	223,25	160,75
20	125,93	223,37	160,87
rata-rata	125,71±0,00082	223,3±0,00252	160,8±0,00181

Hasil tersebut memenuhi syarat yang ditentukan oleh Farmakope Indonesia edisi tiga yaitu tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari kolom A (tidak ada tablet yang mempunyai berat 10% lebih berat dari rata-rata bobot tablet), Tidak ada satu tablet pun yang menyimpang dari kolom B (tidak ada tablet yang mempunyai berat 20% lebih berat dari rata-rata bobot tablet).

Setelah penetapan keseragaman bobot dilakukan penetapan kadar tablet furosemid. Penetapan kadar dilakukan dengan menggunakan persamaan regresi yang kurva baku larutan furosemid dalam larutan NaOH 0,1N. Hasil penetapan kadar furosemid dalam tablet seperti yang tertera pada tabel 3.

Tabel 3. Kadar furosemid dalam tablet

Kadar furosemid	Produk A	Produk B	Produk C
rata-rata / tablet (mg)	37,365 ± 0,404	38,745 ± 0,829	38,144 ± 0,447
perbedaan kadar produk uji terhadap produk pembanding	2,043 %	1,576 %	0 %

Perbedaan kadar masing-masing produk uji terhadap produk pembanding kurang dari 5%, sehingga apabila terjadi perbedaan profil disolusi bukan disebabkan perbedaan dosis obat. Dengan demikian produk-produk tersebut dapat dilanjutkan untuk uji disolusi terbanding dan hasilnya dapat dianalisis tanpa mempertimbangkan besarnya dosis.

Tahap selanjutnya adalah uji disolusi terbanding antara produk generik dan bermerek dengan produk inovator. Hasil uji disolusi terbanding furosemid dari produk obat bermerek dan generik berlogo dan inovator, seperti yang tertera pada tabel 4 dan 5. Pada tabel 4 terlihat jumlah kumulatif furosemid yang terdisolusi dalam larutan dapar HCl pH 1,2 sampai dengan 60 menit lebih kecil daripada dalam larutan dapar pH 4,5. Hal ini disebabkan furosemid merupakan obat yang bersifat asam lemah (Departemen Kesehatan RI, 1995), sehingga kelarutannya dalam dapar pH 1,2 lebih kecil daripada dalam larutan dapar pH 4,5.

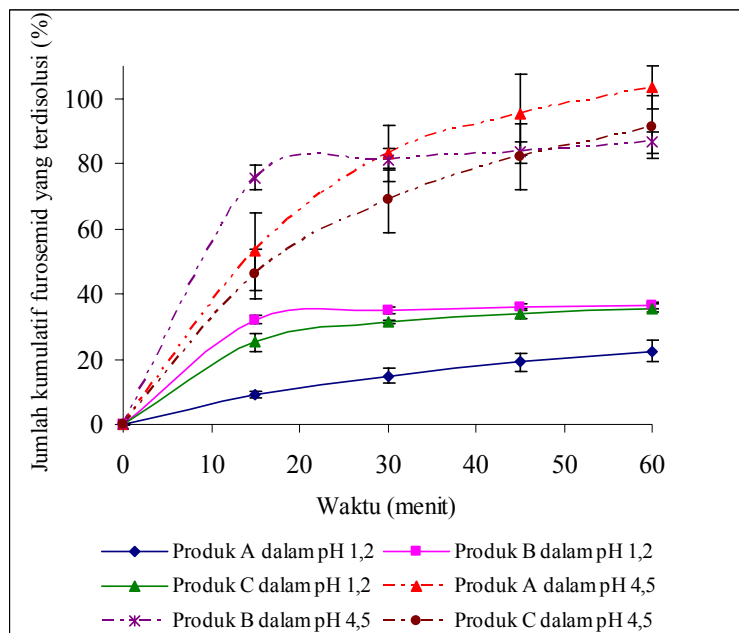
Profil disolusi dari produk A, B, dan C dibuat dengan menghubungkan antara % kumulatif obat yang terdisolusi dan waktu seperti yang terdapat pada gambar 2.

Tabel 4. Jumlah kumulatif furosemid yang terdisolusi pada berbagai interval waktu dalam larutan dapar HCl pH 1,2

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif furosemid yang terdisolusi (%)					
	A		B		C	
	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD
15	9,178	1,207	32,139	1,232	25,116	2,686
30	14,952	2,247	34,897	0,929	31,511	0,569
45	19,088	2,953	36,026	0,944	33,799	1,570
60	22,495	3,301	36,396	1,037	35,629	1,241

Tabel 5. Jumlah kumulatif furosemid yang terdisolusi pada berbagai interval waktu dalam larutan dapar sitrat pH 4,5

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif furosemid yang terdisolusi (%)					
	A		B		C	
	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD	Rata-rata	SD
15	53,067	11,812	75,604	3,801	46,061	7,579
30	83,302	8,614	81,281	3,35	68,769	9,955
45	95,056	12,351	83,564	3,288	82,056	10,02
60	103,263	6,599	86,594	3,282	91,232	9,612



Gambar 2. Profil disolusi furosemid dalam larutan dapar HCl pH 1,2 dan dapar sitrat pH 4,5. Garis bar menunjukkan SD dari 12 kali replikasi

Profil-profil tersebut dibandingkan dengan menghitung faktor kemiripan (f_2). Hasil perhitungan nilai f_2 yang didapatkan seperti yang tertera pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil Perhitungan Nilai f_2 dari produk A dan B terhadap produk C

Produk	Nilai f_2	
	Dalam larutan dapar HCl pH 1,2	Dalam larutan dapar sitrat pH 4,5
A	45,32	50,37
B	72,97	43,83

Nilai f_2 produk A terhadap produk C lebih kecil dari 50 sedangkan nilai f_2 produk B terhadap produk C lebih besar dari 50 dalam larutan dapar HCl pH 1,2. Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan profil disolusi antara produk A dan produk C dan adanya kemiripan profil antara produk B dan produk C dalam larutan dapar HCl pH 1,2. Salah satu persyaratan untuk melakukan perbandingan profil disolusi menggunakan faktor kemiripan (f_2) adalah perhitungan dilakukan dengan memperhatikan tidak lebih satu titik yang persen zat terdissolusinya lebih besar dari 85% (FDA, 2003; Shah V.P, et al, 1999). Jumlah kumulatif furosemid yang terdissolusi dalam larutan dapar HCl pH 1,2 sampai dengan 60 menit kurang dari 85 %, sehingga uji disolusi terbanding dalam larutan tersebut kurang adekuat untuk menentukan kemiripan profil disolusi produk obat. Hasil uji disolusi terbanding furosemid dalam larutan dapar sitrat pH 4,5 sampai dengan 60 menit lebih dari 85 %, sehingga uji disolusi terbanding dalam larutan tersebut cukup adekuat untuk melakukan perbandingan profil disolusi produk obat. Uji disolusi terbanding furosemid dalam larutan dapar sitrat pH 4,5 menghasilkan nilai f_2 produk A terhadap produk C lebih besar dari 50 dan nilai f_2 produk B terhadap produk C lebih kecil dari 50. Hal ini menunjukkan adanya kemiripan profil disolusi antara produk A dan produk C dan terdapat perbedaan profil disolusi antara produk B dan produk C dalam larutan dapar sitrat pH 4,5. Perbedaan laju disolusi antara produk obat dapat disebabkan faktor formulasi atau fabrikasi (Abdou HM, 1989; Banakar Vu, 1992).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat diambil kesimpulan:

1. Perbedaan kadar furosemid produk A dan produk B terhadap produk C masing-masing adalah 2,043% dan 1,576% (kurang dari 5%).

2. Adanya kemiripan profil disolusi antara produk A (bermerek) dan produk C (inovator) sedangkan profil disolusi produk B (generik berlogo) berbeda dengan produk C (inovator) dalam larutan dapar sitrat pH 4,5. Dengan demikian produk A ekuivalen, sedangkan produk B inekuivalen *in vitro* terhadap produk pembanding dalam larutan dapar sitrat pH 4,5.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang didapat, maka disarankan untuk dilakukan pengujian bioekivalensi *in vitro* terhadap produk A, B, dan C dengan menggunakan media disolusi dengan pH yang berbeda (lebih besar dari 4,5) agar dapat menghasilkan jumlah kumulatif furosemid yang terdisolusi lebih besar dari 85% sehingga dapat menghasilkan profil disolusi yang lebih lengkap. Dengan demikian selanjutnya dapat digunakan sebagai dasar acuan untuk uji bioekivalensi *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou HM, *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Company, Easton-Pennsylvania, **1989**, 56, 151-153, 166-167.
- Ansel HC, Loyd VA, Nicholas GP, *Pharmaceutical dosage forms and Drug Delivery System*, 7th ed, Lipin Williams and wilkins, Baltimore, **1999**, 106-111.
- Banakar Vu, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker, New York, **1992**, 192-194, 143-149, 172-176.
- Badan POM Republik Indonesia, *Pedoman Uji bioekivalensi*, **2004**.
- FDA-Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products — General Considerations, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, **2003**.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, *Farmakope Indonesia* Edisi III, Jakarta, **1979**, 262-263.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, *Farmakope Indonesia* edisi IV, Jakarta, **1995**.

Departemen Kesehatan Republik Indonesia, *Keputusan Direktur Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Nomor : 05417/A/SK/XII/89, 1989.*

Shargel L, *Applied Biopharmaceutics 4th edition*, prince-Hall International, London, **1999**, 129-139, 140-142, 150-151.

Suara Pembaharuan Daily^a, Harga Eceran Tertinggi Obat Dicantumkan dalam Kemasan, <http://www.suarapembaruan.com> 15 Februari 2006.

Suara Pembaharuan Daily^b, Keputusan Menkes Bingungkan Produsen Obat, <http://www.suarapembaruan.com> 16 Februari 2006.

Shah V.P., et al, Dissolution profile comparison using similarity factor, f_2 , *Dissolution Technologies*, **1999**, 6(3),21.

Widjajarta M, *Harga Netto Apotek obat generik cenderung menguntungkan produsen dan Apotek*, <http://www.cbn.com>, **2004**.