

Profil Disolusi Tablet Amlodipin dan Perbandingan Kadar Dua Produk Generik dengan Produk Inovator

Dissolution Profile Amlodipine Tablet and Comparison of Two Generic Products with Innovator Product

Sukmayati Alegantina*, Ani Isnawati

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

**E-mail: alegantina@yahoo.com*

Diterima: 6 Desember 2015

Direvisi: 4 Januari 2015

Disetujui: 30 Januari 2015

Abstrak

Amlodipin adalah obat antihipertensi dan antiangina yang tergolong dalam obat antagonis kalsium golongan dihidropiridin (antagonis ion kalsium). Masa paten amlodipin berakhir pada tahun 2007, kini banyak produsen farmasi nasional yang telah memproduksi amlodipin sebagai obat generik dan obat generik bermerek. Untuk mengetahui mutu obat generik maka dilakukan penelitian profil disolusi dan perbandingan kadar dua amlodipin generik dengan produk inovator. Penelitian ini merupakan penelitian uji laboratorium untuk membandingkan mutu produk melalui profil disolusi dan kadar amlodipin sediaan tablet. Uji disolusi menggunakan alat tipe 2 (dayung) dan penetapan kadar hasil disolusi menggunakan spektrofotometer UV, sedangkan untuk penetapan kadar tablet amlodipin menggunakan KCKT (Kromatografi Cair Kinerja Tinggi). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga tablet memenuhi persyaratan cepat melarut berdasarkan *FDA, Guidance of Industry* yaitu dalam waktu 30 menit larut tidak kurang dari 85% dari zat khasiat obat. Ketiga tablet mempunyai profil disolusi tidak berbeda $p=0,521$ (CI=95%), selain itu kedua tablet, generik dan generik bermerek dibandingkan dengan inovator mempunyai profil yang sama atau sebanding, ($f_2 \geq 50$). Kadar ketiga tablet tidak berbeda bermakna dengan $p=0,08$ (CI=95%). Kadar amlodipin tertinggi ditemui pada tablet amlodipin A dengan kadar rata-rata sebesar 102,69 %.

Kata Kunci: Tablet amlodipin; Disolusi; Obat generik; Obat inovator; Kadar amlodipin

Abstract

Amlodipine is an antihypertensive and antianginal drug belonging to the class of dihydropyridine calcium antagonist (calcium ion antagonist). Amlodipine patent term expired in 2007, thus nowadays some national pharmaceutical manufacturers produce amlodipine as generics and branded generics medicine. In order to determine the quality of generic amlodipine, dissolution profile and contents of two generic amlodipine were studied by comparing them with their innovator product. The dissolution test was carried out using a type 2 (paddle) and the dissolved content was determined by using UV spectrophotometer, whereas amlodipine content tablet was determined by using HPLC (High Performance Liquid Chromatography). The results showed that all of the three tablets met the FDA requirements of dissolution, i.e. within 30 minutes they should be dissolved not less than 85%. All of the three tablets had the same dissolution profile $p=0,521$ (CI=95%), whereas both the generic and branded generic tablet compared to the innovator product had similar or comparables profile, ($f_2 \geq 50$). The content of all three tablets are not significantly different with $p=0,08$ (CI = 95%). The highest content of amlodipine was found in amlodipine a tablet with an average content of 102,69%.

Keywords: Amlodipine tablets; Dissolution; Generic Drugs; Drug innovator; Levels of amlodipine

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan tekanan darah di atas normal (tekanan normal 120/80 mmHg). Tekanan darah berdasarkan JNE 7 (*Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure*) dibagi dalam beberapa klasifikasi yakni normal (<120/<80), pre-hipertensi (120-139/80-90), hipertensi tahap 1 (140-159/90-99) dan hipertensi tahap 2 (>160/>100).¹

Hasil dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan peningkatan prevalensi hipertensi pada umur ≥ 18 tahun berdasarkan wawancara (apakah pernah didiagnosis tenaga kesehatan dan minum obat hipertensi) dari 7,6% pada tahun 2007 menjadi 9,5% tahun 2013. Sedangkan prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan hasil pengukuran pada umur ≥ 18 tahun sebesar 25,8%. Hipertensi dipicu oleh faktor resiko seperti pola makan yang tidak baik, kegemukan (obesitas), merokok dan kurang aktivitas fisik. Perilaku yang tidak sehat juga menjadikan faktor resiko, hal ini dapat dilihat dari hasil Riskesdas 2013 bahwa proporsi nasional penduduk dengan perilaku konsumsi makanan berlemak, berkolesterol dan makanan gorengan ≥ 1 kali per hari sebesar 40,7%. Proporsi rerata nasional perilaku konsumsi kurang sayur dan atau buah 93,5%. Proporsi aktivitas fisik tergolong kurang aktif secara umum adalah 26,1%. Persentase nasional perilaku merokok penduduk usia 15 tahun ke atas sebesar 36,3%.²

Amlodipin adalah obat antihipertensi dan antiangina yang tergolong dalam obat antagonis kalsium golongan dihidropiridin (antagonis ion kalsium). Amlodipin bekerja dengan menghambat influks (masuknya) ion kalsium melalui membran ke dalam otot polos vaskular dan otot jantung sehingga mempengaruhi kerja kontraksi otot polos vaskular dan otot jantung. Amlodipin menghambat influks ion kalsi-

um secara selektif, dimana sebagian besar mempunyai efek pada sel otot polos vaskular dibandingkan sel otot jantung. Efek antihipertensi amlodipin adalah bekerja langsung sebagai vasodilator arteri perifer yang dapat menyebabkan terjadinya penurunan resistensi vaskular serta penurunan tekanan darah. Dosis satu kali sehari akan menghasilkan penurunan tekanan darah yang berlangsung selama 24 jam. Onset kerja dari amlodipin adalah perlahan-lahan, sehingga tidak menyebabkan terjadinya hipotensi akut. Efek anti angina amlodipin adalah melalui dilatasi arteriolar perifer sehingga dapat menurunkan resistensi perifer total. Disamping itu Amlodipin juga tidak mempengaruhi frekuensi denyut jantung, pengurangan beban dari jantung yang menyebabkan penurunan kebutuhan akan asupan oksigen miokardial serta kebutuhan energi.³

Obat paten adalah obat yang diproduksi oleh industri farmasi dan merupakan obat baru ditemukan berdasarkan riset industri farmasi tersebut. Obat ini diberi hak paten untuk memproduksi dan memasarkannya, setelah melalui berbagai tahapan uji preklinik dan uji klinik sesuai aturan yang telah ditetapkan secara internasional. Obat yang telah diberi hak paten tidak boleh diproduksi dan dipasarkan dengan nama generik oleh industri farmasi lain tanpa izin pemilik hak paten selama masih dalam masa hak paten. Berdasarkan aturan UU No 14 tahun 2001, tentang Paten, masa hak paten obat baru berlaku 20 tahun (pasal 8 ayat 1) dan bisa juga 10 tahun (pasal 9).⁴

Inovator dari amlodipin merupakan obat hipertensi yang berkiprah selama belasan tahun, obat ini menduduki sepuluh besar obat terlaris dunia. Tahun 2006 obat ini merupakan obat terlaris kedua di Indonesia. Nilai penjualan inovator dari amlodipin di Indonesia untuk tahun 2006 mencapai 121,453 milyar rupiah dan pada tahun 2010 menduduki peringkat nomor 5 dari 10 besar obat yang paling banyak diresepkan. Masa Paten inovator obat ini

telah berakhir pada tanggal 31 Januari 2007 sehingga kini banyak produsen farmasi nasional telah memproduksinya menjadi obat generik dan obat generik bermerek.⁵

Obat generik adalah nama obat yang sama dengan kandungan zat aktif berkhasiatnya, sesuai nama resmi *International Non Proprietary Names* yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia. Obat jenis ini biasanya dibuat setelah masa paten dari suatu obat telah berakhir dan menggunakan nama dagang sesuai dengan nama asli zat aktif yang dikandungnya. Obat generik bermerek merupakan obat generik tertentu yang diberi nama atau merek dagang sesuai kehendak produsen obat. Biasanya salah satu suku katanya mencerminkan nama produsennya.^{4,6}

Amlodipin besilat merupakan garam dari obat amlodipin. Sediaan beredar dalam bentuk tablet dengan kekuatan dosis antara 5 dan 10 mg/tablet. Dosis untuk penggunaan antihipertensi diberikan secara individual, tergantung pada toleransi dan respon pasien. Dosis awal 5 mg sehari 1 tablet dan dosis maksimum 10 mg sehari 1 tablet.⁷

Parameter penting untuk menentukan mutu kimia obat adalah penetapan kadar dan uji disolusi. Absorpsi zat aktif dari suatu sediaan erat kaitannya dengan terdisolusinya zat tersebut dari sediaannya. Oleh karena itu semakin cepat zat aktif terdisolusi, maka semakin cepat pula terjadi absorpsi, sehingga obat akan cepat memberikan efek. Untuk maksud tersebut diperlukan suatu usaha agar zat aktif dapat terlepas dan melarut dalam cairan saluran cerna secepat mungkin.^{8,9}

Tanggal 27 Januari 2007 Menteri Kesehatan dalam mengantisipasi mahalannya harga obat, mengeluarkan Kepmenkes No. HK.0301/Menkes/146/I/2010, yang berisi 453 item harga obat generik.¹⁰ Harga obat generik jauh lebih murah dari pada obat paten, sehingga banyak kalangan yang mempertanyakan apakah obat generik mempunyai kualitas sama dengan obat paten. Data kualitas obat penting agar

tenaga kesehatan terutama dokter tidak ragu meresepkan obat generik kepada pasiennya, sehingga untuk meyakinkan mutu obat generik amlodipin dilakukan penelitian profil disolusi dan gambaran kadar zat aktif amlodipin pada 3 tablet amlodipin yaitu tablet amlodipin inovator, tablet amlodipin generik bermerek dagang dan tablet amlodipin generik. Pengujian disolusi merupakan uji in vitro yang dapat menggambarkan efek obat secara in vivo, jika disolusi memenuhi syarat maka diharapkan obat akan memberikan khasiat secara in vivo.¹¹

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian uji laboratorium yang membandingkan profil disolusi dan penetapan kadar ke tiga tablet amlodipin, terdiri dari inovator (tablet A), generik bermerek dagang (tablet B) dan generik (tablet C) akan dibandingkan dengan persyaratan dalam *United States Pharmacopoeia (USP)*.¹²

Alat dan Bahan

Uji disolusi menggunakan seperangkat alat disolusi (Hanson), KCKT (Waters), kolom C18, detektor UV pada panjang gelombang 237 nm.

Bahan dalam penelitian yang akan diuji adalah tablet amlodipin generik, tablet generik bermerek dan inovator, baku amlodipin, methanol (Merck), asetonitril (Merck), asam klorida 0,1 N, trietanolamin (Merck), asam fosfat (Merck), akuades.

Prosedur kerja

Kurva kalibrasi baku amlodipin.

Kurva kalibrasi dari baku amlodipin dibuat pada beberapa konsentrasi yaitu : 0 ppm, 2,5 ppm, 5 ppm, 10 ppm, 15 ppm dan 20 ppm yang diukur dengan menggunakan KCKT dengan fase gerak campuran methanol : asetonitril : buffer (35:15:50). Buffer dibuat dengan menambahkan 7,0 mL trietanolamin ke dalam 1000 mL labu takar yang telah berisi 900 mL akuades, kemudian ditambahkan larutan buffer asam phosphate sampai pH mencapai 3,0

$\pm 0,1$ dan diencerkan dengan akuades sampai volume 1000 mL. Pengukuran menggunakan kolom C18 ukuran 45 x 4,6 mm dengan laju aliran 1 mL per menit dengan packing L1. Deteksi menggunakan detektor UV pada panjang gelombang 237 nm.

Penetapan kadar

Larutan baku dibuat dengan melarutkan baku amlodipin ke dalam campuran metanol : asetonitril : buffer (35:15:50) pada konsentrasi 0,02 mg/mL. Larutan stok uji dibuat dengan melarutkan 5 tablet amlodipin ke dalam campuran metanol : asetonitril : buffer (35:15:50) pada konsentrasi 0,02 mg/ml

Pengukuran kadar dilakukan dengan cara menyuntikkan secara terpisah lebih kurang 45 uL larutan baku amlodipin dan larutan uji yang mengandung amlodipin besilat. Pengukuran kadar dilakukan menggunakan KCKT.

Penetapan uji disolusi

Penetapan uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dengan kecepatan 75 rpm sebagai media disolusi adalah 500 mL asam klorida 0,1 N.

Profil disolusi

Kelarutan tablet amlodipin diukur pada menit ke 10, 20, 30, 40, 50 dan 60. Penetapan baku pembandingan amlodipin dilakukan dengan menimbang lebih kurang 25 mg amlodipin dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL kemudian ditambahkan 10 mL metanol, diencerkan sampai tanda. Sebanyak 2 mL larutan dimasukkan dalam larutan tentukur 50 mL dan diencerkan sampai tanda.

Penetapan jumlah tablet amlodipin yang terlarut diukur menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 237 nm.

Perbandingan Profil disolusi¹³

Profil disolusi dilakukan dengan membandingkan antara obat amlodipin generik dan generik bermerek dagang terhadap

tablet inovator. Penentuan profil sebanding ditentukan dengan menggunakan rumus f2, jika nilai $f2 \geq 50$ maka hasil kedua profil disolusi sebanding.

Adapun rumus f2 adalah sebagai berikut:

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Keterangan:

f2= kesebandingan profil disolusi

Rt= persen obat terlarut inovator

Tt= persen obat terlarut selain inovator

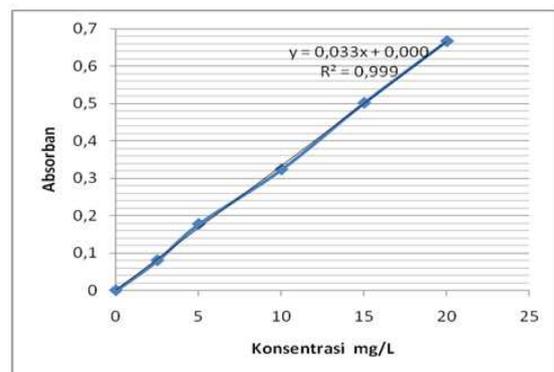
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengukuran baku amlodipin dilakukan pada enam konsentrasi, hasil absorbansi yang diperoleh dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengukuran baku amlodipin pada beberapa konsentrasi

No.	Konsentrasi Baku amlodipin (ppm)	Absorban
1.	0	0
2.	2,5	0,080
3.	5	0,177
4.	10	0,323
5.	15	0,501
6.	20	0,666

Kurva kalibrasi dari hasil pengukuran baku standar amlodipin dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Kurva kalibrasi baku amlodipin

Persamaan garis yang dihasilkan $Y=0,033x+0,00$ dengan koefisien regresi atau slope=0,033 dan koefisien korelasi $r^2= 0,999$ yang berarti ada hubungan yang erat antara kadar dan absorbansi.

Penetapan kadar amlodipin dalam tablet menggunakan KCKT diukur dengan 3 kali pengulangan (triplo). Hasil untuk ketiga

tablet baik tablet inovator, tablet generik bermerk maupun tablet generik amlodipin dapat dilihat pada tabel 2.

Tablet amlodipin inovator (tablet A) mempunyai kadar rata-rata tertinggi 102,69% diikuti tablet amlodipin generik (tablet C) 101,50%, dan tablet amlodipin generik bermerek (tablet B) 93,56%. Pengujian statistik kadar amlodipin dengan menggunakan uji ANOVA pada tingkat kepercayaan 95%, kadar ketiga tablet tidak berbeda bermakna ($p=0,08$) dan ketiganya memenuhi persyaratan USP.¹²

Profil disolusi ke tiga tablet pada menit ke-10 sampai menit ke-60 dengan kenaikan setiap 10 menit dapat dilihat dan

pada tabel 3. Dari hasil uji statistik hasil disolusi pada menit ke-0 sampai ke-60 menunjukkan profil disolusi ketiga tablet tidak berbeda bermakna ($p=0,521$, CI = 95%). Hal ini sejalan dengan hasil perhitungan f_2 yang merupakan uji kemiripan/uji sebanding. Nilai sebanding dari hasil perhitungan antara tablet A dengan tablet B menghasilkan $f_2=171,29$ ($f_2 \geq 50$), sedangkan nilai sebanding dari hasil perhitungan tablet A (inovator) dengan tablet C (generik) menghasilkan $f_2=140,94$ ($f_2 \geq 50$). Ini berarti kedua tablet generik, baik generik bermerek dagang maupun generik sendiri sebanding dengan tablet inovator.

Tabel 2. Pengukuran kadar tablet amlodipin

No.	Pengukuran	Kadar (%)	Kadar rata-rata (%)	Persyaratan USP (%)	Standar deviasi	CI 95%
Tablet A						
1.	Pengukuran 1	102,69				
2.	Pengukuran 2	103,06	103,45	90-110	1,01	
3.	Pengukuran 3	104,59				
Nilai p = 0,08						
Tablet B						
1.	Pengukuran 1	93,5				
2.	Pengukuran 2	93,6	93,57	90-110	0,06	
3.	Pengukuran 3	93,6				
Tablet C						
1.	Pengukuran 1	103,9				
2.	Pengukuran 2	96,38	101,50	90-110	4,43	
3.	Pengukuran 3	104,21				

Tabel 3. Hasil disolusi tablet amlodipin pada waktu 10 sampai 60 menit

Waktu (menit)	Kadar Amlodipin (%)			CI 95%
	Tablet A	Tablet B	Tablet generik	
10	97,19 ± 3,374	72,38 ± 2,894	58,17 ± 1,067	Nilai p = 0,521
20	101,20 ± 1,980	95,15 ± 3,433	97,22 ± 1,451	
30	102,32 ± 2,07	103,06 ± 3,05	99,97 ± 2,03	
40	102,09 ± 2,90	106,30 ± 3,091	101,07 ± 3,74	
50	103,66 ± 3,01	108,71 ± 3,892	101,74 ± 2,09	
60	104,85 ± 3,424	108,60 ± 2,671	101,74 ± 2,06	

Keterangan:

Tablet A: inovator

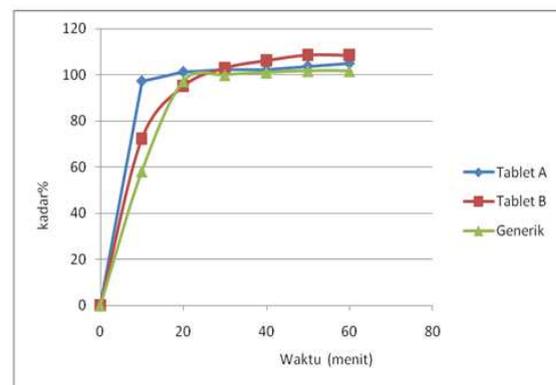
Tablet B: generik bermerek

Tablet C: generik

Penelitian serupa telah dilakukan di Pakistan terhadap enam merek tablet amlodipin besilat 5 mg. Semua tablet memenuhi persyaratan mutu untuk uji karakteristik fisiko-kimia diantaranya uji disintegrasi, penetapan kadar, kekerasan, dan friabilitas yang sebanding dengan produk inovator. Obat yang dievaluasi termasuk kategori cepat larut karena dalam waktu 15 menit zat aktif larut lebih 85%.¹⁴ Demikian pula dengan penelitian lainnya yang menyatakan bahwa kadar obat generik amlodipin mempunyai persentase kemurnian kadar dalam batas toleransi yaitu dari 90-110% dan tablet generik mempunyai profil sebanding dengan inovator dalam 3 media yaitu media buffer dengan pH 1,2, pH 4,5 dan pH 6,8 ($f_2 \geq 50$) sedangkan 1 sampel obat generik yang lain mempunyai nilai $f_2 \leq 50$ dalam satu media yaitu media pH 1,2.¹⁵ Hasil penelitian dari Rusia menyatakan bahwa disolusi kinetik secara in vitro obat amlodipin generik dan inovator terhadap 3 media buffer pH 1,2; pH 4,5 dan 6,8 mempunyai profil yang sama ($f_2 \geq 50$).¹⁶ Hasil uji disolusi dari ketiga tablet amlodipin yang beredar di Indonesia telah memenuhi persyaratan *Food Drug Assosiation (FDA), Guidance For Industry 2000*. Salah satu upaya untuk meningkatkan laju disolusi adalah dengan menambahkan bahan tambahan/pengisi yang berfungsi sebagai penghancur tablet. Bahan penghancur akan membantu hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel-partikel penyusun ketika tablet tersebut kontak dengan cairan lambung, sehingga akan menurunkan tegangan permukaan.⁷ Hal ini dimungkinkan karena surfaktan terakumulasi pada permukaan zat terlarut yang secara alami yang bersifat ampifilik. Kecepatan melarut dari zat aktif tergantung juga dari beberapa faktor antara lain : sifat fisika kimia obat itu sendiri sehingga pemilihan bahan pengisi harus memperhitungkan sifat fisiko-kimia dari zat aktifnya.^{8,9}

Profil dari uji disolusi ketiga tablet amlodipin pada kenaikan setiap 10 menit

dimulai dari menit ke-0 sampai menit ke-60 dapat dilihat pada gambar 2. Profil disolusi dari ketiga tablet amlodipin diambil pada 6 titik yaitu pada menit ke-10, ke-20, ke-30, ke-40, ke-50 dan ke-60. Pada menit ke-10 dengan kadar amlodipin tertinggi ditemukan pada inovator (tablet A), diikuti dengan generik (tablet C), sedangkan generik bermerek (tablet B) memiliki kadar lebih rendah dari kedua tablet tersebut. Walaupun kadar generik pada menit ke 10 rendah, tablet generik naik dengan pesat dan menyamai kadar tablet amlodipin lain pada menit ke-20. Berdasarkan panduan *FDA, Guidance For Industry 2000*, sediaan oral dianggap cepat melarutkan ketika tidak kurang dari 85% dari jumlah zat berkhasiat bahan obat larut dalam waktu 30 menit.¹³ Panduan FDA ini digunakan untuk menentukan persyaratan karena pada USP sendiri tidak dinyatakan berapa besaran zat aktif harus melarut pada waktu yang telah ditentukan dalam waktu 30 menit.



Gambar 2. Profil disolusi tablet amlodipin

KESIMPULAN

Pengujian disolusi tablet amlodipin baik produk inovator, generik bermerek maupun generik menunjukkan bahwa ketiga tablet memenuhi persyaratan cepat melarut yaitu dalam waktu 30 menit zat khasiat larut tidak kurang dari 85%. Kedua tablet generik dan generik bermerek dibandingkan dengan inovator mempunyai profil sebanding ($f_2 \geq 50$). Profil kadar ke-

tiga tablet tidak berbeda bermakna dengan $p=0,521$ (CI=95%) dan memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh USP. Kadar amlodipin tertinggi ditemui pada tablet amlodipin A dengan kadar rata-rata sebesar 102,69 %.

SARAN

Kualitas tablet amlodipin generik yang sebanding dengan produk inovator, perlu disosialisasikan kepada tenaga kesehatan, agar lebih yakin untuk meresepkan produk generik dari tablet amlodipin tersebut. Tablet amlodipin generik mempunyai harga beli yang jauh lebih murah dibandingkan dengan produk inovator hendaknya ditingkatkan kapasitas produksinya sehingga masyarakat dapat memanfaatkannya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Atas terselenggaranya penelitian ini penulis mengucapkan terima kasih kepada teman-teman peneliti dan pihak-pihak yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. National High Blood Pressure Education Program. The seventh report of the joint national committee on: Prevention detection, evolution and treatment of high blood pressure. NIH Publication; 2003 Dec.
2. Kementerian Kesehatan RI. Laporan hasil riset kesehatan dasar Indonesia Tahun 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Kementerian Kesehatan RI; Desember 2013.
3. Laurent L, Bruno, Keith L, Parker, (alih bahasa: Yulinah E, Adnyana IK, Sigit JI, Sasongko LDN, Anggadiredja K), Manual farmakologi dan terapi (Goodman dan Gilman), Cetakan 2011, Penerbit Buku Kedokteran; 2011.
4. Indonesia. Undang-undang Republik Indonesia Nomor 14 Tahun 2001 tentang Paten. Jakarta: Sekretariat Negara Republik Indonesia; 2001.
5. Sepuluh obat ini paling banyak diresepkan [diunduh 23 Maret 2014] dari <http://health.kompas.com/read/2011/04/21/1039593/10>.
6. Lucida H, Erizal, Rahmi SA. Comparative dissolution test between generic and branded name of furosemide tablets. Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi. 2006;11(2):58-62.
7. Informasi spesialite obat Indonesia. Penerbit Ikatan Apoteker Indonesia. 2011-2012;46:326
8. Siregar CJP, Wikarsa S. Teknologi farmasi sediaan tablet: dasar-dasar praktis. Jakarta: EGC; 2010.
9. Ansel HC. Pengantar bentuk sediaan farmasi. UI-Press. 1989.4;245-59.
10. Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan No.HK.0301/Menkes/146/I/2010 tentang Harga Obat Generik. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2010.
11. Syukri Y, Yuwono T, Hakim L. Preformulasi sediaan furosemid mudah larut, Majalah Farmasi Indonesia. 2002;13(1): 50-4.
12. US Pharmacopoeia. Revisi bulletin official, Dissolution testing of Immediate Release Solid oral dosage form, February1;2011 [diunduh 18 Januari 2015] dari http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/amlodipineBesylateTabletsm3575.pdf.
13. Departemen of Industry and Human Services FDA, Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage form based on biopharmaceutics classification system. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 2000 [Diunduh 5 Januari 2015] dari <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:MeID728apmMJ:www.fda.gov/download/Drugs/Guidances/ucm070246.pdf+&cd=1&hl=id&ct=clnk>.
14. Feroz M, Razvi N, Ghayas S, Anjum F, Ghazal L, Siddiqui SA, Assessment of pharmaceutical quality control and equivalence of various brands of amlodipine besylate (5 mg) tablets available in the Pakistani market under biowaiver conditions. Int J Pharm Sci. 2014;6(2):909-13.

15. Olusola AM, Olubukola OO, Emeka OH, Liliane AE. Equivalence of two generic brands of amlodipine besylate under biowaiver conditions, *Int J Pharm.* 2012; 4(2):265-8.
16. Shohin E, Ramenskaya GV, Vasilenko GF, Malashenko EA. In vitro dissolution of amlodipine tablets marketed in Russia under biowaiver conditions. *Dissolution Technologies*; 2010 August; 20-2.