



Uji disolusi terbanding tablet parasetamol

Denis Tesalonika Ernest Adam¹, I Gusti Ngurah Agung Dewantara Putra²

^{1,2}Universitas Udayana

Email korespondensi: agungdp09@gmail.com

Info Artikel :

Diterima : 7 Maret 2022

Disetujui : 11 Maret 2022

Dipublikasikan : 15 Maret 2022

ABSTRAK

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui pengaruh proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Uji disolusi terbanding dengan menggunakan 3 medium disolusi yang berbeda yaitu medium asam klorida pH 1,2 atau simulasi cairan lambung tanpa enzim, medium dapar sitrat pH 4,5 dan medium dapar fosfat pH 6,8 atau simulasi cairan intestinal tanpa enzim.

Kata Kunci :
Uji disolusi terbanding, tablet parasetamol

Penelitian pertama menggunakan tablet Panadol yang dipilih secara acak sebanyak 12 tablet. Hasil kemudian dibandingkan melalui dua metode model independent yaitu faktor perbedaan (f_1) dan farkor kesamaan (f_2). Berdasarkan hal tersebut, *similarity factor* pada ketiga media berada pada kisaran yang dapat diterima yaitu 50-100. Penelitian lain dilakukan pengujian menggunakan sampel Parasetamol dibeli dari Rochem, Turki. Hasil yang diperoleh sudah sesuai dengan pedoman USP yaitu tablet Parasetamol konvensional harus dilepaskan pada setidaknya 80% dari jumlah yang diberi label di 30 menit. Pada penelitian lain juga membandingkan profil disolusi 4 tablet bersalut dan tidak bersalut. Semua formulasi dalam 45 menit pertama memiliki pelepasan obat lebih dari 85%.

ABSTRACT

The dissolution test was conducted to determine the effect of the formulation and fabrication processes on the dissolution profile in estimating the bioavailability and bioequivalence between the test and comparison products. The comparable dissolution test used 3 different dissolution mediums were hydrochloric acid pH 1,2 or simulated gastric fluid without enzymes, citrate buffer medium pH 4.5 and phosphate buffer medium pH 6.8 or simulated intestinal fluid without enzymes. The first study used 12 tablets of Panadol which were randomly selected. Then, the results were compared using two independent model methods were the difference factor (f_1) and the similarity factor (f_2). Based on this, the similarity factor in the three media is in the acceptable range of 50-

Keywords :
differential dissolution test, acetaminophen tablets

100. Another study conducted testing using acetaminophen samples purchased from Rochem, Turkey. The results obtained were in accordance with USP guidelines namely conventional acetaminophen tablets should be released at at least 80% of the labeled amount in 30 minutes. In another study also compared the dissolution profile of 4 coated and noncoated tablets. All formulations within the first 45 minutes had a drug release of more than 85%.

PENDAHULUAN

Produk obat yang beredar di Indonesia terdiri dari produk obat paten, produk dengan merk dagang dan produk generik berlogo. Obat generik adalah salah satu alternatif pilihan bagi masyarakat karena harganya yang lebih murah dibandingkan dengan harga obat dengan nama dagang. Hal ini terjadi karena adanya penekanan pada biaya produksi dan promosi. Persaingan harga diikuti dengan pengendalian yang ketat akan mengarah pada tersedianya produk obat generik yang bermutu tinggi dengan harga yang terjangkau (Depkes RI, 1989).

Pemberian informasi kepada masyarakat dimaksudkan agar terjadi substitusi obat generik, dimana pemilihan obat tidak sepenuhnya ditentukan oleh dokter, tetapi masyarakat juga berwenang terhadap obat yang dibelinya. Harga yang terjangkau juga harus diikuti dengan mutu obat tersebut. Informasi mengenai mutu suatu produk obat sangat dibutuhkan untuk memberikan kepercayaan kepada masyarakat terhadap produk obat tersebut. Oleh karena itu diperlukan informasi mengenai mutu produk obat. Informasi yang dapat mendukung mutu suatu obat agar dapat dilakukan substitusi obat generik adalah daya uji bioekivalensi (Shargel, 1999).

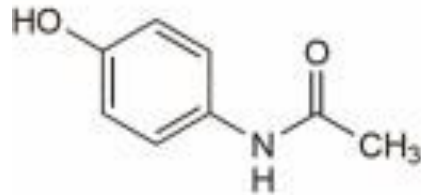
Uji disolusi terbanding dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui pengaruh dari proses formulasi dan fabrikasi terhadap profil disolusi dalam memperkirakan bioavailabilitas dan bioekivalensi antara produk uji dan pembanding. Uji disolusi terbanding dapat juga digunakan untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat dengan perubahan minor dalam formulasi atau pembuatan setelah izin pemasaran obat (Badan POM RI, 2004). Pada sediaan farmasi seharusnya memenuhi tiga kriteria utama yaitu *safety* (aman), *efficacy* (berefek), dan *quality* (berkualitas). Untuk produk inovator, evaluasi mengenai ketiga hal tersebut telah dilakukan secara komprehensif dan menyeluruh, mulai dari uji pre-klinik, uji klinik, sehingga post-marketing surveillance dengan biaya yang sangat besar. Namun bagi produk obat generik (obat copy), telah dipersyaratkan untuk memenuhi persyaratan uji ekivalensi baik secara in vitro maupun in vivo (Badan POM RI, 2004).

Uji disolusi terbanding dilakukan bertujuan untuk membandingkan profil disolusi antara produk uji terhadap produk inovator. Uji ini juga merupakan studi awal sebelum uji ekivalensi secara in vivo dilakukan. Beberapa produk obat yang memerlukan uji ekivalensi in vitro (uji disolusi terbanding), yaitu yang pertama produk obat yang tidak memerlukan studi in vivo dan kedua produk obat “copy” yang hanya berbeda kekuatan uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi, antara lain tablet lepas cepat, kapsul berisi butir-butir lepas lambat, tablet lepas lambat (Badan POM RI, 2004).

Parasetamol banyak digunakan dalam sebagian besar resep karena aman dalam dosis standar. Dari pengukuran kualitas farmasetika suatu sediaan yang mengandung bahan aktif dan dosis yang sama serta rute pemberian yang sama tidak menjamin memberikan ketersediaan farmasetika yang sama. Hal ini disebabkan oleh modifikasimodifikasi formulasi yang dilakukan oleh masing-masing pabrik. Laju pelepasannya merupakan tahap yang paling menentukan kecepatan bioavailabilitas obat (Suhesti dan Rachmani, 2018). Kualitas tes dilakukan pada dua produk tablet parasetamol terpilih untuk menentukan apakah produk tersebut setara secara farmasi. Tujuan penelitian ini yaitu untuk membanding profil disolusi tablet parasetamol yang beredar di pasaran. Asetaminofen atau parasetamol adalah obat analgesik-antipiretik yang populer digunakan dalam masyarakat untuk meredakan sakit kepala, sakit ringan, dan demam. Asetaminofen banyak digunakan dalam sebagian besar resep karena aman

dalam dosis standar (Suhesti dan Rahmani, 2018). Parasetamol adalah obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) dan paling sering diresepkan. Indikasi umum digunakan sebagai analgesik dan antipiretik pada kasus demam, sakit kepala, nyeri dan sakit ringan lainnya. Umumnya parasetamol aman untuk digunakan manusia dalam dosis yang direkomendasikan. Namun, overdosis parasetamol dapat berpotensi terjadinya kerusakan hati yang fatal dan pada pasien yang langka, dosis normal dapat menyebabkan hal yang sama. Selain itu, keamanan dan kemanjuran bentuk sediaan farmasi dapat dijamin ketika memiliki kualitas handal (Yuliani, 2015).

Struktur Kimia



Rumus molekul	C ₈ H ₉ NO ₂
Nama lain	Paracetamol, asetaminofen
Nama kimia	4'-Hidroksiasetanilida
Berat molekul	151,16
Pemerian	Serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit.
Titik Lebur	168C – 172°C
pH	5,3 – 6,5
Kelarutan	Larut dalam 70 bagian air dingin, dalam 20 bagian air panas, 7 bagian etanol, 13 bagian aseton, 40 bagian gliserol, 9 bagian propilenglikol, larut dalam methanol, dimetilformamida, etilenklorida, etil asetat, larutan alkali hidoksida, agak sukar larut dalam eter dan kloroform.
Stabilitas	Tablet yang dibuat dengan granulasi basah menggunakan pasta gelatin tidak dipengaruhi oleh kelembaban tinggi dibandingkan yang menggunakan povidon. Stabil pada temperatur sampai 45°C. Dalam bentuk larutan tidak stabil terhadap cahaya. Menyerap uap air dalam jumlah tidak signifikan pada suhu 25°C dan kelembaban 90%.
Inkompatibilitas	Telah dilaporkan bahwa parasetamol berikatan dengan permukaan nilon dan rayon dengan mekanisme ikatan hydrogen.
Penyimpanan	Dalam wadah tertutup rapat, tidak tembus cahaya

Tabel 1. Monografi Parasetamol (Kemenkes RI, 2014)

Parasetamol mudah diserap dari saluran pencernaan dengan konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 10 sampai 60 menit setelah dosis oral. Parasetamol didistribusikan ke dalam jaringan tubuh, melalui plasenta dan dalam ASI. Parasetamol dimetabolisme

terutama dalam hati dan diekskresikan dalam urin sebagai glukuronida dan sulfat konjugasi. Parasetamol diberikan secara oral atau sebagai supositoria rektal untuk sakit ringan sampai sakit sedang dan untuk demam. Parasetamol juga dapat diberikan melalui infus intravena untuk pengobatan jangka pendek nyeri sedang, khususnya setelah operasi dan demam. Parasetamol merupakan analgesik antipiretik pilihan. Indikasi parasetamol untuk menghilangkan nyeri ringan sampai sedang, pengobatan demam. Interaksi obat dengan etanol penggunaan berlebihan kronis dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas. Dosis oral biasanya 0,5 sampai 1 g setiap 4 sampai 6 jam sampai maksimum 4 g sehari (Martindale, 2009).

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah metode study literatur. Pustaka yang digunakan berupa artikel ilmiah yang telah dipublikasikan pada jurnal nasional dan internasional. Penelusuran artikel ilmiah dilakukan secara online pada portal seperti *Google Scholar*, *ResearchGate*, dan sumber lainnya dengan kata kunci utama berupa uji disolusi dan tablet parasetamol. Berdasarkan pencarian, dilakukan skrining jurnal sehingga didapat 3 jurnal utama mengenai uji disolusi tablet parasetamol.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Produk obat yang beredar di Indonesia terdiri dari produk obat paten, produk dengan merk dagang dan produk generik berlogo. Obat generik adalah salah satu alternatif pilihan bagi masyarakat karena harganya yang lebih murah dibandingkan dengan harga obat dengan nama dagang. Hal ini terjadi karena adanya penekanan pada biaya produksi dan promosi. Persaingan harga diikuti dengan pengendalian yang ketat akan mengarah pada tersedianya produk obat generik yang bermutu tinggi dengan harga yang terjangkau (Depkes RI, 1989).

Berdasarkan Kepmenkes Nomor 069/Menkes/SK/II/2006 tentang penantunan 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. Pemberian informasi kepada masyarakat dimaksudkan agar terjadi substitusi obat generik, dimana pemilihan obat tidak sepenuhnya ditentukan oleh dokter, tetapi masyarakat juga berwenang terhadap obat yang dibelinya. Harga yang terjangkau juga harus diikuti dengan mutu obat tersebut. Informasi mengenai mutu suatu produk obat sangat dibutuhkan untuk memberikan kepercayaan kepada masyarakat terhadap produk obat tersebut. Oleh karena itu diperlukan informasi mengenai mutu produk obat. Informasi yang dapat mendukung mutu suatu obat agar dapat dilakukan substitusi obat generik adalah daya uji bioekivalensi (Shargel, 1999).

Uji Bioekivalensi adalah uji bioavailabilitas komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekivalensi antar produk uji dengan produk obat pembanding (BPOM, 2004). Uji bioekivalensi dilakukan karena metode fabrikasi dan formulasi dapat mempengaruhi bioavailabilitas produk-produk obat tersebut (Abdou, 1989). Bioavailabilitas adalah jumlah dan kecepatan zat aktif dalam suatu obat yang mencapai atau tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh atau aktif setelah pemberian produk obat tersebut, diukur kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin. Produk dinyatakan bioekivalen apabila mempunyai ekivalensi farmasetik (mengandung zat aktif yang sama) atau merupakan alternatif farmasetik (mengandung zat aktif yang sama, namun berbeda dalam bentuk sediaan atau kekuatan) dan pada pemberian dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding,

sehingga efeknya akan sama, baik dalam efikasi maupun keamanan (BPOM, 2004; Shargel, 1999).

Uji ekivalensi secara in-vitro dapat dilakukan menggunakan uji disolusi terbanding dengan menggunakan 3 medium disolusi yang berbeda yaitu medium

asam klorida pH 1,2 atau simulasi cairan lambung tanpa enzim, medium dapar sitrat pH 4,5 dan medium dapar fosfat pH 6,8 atau simulasi cairan intestinal tanpa enzim (FDA, 2020). Uji disolusi terbanding ini bertujuan untuk membandingkan profil disolusi antara produk uji terhadap produk innovator, dimana uji ini juga merupakan studi awal sebelum dilakukan uji ekivalensi secara in-vitro.

Berdasarkan penelitian Rathnayake *et al.* (2014) dengan judul *Determination of In-Vitro Equivalence Paracetamol Tablet* dilakukan penelitian untuk melihat apakah dua merk tablet parasetamol bioekivalen dengan menggunakan metode in-vitro. Tahap pertama penelitian ini dilakukan dengan uji kualitas pada kedua produk tablet parasetamol terpilih untuk mengetahui apakah keduanya memenuhi persyaratan farmasetis sesuai dengan British Pharmacopeia 2012. Tahap kedua ditentukan ekivalensi in-vitro dari kedua produk dengan menggunakan prosedur pengujian biowaiver yang diberikan oleh *World Health Organization* (WHO).

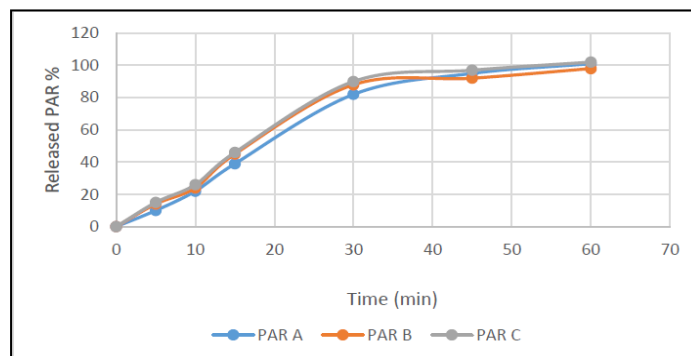
Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan media disolusi yang berbeda. Media disolusi yang digunakan yaitu larutan HCl pH 1,2, larutan dapar asetat pH 4,5 dan larutan dapar fosfat pH 6,8. Tablet yang digunakan adalah tablet Panadol yang dipilih secara acak sebanyak 12 tablet untuk pengujian disolusi. Hasil kemudian dibandingkan melalui dua metode model independent yaitu faktor perbedaan (f_1) dan faktor kesamaan (f_2). Berdasarkan hasil penelitian Rathnayeka *et al.*, (2014), kedua produk tablet parasetamol yang diuji memenuhi semua persyaratan British Pharmacopeia 2012. *Similarity factor* dihitung terhadap ketiga media disolusi. *Similarity factor* pada media HCl dengan pH 1,2 yaitu 56,18, untuk media buffer asetat dengan pH 4,5 yaitu 51,17 dan pada media buffer fosfat dengan pH 6,8 yaitu 51,44. Berdasarkan hal tersebut, *similarity factor* pada ketiga media berada pada kisaran yang dapat diterima yaitu 50-100 untuk kemiripan profil di ketiga media disolusi. Kedua produk juga dinyatakan bioekivalen dengan produk referensi in-vitro, dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kedua produk tersebut dapat disubstitusi satu sama lain selama praktik klinis (HHS/FDA, 1997).

Menurut jurnal oleh Ozyilmaz *et al.* (2020) yang membahas mengenai pengujian mutu pada tablet konvensional dengan faktor perbedaan (f_1) dan kesamaan (f_2) yang digunakan untuk mengevaluasi data disolusi. Pengujian menggunakan sampel Parasetamol dibeli dari Roche, Turki. Tiga merek tablet Parasetamol yang berbeda (500 mg) dipilih dan diberi judul PAR A (Batch: 010), PAR B (Batch: 05), PAR C (Batch: 004). Metode pertama yang dilakukan adalah pembuatan standar stok parasetamol dengan melarutkan parasetamol dalam HCl 0,1 N pada konsentrasi 100 $\mu\text{g} / \text{mL}$. Kemudian ditentukan absorbansi maksimum dengan spektroskopi UV pada 243 nm. Parameter analitik yang diperlukan untuk pengujian parasetamol ditentukan dengan uji ANOVA. Kemudian dilakukan penentuan LOD dan LOQ. Karakteristik kontrol kualitas in vitro tablet parasetamol dapat dilakukan dengan penentuan ketebalan dan diameter, uji

Kekerasan, uji kerapuhan, variasi berat, tes disintegrasi, tes keseragaman konten, tes disolusi, dan perbandingan profil disolusi. Faktor perbedaan (f_1) sebanding dengan perbedaan rata-rata antara tiga profil, sedangkan faktor kesamaan (f_2) berbanding terbalik dengan perbedaan kuadrat rata-rata di antara ketiga profil dengan penekanan pada perbedaan yang lebih besar di antara titik waktu (Ozyilmaz *et al.*, 2020).

PAR B PAR C	
<i>f1</i> nilai-nilai	6.505.93
<i>f2</i> nilai-nilai	77.6379.41

Tabel 2. Selisih (*f1*) dan faktor kesamaan (*f2*) untuk referensi (PAR A) dengan produk uji (PAR B dan C) (Ozyilmaz *et al.*, 2020)

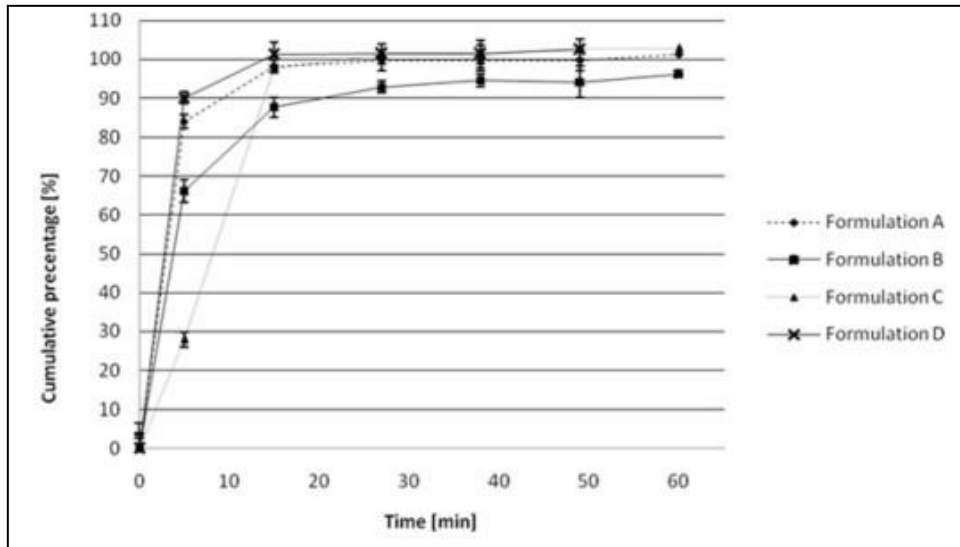


Gambar 1. Profil disolusi tablet parasetamol konvensional (Ozyilmaz *et al.*, 2020)

Menurut pedoman, *f1* nilai harus antara 0-15, *f2* harus berkisar antara 50 - 100. Hasil (PAR B dan PAR C) dengan referensi (PAR A), *f1* yang dihasilkan memiliki profil disolusi yang serupa dengan referensi, sesuai dengan tabel 1. Hasil disolusi yang ada di tabel sudah sesuai dengan pedoman USP yaitu tablet Parasetamol konvensional harus dilepaskan pada setidaknya 80% dari jumlah yang diberi label di 30 menit (USP 32). Hasil yang diperoleh bahwa semua tablet yang diuji melepaskan bahan aktif sesuai harapan waktu menjelaskan efek terapi dasar dari bentuk sediaan.

Berdasarkan penelitian Todorovic *et al.* (2018), dilakukan penentuan dan membandingkan profil disolusi dari 4 formulasi tablet pelepasan langsung parasetamol dan untuk mengetahui pengaruh eksipien terhadap kinetik pelarutan parasetamol. Sampel yang digunakan adalah tablet parasetamol dengan dosis (dosis 500 mg). Formulasi A dan B adalah tablet *immediate release* yang tidak bersalut sedangkan formulasi C dan D adalah tablet *immediate release* yang tidak bersalut. Dalam menentukan profil disolusi tablet, penelitian ini menggunakan metode dayung Farmakope Amerika Serikat (Aparatur II) (USP41 / NRF35) dan buffer fosfat pH 6,8 sebagai media. Pelepasan parasetamol diamati selama 60 menit (menggunakan 6 titik waktu). Kemudian konsentrasi parasetamol diukur dengan metode spektrofotometri UV /Vis (Panjang gelombang 243 nm). Dibuat larutan stok dan juga dilakukan kalibrasi. Profil disolusi dibandingkan

menggunakan metode model-independen (faktor perbedaan dan faktor kesamaan), metode statistik (metode berbasis ANOVA dan paired T Test $p < 0,05$) dan metode dependent (untuk menentukan kinetika pelepasan parasetamol).



Gambar 2. Profil Disolusi Formulasi A, B, C dan D Dalam Buffer Fosfat pH 6,8 (Todorovic *et al.*, 2018)

Syarat tablet harus memiliki 85% dari konten yang dilepaskan dalam 45 menit pertama. Analisis Gambar 2 yaitu formula D adalah yang tercepat, dan melepaskan lebih dari 85% konten ($90,08 \pm 2,7\%$) dalam 5 menit pertama. Formulasi A berada di posisi kedua ($83,97 \pm 4,05\%$), diikuti formulasi B ($66,20 \pm 3,51\%$) dan formulasi C pada ($27,91 \pm 6,54\%$). Pada menit 16, semua formulasi melepaskan lebih dari 85% isi (formulasi A $98,22 \pm 1,77$, formulasi B $87,65 \pm 3,03$, formulasi C $97,72 \pm 1,83$, dan formula D $101,11 \pm 2,7$). Nilai similaritas faktor f2, kisaran yang diperlukan yaitu (50-100), namun tidak relevan untuk membandingkan profil formulasi yang diuji karena persyaratannya adalah bahwa setidaknya dua persentase pelepasan kumulatif yang digunakan untuk perhitungan f2 harus di bawah 85%.

Tabel 2. Nilai dari faktor perbedaan f1 dan faktor kemiripan f2 untuk formulasi A, B, C dan D (Todorovic *et al.*, 2018)

		Formulation	A	B	C	D
Difference factor (f1)	A	/		0,087	0,110	0,200
	B	0,095		/	0,148	0,296
	C	0,147	0,120		/	0,316
	D	0,235	0,316	0,340		/
Similarity factor (f2)	A	/		50,68	31,95	19,10
	B	50,68		/	38,05	19,27
	C	31,95	38,05		/	15,46
	D	19,10	19,27	15,46		/

Semua formulasi dalam 45 menit pertama memiliki pelepasan obat lebih dari 85%. Formulasi D yang berisi superdesintegrator melepaskan 90% konten dalam 5 menit pertama. Meskipun berdasarkan nilai-nilai perbedaan dan faktor kesamaan formulasi tidak berbeda signifikan, metode berbasis ANOVA menunjukkan bahwa formulasi A dan

B, B dan C, serta formulasi B dan D berbeda secara statistik di semua 6 titik waktu, semua formulasi memiliki profil paralel. Pelepasan parasetamol dari formulasi A dan D paling baik dijelaskan oleh model kinetik orde pertama, sedangkan pelepasan formulasi B dan C oleh model logistik.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian Rathnayeka *et al.* (2014), kedua produk tablet parasetamol yang diuji memenuhi semua persyaratan British Pharmacopeia 2012. *Similarity factor* pada ketiga media berada pada kisaran yang dapat diterima yaitu 50-100 untuk kemiripan profil di ketiga media disolusi dan kedua produk dinyatakan bioekivalen dengan produk referensi in-vitro. Dengan demikian kedua produk tersebut dapat disubstitusi satu sama lain selama praktik klinis. Pada jurnal penelitian oleh Ozyilmaz *et al.* (2020) dilakukan pengujian menggunakan sampel Parasetamol dibeli dari Rochem, Turki dengan 3 merk berbeda (PAR A; PAR B; dan PAR C). Hasil (PAR B dan PAR C) dengan referensi (PAR A), f1 yang dihasilkan memiliki profil disolusi yang serupa sudah sesuai dengan pedoman USP yaitu tablet Parasetamol konvensional harus dilepaskan pada setidaknya 80% dari jumlah yang diberi label di 30 menit. Dan pada penelitian Todorovic *et al.* (2018), dilakukan pengujian tablet parasetamol dengan dosis (dosis 500 mg), formulasi A dan B adalah tablet *immediate release* yang tidak bersalut sedangkan formulasi C dan D adalah tablet *immediate release* yang tidak bersalut. Semua formulasi dalam 45 menit pertama memiliki pelepasan obat lebih dari 85%. Pelepasan parasetamol dari formulasi A dan D paling baik dijelaskan oleh model kinetik orde pertama, sedangkan pelepasan formulasi B dan C oleh model logistic.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M. 1989. *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. Easton-Pennsylvania: Mack Publishing Company.
- Banakar, U.V. 1992. *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York : Marcel BPOM RI.
2004. *Pedoman Uji Bioekivalensi*. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- BPOM RI. 2005. *Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Indonesia No. HK 00.05.3.1818 Tentang Pedoman Uji Bioekivalensi*. Jakarta: Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- British Pharmacopoeia Commission. 2012. *British Pharmacopeia*. London: Stationary office.
- Convention, U.S.P. 2009. *USP 32 NF 32 : United States Pharmacopeia and National Formulary*. Vol 2. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Dekker Inc.
- Depkes RI. 1989. *Keputusan Direktur Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan Nomor: 05417/A/SK/XII/89*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- FDA. 2000. *Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification Systems*. Rockville: U.S. Department of Health.
- HHS/FDA. 1997. *Guidance For Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Service Food and Drug Administration.

- Kemenkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi V. Jilid II. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Martindale, W. 2009. *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. 27th Edition. London: The Pharmaceutical Press.
- Ozyilmaz1, D. E., T. Comoglu., dan R. Nourmohammadi. 2020. Comparison of The Pharmaceutical Properties of Paracetamol Tablets Belonging to Different Companies in The Northern Cyprus Pharmaceutical Market. *Jurnal of Pharmaceutial Sciences*. 3(2) : 73-79.
- Rathnayake, A. D., M. Uthpali, T. Dhanusha, P. B. H. Kamal, G. Priyadarshani, dan L. J. Ravindra. 2014. Determination of in vitro Equivalence of Paracetamol Tablets. *International Journal in Multidisciplinary Studies*. 1(1): 1-7.
- Shargel, L. 1999. *Applied Biopharmaceutics 4th edisition*. London: Princice-Hall International.
- Suhesti, T. S., dan Rachmani, E. P. N. 2018. Disolusi Terbanding Tablet Asetaminofen Produk Generik Berlogo dan Produk Bermerek. *Acta Pharmaciae Indonesia*. 6(2): 60-65.
- Todorovic, N.B., Svetlana, S. G.K., Kristina, N. K., Jelena, N. J. B., Nebojsa, M. P., Boris, Z. M., dan Mladena, N. L. P. 2018. Influence of Immediate Release Tablet Formulation on Dissolution Profile of Paracetamol. *Hospital Pharmacology*. 5(3): 705-714.
- Yuliani, R. 2015. Profil Disolusi Tablet Parasetamol Generik Berlogo (OGB) Dan Generik Bermerk Dagang Secara In Vitro Dengan Modifikasi Alat Disintegrator. *Karya Tulis Ilmiah*. Jurusan Farmasi Kementerian Kesehatan RI Politeknik Kesehatan Bandung.