

**PROFIL DISOLUSI TERBANDING TABLET RIFAMPISIN
MEREK DAN GENERIK**

Mutia Poetri Nurtanti, Anjar Mahardian Kusuma, Agus Siswanto

*Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. Raya Dukuhwaluh,
PO Box 202, Purwokerto 53182*

ABSTRAK

Obat generik saat ini masih dipandang sebelah mata oleh masyarakat karena alasan kualitas dari obat generik lebih rendah dibandingkan obat merek. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan profil disolusi rifampisin tablet merek (A, B, C) dengan tablet rifampisin generik (D, E). Parameter penting dalam menentukan mutu obat dalam bentuk tablet adalah penetapan kekerasan, penetapan waktu hancur dan uji disolusi. Pengambilan sampel dilakukan berdasarkan produk yang beredar di pasaran yaitu 3 sampel merek dan 2 sampel generik tablet rifampisin. Tablet rifampisin yang digunakan adalah tablet salut selaput dengan dosis 450 mg. Tablet diuji sifat fisik meliputi keseragaman bobot, kekerasan, waktu hancur dan uji disolusi. Uji disolusi tablet rifampisin dilakukan pada medium HCl 0,1 N sebanyak 900 ml dan digunakan alat disolusi tipe 2 dengan kecepatan putaran dayung 50 rpm. Berdasarkan hasil uji sifat fisik tablet yaitu keseragaman bobot, kekerasan dan waktu hancur tablet diperoleh bahwa tablet rifampisin merek dan generik memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Sedangkan untuk hasil uji disolusi tablet rifampisin merek dan generik memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan pada Farmakope Indonesia IV. Tablet rifampisin merek dan generik memiliki sifat fisik dan disolusi yang tidak berbeda pada taraf kepercayaan 95%.

Kata kunci : tablet rifampisin, merek, generik.

ABSTRACT

This time many of people still to contemn of generic drugs because they regard as quality of generic drugs low more than trademark drugs. This research was proposed to compare dissolution profile of rifampicine tablets trademark (A, B, C) and generic (C, D). Parameter of principle to showed quality drugs in tablets form is hardness assay, disintegration assay and assay of dissolution test. Each from tablets trademark and generic taked as many three samples for tablets trademark and two samples for tablets generic from circulated market. Used rifampicine coated film tablets with 450 mg doses. It used to research of physical characteristic tablet and dissolution test. Dissolution test of rifampisin tablets trademark and generic was performed in 900 ml liquid dissolution medium of HCl 0.1 N and used dissolution insrument type two with 50 rpm. Based on research of physical characteristics such as uniformity of weight, tablets hardness and disintegration test get that all of physical characteristics rifampicine trademark and generic tablets full fill in prescript qualify. And result for dissolution test full fill in

Pharmacopenea Indonesian of edition IV. And between of trademark and generic tablets have to sameness in physical characteristics and dissolution with confidence standart 95%.

Keyword: rifampicine tablets, trademark, generic.

Pendahuluan

Badan Pengawasan Obat dan Makanan mewajibkan 47 jenis obat wajib dilakukan uji bioavailabilitas/bioekuivalensi untuk memberikan jaminan kepada masyarakat bahwa produk obat tersebut memenuhi standar efikasi, keamanan dan mutu yang dibutuhkan. Salah satu obat yang diwajibkan untuk diselidiki bioekuivalensinya adalah Rifampisin (BPOM RI, 2004).

Perkembangan konsumsi obat generik di Indonesia bisa dibilang relatif lambat. Data kasar menyebutkan total penjualan obat generik hanya sekitar 7% dari total pasar farmasi, meski sudah lebih dari 2 dasawarsa diluncurkan. Padahal jenis obat generik yang beredar cukup lengkap, mencakup lebih dari 90% obat esensial. Hal ini dikarenakan obat generik memang masih dipandang sebelah mata oleh para pihak yang berkepentingan terkait (*stakeholder*) karena beragam alasan, yang paling klasik dan fundamental adalah alasan kualitas. Ini terkait dengan harganya

yang murah. Secara umum harga obat generik kurang dari 50% dari harga obat bermerek. Masalah kualitas tidak bisa hanya dinilai dari harga. Kualitas dalam obat terkait erat dengan khasiat dan ini harus dibuktikan dengan penelitian laboratorium. Selama ini paradigma yang mengatakan harga berbanding lurus dengan kualitas akibat pengaruh pemasaran yang agresif. Obat yang dipasarkan secara agresif membutuhkan biaya pemasaran yang besar. Biaya tersebut akan mempengaruhi harga. Maka tidak heran kalau harga obat bermerek jauh lebih mahal dari obat generik (Pratomo, 2008).

Mutu suatu tablet ditentukan dari beberapa parameter fisik yang harus dipenuhi antara lain: penetapan kadar, kekerasan tablet, kerenyahan tablet, waktu hancur dan disolusi. Faktor-faktor tersebut di atas saling mempengaruhi, jika semakin keras suatu tablet maka kerenyahannya kecil, waktu hancur lama dan disolusinya semakin kecil (Ramadhana, 2005).

Uji laju disolusi merupakan contoh prosedur laboratories yang dapat merefleksikan perilaku obat in-vivo (Ringoringo, 1985), Sehingga uji disolusi dapat menjadi salah satu metode untuk membuktikan kualitas suatu sediaan termasuk tablet rifampisin generic dan bermerek.

Metode Penelitian

Bahan: Bahan yang digunakan adalah rifampisin baku (Kimia Farma), tablet rifampisin merek (Bernofarm, Sanbe, Sandoz), tablet rifampisin generic (Kimia Farma dan Hexpharm), aquabidestilata (Widatra) dan HCl Merck (p.a).

.Alat: Alat-alat yang digunakan adalah Spektrofotometer UV-Vis Shimadzu 1601[®], alat *dissolution tester* (LID 6D), alat-alat gelas, neraca analitik (Shimadzu AUY 220), alat *disintegration tester* (ZT 301 Erweka) dan Stokes-Monsanto Hardness Tester.

Cara Kerja

1. Pengambilan sampel

Jumlah sampel tablet rifampisin merek dan generic adalah 19 dan 5 jenis sampel (Tabel 1). Dari jumlah tersebut kemudian dicari sesuai dengan jenis sediaan dan dosis yang sama. Jenis

sediaan dan dosis yang digunakan untuk penelitian ini adalah kaplet (kapsul tablet) dengan dosis 450 mg. Sampel yang sesuai dengan jenis sediaan dan dosis tersebut terdapat 7 jenis sampel merek dan 2 jenis sampel generic. Untuk jenis sampel merek selanjutnya diambil dengan penarikan akar dari jumlah populasi sampel yang ada. Dari hasil penarikan akar tersebut diambil sebanyak 3 jenis sampel untuk jenis merek sedangkan untuk generic digunakan 2 jenis sampel.

Jumlah jenis sampel tersebut yang nantinya akan digunakan pada penelitian ini. Sampel tablet rifampisin 450 mg diambil dari apotek dimana tiap jenis sampel terdiri atas 28 tablet. Jenis tablet rifampisin yang digunakan merupakan jenis tablet salut selaput.

2. Uji Sifat Fisik Tablet

Uji keseragaman bobot

Sepuluh tablet ditimbang, dihitung bobot rata rata tiap tablet. Jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-ratanya yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (DEPKES RI, 1979).

Tabel 1. Sediaan Rifampisin di pasaran (ISFI, 2008)

No.	Nama Sampel Tablet	Pabrik	Sediaan
1.	Rifampisin	Kimia Farma	300 mg kapsul, 450 mg, 600 mg kaplet
2.	Rifampisin	Indo Farma	450 mg kapsul
3.	Rifampisin	Hexpharm	450 mg kaplet
4.	Rifampisin	Landson	450 mg kapsul
5.	Rifampisin	Sanbe Farma	450 mg kapsul
6.	Cerif	Yekatria Farma	450 mg kapsul
7.	Corifam	Coronet Crown	450 mg, 600 mg kaplet
8.	Decarifam	Harsen	300 mg, 400 mg, 600 mg tablet
9.	Famri	Pyridam	450 mg kaplet
10.	Herofam	Heroic	450 mg kapsul
11.	Lanarif	Landson	450 mg kapsul
12.	Medirif	Medikon Prima	150 mg, 300 mg kapsul
13.	Merimac	Mersi	450 mg kapsul
14.	Megarif	Emba Megafarma	450 mg kapsul
15.	Prolung	Yupharin	450 mg kaplet
16.	Ramicin	Westmont	150 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg kapsul
17.	Rarifam	Rama Farma	150 mg, 300 mg, 450 mg kapsul
18.	Rif	Armoxindo	150 mg, 300 mg kapsul 450 mg, 600 mg tablet
19.	Rifabiotik	Bernofarm	150 mg, 300 mg kapsul 450 mg, 600 mg kaplet
20.	Rifamec	Mecosin	300 mg, 450 mg kapsul
21.	Rifantibi	Sanbe Farma	450 mg, 600 mg kaplet
22.	Rimactane	Novartis	150 mg, 300 mg kapsul 450 mg, 600 mg kaplet
23.	Tiarif	Gratia	150 mg, 300 mg, 450 mg kapsul
24.	Zecarif	First Medipharma	300 mg, 450 mg, 600 mg kapsul

Uji kekerasan tablet

Alat yang digunakan adalah *Stokes-Monsanto Hardness Tester*. Sebuah tablet diletakan pada ujung alat dengan posisi vertikal. Putar sekrup pada ujung yang lain, sehingga tablet tertekan. Pemutaran dihentikan sampai tablet pecah, tekanan tablet dibaca pada skala. Lakukan percobaan sebanyak 5 kali dan hitung harga puratanya.

Uji waktu hancur tablet

Lima buah tablet dimasukkan kedalam alat uji waktu hancur (*disintegration tester*). Setiap tabung diisi satu tablet, kemudian dimasukkan ke dalam penangas air dengan suhu sebesar 37°C. jalankan alat sampai semua fraksi pecahan tablet lewat ayakan yang terletak pada bagian bawah alat. Catat waktu yang diperlukan sebagai waktu hancur tablet.

3. Uji Disolusi

Pembuatan medium disolusi HCl 0,1 N

Pipet 8,36 ml HCl (p.a) masukkan dalam labu takar 1000,0 ml kemudian diencerkan dengan akuabidest sampai tanda.

Pembuatan larutan stok

0,1000 g rifampisin baku ditimbang kemudian dilarutkan dalam 100 ml HCl 0,1 N. Konsentrasi larutan tersebut adalah 1 mg/ml atau 1000 ppm. Kemudian larutan konsentrasi 1000 ppm diencerkan menjadi 100 ppm. Larutan stok dipipet sebanyak 2,5 ml dimasukkan ke dalam labu takar 25 ml dan diencerkan dengan HCl 0,1 N sampai tanda batas.

Penetapan panjang gelombang maksimum

larutan stok sebanyak 40 ml diencerkan dengan larutan HCl 0,1 N sampai 10,0 ml. Masukkan larutan dalam kuvet dan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang antara 400 nm-800 nm. Catat panjang gelombang maksimal yang diperoleh.

Pembuatan seri konsentrasi

Untuk membuat kurva baku perlu dibuat suatu seri konsentrasi. Pembuatan seri konsentrasi dibuat dengan cara mengencerkan rifampisin baku dari larutan stok 100 ppm

menggunakan pelarut HCl 0,1 N. Seri konsentrasi yang akan dibuat adalah 0,5; 10; 20; 30; 40; 50 dan 60 ppm. Dari larutan stok rifampisin 100 ppm dipipet masing-masing 0,05; 1; 2; 3; 4; 5 dan 6 ml ke dalam labu takar 10 mL, kemudian larutan tersebut ditambah HCl 0,1 N sampai tanda batas.

Pembuatan kurva baku

Kurva baku ditentukan dengan menggunakan larutan yang telah dibuat seri konsentrasinya yaitu 0,5; 10; 20; 30; 40; 50 dan 60 ppm. Dari larutan stok rifampisin 100 ppm dipipet masing-masing 0,05; 1; 2; 3; 4; 5 dan 6 ml ke dalam labu takar 10 mL, kemudian larutan tersebut ditambah HCl 0,1 N sampai tanda batas. Masing-masing seri konsentrasi tersebut dibaca absorbansinya pada alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimal. Dari kurva hubungan antara konsentrasi rifampisin dengan luas area dapat diperoleh harga koefisien korelasinya. Dengan harga koefisien korelasi tersebut dapat ditentukan linearitasnya bagus atau tidak dan dapat digunakan untuk menentukan kadar dari obat yang akan dianalisis.

Uji profil disolusi

penetapan jumlah rifampisin yang terlarut dilakukan dengan cara satu tablet yang telah ditimbang dimasukan ke dalam labu disolusi yang berisi 900 ml medium disolusi HCl 0,1 N. Suhu dijaga konstan pada $37,5 \pm 0,5$ °C. Pengaduk diputar dengan kecepatan 50 rpm (Depkes, 1995). Pada tiap menit ke 5, 15, 25, 35 dan 45 diambil sampel sebanyak 5,0 ml. Setiap pengambilan sampel, cairan medium diganti dengan yang baru dengan volume dan suhu yang sama. Absorbansi sampel diukur dengan spektrofotometri UV-Vis pada λ maksimal. Hasil tersebut dimasukkan ke dalam persamaan kurva baku rifampisin sehingga % rifampisin yang terlarut dapat ditentukan. Kadar tiap cuplikan dikoreksi arena terjadi pengenceran pada waktu pengambilan cuplikan.

kadar terlarut dihitung pada menit ke-45 (C_{45}) kemudian hasil tersebut dibandingkan dengan persyaratan C_{45} rifampisin pada Farmakope Indonesia IV. Setelah itu hasil dari C_{45} dianalisis menggunakan uji statistik yaitu dengan uji T. Selanjutnya dari nilai %C dapat dihitung nilai DE_{45} kemudian hasil dari nilai DE_{45} dianalisis menggunakan uji T.

Hasil dan Pembahasan

Sampel yang digunakan untuk penelitian sebanyak 5 jenis sampel. Dari 5 jenis sampel tersebut diantaranya 3 sampel tablet rifampisin merek dan 2 sampel tablet generik. Dimana tiap jenis sampel terdiri atas 28 tablet dimana 3 tablet untuk disolusi, 10 tablet untuk uji kekerasan sekaligus untuk uji keseragaman bobot dan 15 tablet untuk uji waktu hancur.

Hasil Uji sifat fisik tablet

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa tablet Rifampisin yang digunakan memenuhi persyaratan uji keseragaman bobot sesuai dalam Farmakope Indonesia III (1979). (tabel 2), bahwa untuk tablet dengan bobot > 300 mg tidak boleh lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya dari harga yang ditetapkan pada kolom A yaitu 5% dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B yaitu 10%

Berdasarkan hasil uji kekerasan tiap tablet rifampisin baik yang merek maupun generik tidak memenuhi persyaratan sifat kekerasan tablet secara umum yaitu 4-10 kg (tabel 3) namun kekerasan tablet salut selaput lebih besar dari 10 masih dapat

diterima, asalkan masih memenuhi persyaratan waktu hancur disintegrasi dan disolusi yang dipersyaratkan (Sulaiman, 2007). Dengan adanya penambahan tekanan kompresi maka

akan meningkatkan nilai kekerasan tablet selain itu penambahan bahan pengikat yang terlalu banyak juga dapat meningkatkan nilai pada kekerasan tablet (Lachman *et al*, 1994).

Tabel 2. Hasil Uji Keseragaman bobot Tablet Rifampicin

No	Merek A	Merek B	Merek C	Generik D	Generik E
	Simpangan (%)				
1.	0,3684	0,2486	0,4305	1,4657	1,6828
2.	0,5650	0,0429	1,0781	1,6815	1,3347
3.	1,0169	0,0306	1,7498	1,0047	0,7969
4.	0,5928	1,4547	0,3723	0,1217	3,3738
5.	0,1300	1,3983	0,6362	0,6103	1,4452
6.	0,1958	0,4322	0,0890	0,1136	1,6168
7.	0,3607	0,1261	0,6912	1,7481	2,9713
8.	0,3096	0,9526	0,1473	0,7904	1,1878
9.	0,6099	0,5535	2,7405	0,7077	2,5308
10.	0,2771	2,2603	2,3067	1,4592	6,7377

Keterangan A. RIFAMTIBI; B. RIMACTANE; C. RIFABIOTIK; D. KIMIA FARMA GENERIK; E. HEXPHARM GENERIK

Tabel 3. Hasil uji Kekerasan tablet

Tablet Rifampisin	Sampel	Rata-rata (Kg)	Rata-rata (Kg)
Merek	A	19,41	
	B	16,53	15,72
	C	11,22	
Generik	D	13,46	14,39
	E	15,33	

Keterangan : A. RIFAMTIBI; B. RIMACTANE; C. RIFABIOTIK; D. KIMIA FARMA GENERIK; E. HEXPHARM GENERIK

Hasil waktu hancur yang diperoleh memenuhi persyaratan menurut British Pharmacopoeia (BP) (tabel 4), tablet bersalut sampai 2 jam masih diperbolehkan (Sulaiman, 2007) dan untuk tablet bersalut gula dan

selaput tidak lebih dari 60 menit (Depkes, 1979). Faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet diantaranya adalah bahan penghancur, bahan pelincir dan gaya pencetakan yang digunakan (Voigt, 1995).

Tabel 4. Hasil uji waktu hancur tablet rifampisin

Tablet Rifampisin	Sampel	Rata-rata (menit)	Rata-rata (menit)
Merek	A	19,64	19,37
	B	19,55	
	C	18,91	
Generik	D	18,99	19,02
	E	19,04	

Keterangan : A. RIFAMTIBI; B. RIMACTANE; C. RIFABIOTIK; D. KIMIA FARMA GENERIK; E. HEXPHARM GENERIK

Rata-rata waktu hancur yang diperoleh dari tiap sampel tablet rifampisin merek dan generik kemudian dianalisis menggunakan uji t. Berdasarkan hasil uji t nilai rata-rata waktu hancur tablet rifampisin merek dan generik yang menggunakan taraf kepercayaan 95% diperoleh bahwa t hitung lebih kecil dari t tabel ($1,183 < 3,182$) yang artinya tidak ada perbedaan yang signifikan antara sampel tablet rifampisin merek dengan generik sehingga sifat waktu hancur antara tablet rifampisin merek dan generik memiliki sifat waktu hancur yang sama.

Hasil Uji Disolusi

Sebelum dilakukan uji disolusi dan penetapan profilnya dilakukan uji pendahuluan berupa penetapan lamda maksimum dan kurva baku yang akan digunakan sebagai dasar dalam penetapan kadar. Hasil dari penetapan lamda maksimum diperoleh pada

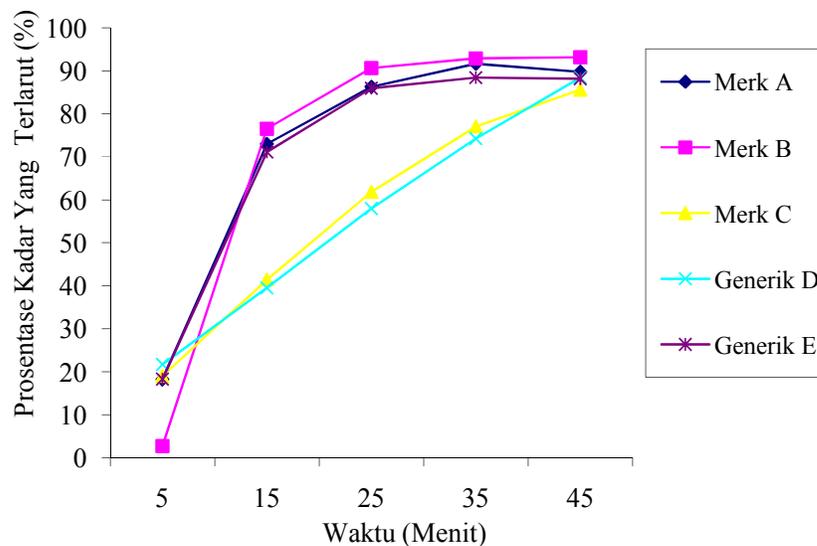
panjang gelombang 470,5 nm (kadar yang digunakan 40 ppm).

Hasil penetapan kurva baku diperoleh persamaan $Y = 0,1149x + (-0,0129)$ $r = 0,9984$ dimana Y adalah absorbansi/serapan dan x sebagai kadar. Harga koefisien korelasi (r) bila dibandingkan dengan r tabel dimana nilai α sebesar 1% dan taraf kepercayaan 99% dengan nilai derajat bebas (db) 5 adalah 0,874. Maka r hitung ini lebih besar dari r tabel ($0,9984 > 0,874$) dapat diartikan adanya hubungan antara konsentrasi dan absorbansi sebagai garis yang linier berarti korelasi bermakna (signifikan) dan besaran yang dicari dapat dihitung dengan persamaan regresi yang ada, sehingga persamaan tersebut dapat digunakan untuk menghitung hasil kadar rifampisin dalam tablet yang terdisolusi di dalam sampel (Mursyidi, 1984).

Dengan menggunakan kurva baku dapat diperoleh profil disolusi tablet rifampisin. Profil disolusi bahan aktif dari sediaan tablet dengan tujuan pemakaian berulang dan pemakaian tunggal sangat berbeda. Pada umumnya disolusi bahan aktif dari sediaan pemakaian berulang sangat tinggi artinya persen terdisolusi bahan aktif dari sediaan sangat tinggi dalam waktu yang sangat pendek. Sedangkan profil disolusi bahan aktif dari sediaan pemakaian tunggal adalah terprogram. Tidak boleh sangat cepat dan juga tidak boleh sangat lambat. Persen disolusi yang terlalu tinggi dari perhitungan kemungkinan memberikan efek toksis sedangkan persen terdisolusi sangat

lambat dari perhitungan lambat memberikan efek farmakologi dan tidak efektif karena jumlah bahan aktif yang terabsorpsi persatuan waktu sangat kecil (Siregar *et al*, 1992).

Berdasarkan hasil rata-rata profil kadar uji disolusi rifampisin dengan waktu pengambilan larutan sampel tiap menit kemudian dapat diplotkan menjadi sebuah kurva hubungan waktu (menit) dengan kadar yang terlarut. Berdasarkan kurva hubungan waktu (menit) dengan kadar yang terlarut menunjukkan bahwa semakin besar waktu disolusi maka kadar rifampisin yang terlarut semakin naik (Gambar 1).



Gambar 1. Kurva hubungan kadar rifampisin (%) yang terlarut terhadap waktu (menit)

Selain profil disolusi parameter disolusi yang juga penting adalah nilai C_{45} dan DE_{45} . C_{45} yaitu jumlah zat aktif yang terlarut pada menit ke 45. Pada monografi Farmakope Indonesia IV mencantumkan bahwa konsentrasi 75%

zat terlarut untuk rifampisin ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$) ditunjukkan pada menit ke 45. Hasil penelitian ini sesuai karena pada menit ke 45 konsentrasi yang diperoleh lebih dari 75% (tabel 5).

Tabel 5. Nilai parameter C_{45} tablet rifampisin

Tablet Rifampisin	Sampel	Rata-rata C_{45} (%)	Rata-rata (%)
Merek	A	89,78*	89,51
	B	93,17*	
	C	85,58*	
Generik	D	88,44*	86,97
	E	85,50*	

Keterangan : * = tidak ada perbedaan yang signifikan dengan taraf kepercayaan 95%; A. RIFAMTIBI; B. RIMACTANE; C. RIFABIOTIK; D. KIMIA FARMA GENERIK; E. HEXPHARM GENERIK

DE_{45} atau *dissolution efficiency* pada menit ke-45 merupakan salah satu dari parameter disolusi. Dimana nilai DE_{45} menunjukkan kecepatan pelarutan obat ke dalam medium mendekati profil absorpsi obat secara in vivo. Hasil menunjukkan bahwa tidak ada

perbedaan yang signifikan pada DE_{45} antara tablet rifampisin merek dan generik (Tabel 6). Sehingga dari hasil yang diperoleh tersebut dapat menunjukkan bahwa rifampisin tablet merek dan generik memiliki khasiat dan mutu yang sama.

Tabel 3. Hasil DE_{45} tablet rifampisin

Tablet Rifampisin	Sampel	Rata-rata DE_{45} (%)	Rata-rata (%)
Merek	A	68,78*	63,39
	B	68,60*	
	C	52,80*	
Generik	D	51,61*	59,47
	E	65,33*	

Keterangan : * = tidak ada perbedaan yang signifikan dengan taraf kepercayaan 95%; A. RIFAMTIBI; B. RIMACTANE; C. RIFABIOTIK; D. KIMIA FARMA GENERIK; E. HEXPHARM GENERIK

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh kesimpulan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara profil disolusi tablet rifampisin merek dengan tablet rifampisin generik begitu pula pada uji sifat fisik tabletnya.

Daftar Pustaka

- BPOM RI. 2004. *Pedoman Uji Bioekivalensi*. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- DEPKES RI. 1979. *Farmakope Indonesia* Ed. III. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- DEPKES RI. 1995. *Farmakope Indonesia* Ed. IV. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- ISFI. 2008. *Informasi Spesialite Obat Indonesia*. ISFI: Jakarta
- Mursyidi, A., dan Rochman, A. 2006. *Pengantar Kimia Farmasi Analisis : volumetri dan gravimetri*. Yogyakarta: Yayasan Farmasi Indonesia. Hlm. 29.
- Pratomo, MD. 2008. *Melirik Obat Generik*.
<http://apotekita.blogspot.com/search/label/obat%20generik%20bermerek>. [14 Mei 2009].
- Ramadhana, B. 2005. *Analisis disolusi dan Waktu Hancur Tablet Salut dan Non Salut Asam Mefenamat 500 mg*. [Tugas Akhir]. Bogor: Akademi Kimia Analisa.
- Siregar C, Agoes G, Logawa B. 1992. *Validasi Mutu Sediaan Solida*. Sukmadjaja A; Mar'u U; Badruzaman S; editor; ITB, 1 Mei 1992. Bandung: Institut Teknologi Bandung
- Voigt, R. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi (Terjemahan)* Noerono, S. Edisi V. Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Press.