

APLIKASI MATRIKS HAEMA *ORYCTOLAGUS CUNICULUS* DALAM UJI BIOEKIVALENSI DARI AMOXICILLIN GENERIK DAN BRENDED YANG BEREDAR DI KOTA KENDARI TAHUN 2020/2021

Sabda Wahab¹, Irman Idrus², Rima Anglia³

Department of Pharmacy, Kader Bangsa University, Palembang 30452 – South Sumatra, Indonesia¹

Department of Pharmacy, Institute of Pelita Ibu Health Sciences, Indonesia.²

irmanidrus80@gmail.com¹,

ABSTRAK

Obat generik tengah digalakkan oleh pemerintah sehingga mendapat pengawasan yang ketat mulai dari produksi oleh pabrik farmasi sampai pada konsumen. Target pemerintah telah menunjukkan perkembangan yang menggembirakan meskipun demikian, pemantauan produk generik di pasaran berdasarkan kualitas bioekivalensi masih perlu ditingkatkan. Amoxicilin adalah salah satu antibiotik spektrum luas dan merupakan antibiotik pilihan untuk pengobatan infeksi saluran pernapasan atas, banyak di antaranya diproduksi dalam bentuk generik. Penelitian ini dilakukan untuk melihat kinetika absorpsi amoxicilin generik dibandingkan dengan amoksisilin produk dagang. Pengelompokan hewan uji *Oryctolagus cuniculus* sebanyak tujuh ekor yang diambil secara acak dengan berat badan 1,5- 2,0 kg B/B. Setiap hewan uji *Oryctolagus cuniculus* mendapat perlakuan yang sama. *Oryctolagus cuniculus* yang sebelumnya dipuasakan selama 24 jam, di beri amoxicilin generik 500mg secara oral dosis tunggal. Pada menit 10' sampai 120' kadar amoxicilin utuh didalam darah di pantau secara spektrofotometri λ_{273nm} . Kemudian hewan uji *Oryctolagus cuniculus* yang lain diberi amoxicilin produk dagang 500mg secara pe-oral, dan pemantauan dilakukan secara pemberian pertama. Hasilnya menunjukkan bahwa kecepatan absorpsi dua bentuk sediaan obat tersebut tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Hal ini ditunjukkan dengan harga $t_{1/2}$ absorpsi untuk produk generik dan branded 27 dan 23 menit. Tidak ada hubungan jenis obat dengan uji bioekivalensi antara amoksisilin generik dan branded.

Kata Kunci : Amoxicilin, obat generik, paten, bioekivalensi

ABSTRACT

Generic drugs are being promoted by the government so that they are under tight supervision, starting from production by pharmaceutical factories to consumers. The government's target has shown encouraging progress, however, monitoring of generic products on the market based on bioequivalence quality still needs to be improved. Amoxicillin is a broad-spectrum antibiotic and is the antibiotic of choice for the treatment of upper respiratory tract infections, many of which are produced in generic forms. This study was conducted to see the absorption kinetics of generic amoxicillin compared to commercial amoxicillin. The grouping of seven *Oryctolagus cuniculus* test animals was taken randomly, weighing 1.5 to 2.0 kg B / B. Each test animal *Oryctolagus cuniculus* received the same treatment. *Oryctolagus cuniculus*, previously fasted for 24 hours, was given a single dose of generic amoxicillin 500mg orally. At 10 'to 120' minutes, intact amoxicillin levels in the blood were monitored spectrophotometrically at a wavelength of λ_{273nm} . Then the other *Oryctolagus cuniculus* test animals were given amoxicillin 500mg trade product orally, and monitoring was carried out by the first administration. The results showed that the absorption rate of the two dosage forms of the drug did not make a significant difference.: This is indicated by the price of $t_{1/2}$ the absorption for generic products and patents 27 and 23 minutes. There was no relationship between the type of drug and the bioequivalence test between generic and branded amoxicillin.

Keywords : Amoxicillin, generic drugs, branded, bioequivalence

PENDAHULUAN

Dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 095 / Menkes / Per / 1989 tentang Kewajiban Penulisan Resep Obat dan Penggunaan Obat Generik di Fasilitas Pelayanan Kesehatan, Pemerintah mengeluarkan Keputusan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Direktur Jenderal Obat dan Pengawas Makanan No. 03388 /A/SK/VI/ 89 Tentang Tata Cara Pembelian dan Penyajian Obat Generik di Apotik (Sutanti, 2002) dan (Tanner, 2015).

Klasifikasi obat dibagi menjadi dua golongan yaitu; obat generik dan obat dengan nama dagang (Zakaria, 2010). Obat dengan nama adalah nama merek yang terdaftar di bawah nama pabrikan, atau produk jadi yang telah disetujui untuk dijual dalam kemasan asli pabrikan (Sodiman, 2018). Obat generik adalah obat esensial yang terdaftar di Daftar Obat Esensial Nasional (DOEN) dan diproduksi sesuai dengan persyaratan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dan diperiksa ulang oleh Badan Pemeriksaan Obat dan Makanan Departemen Kesehatan untuk memastikan kualitasnya (Indrakusuma, 2001).

Obat generik bagi sebagian masyarakat seringkali dianaktirikan dan dianggap sebelah mata oleh pasien (Jo, 2016). Banyak masyarakat yang tidak mengerti tentang obat dan kualitasnya. Ketika mendengar obat generik, umumnya orang akan langsung mengasumsikannya sebagai obat kelas dua, artinya mutunya kurang bagus (Ulfa, Nofita and Azzahra, 2018). Obat generik pun kerap dicap obat bagi kaum tak mampu (Yanti and Marini, 2019). Masyarakat lebih cenderung mendewakan obat nama dagang dibandingkan obat generik (Ulfa, Nofita and Azzahra, 2018). Obat nama dagang menjadi banyak diinginkan, dan masyarakat yang sedang menderita sakit menjadi cepat sembuh. Obat generik pun kerap dicap obat bagi masyarakat yang kurang mampu (Jannah, 2017).

Obat yang efektif namun harga yang murah menjadi hal yang tidak mungkin bagi penilaian sebagian masyarakat dari dulu hingga saat ini (Wahyuni Pudjiastuti, 2016). Anggapan masyarakat bahwa manfaatnya sepadan dengan harganya sehingga ketika mereka mendengar tentang obat murah seperti obat generik, tidak jarang orang langsung menganggapnya obat level 2, yang artinya memiliki khasiat kurang efektif (Wahyuni Pudjiastuti, 2016).

Kewajiban BPOM untuk mengevaluasi semua produk obat sebelum dipasarkan memberikan otorisasi pemasaran dan melakukan kontrol kualitas setelah dipasarkan (Kepala BPOM, 2017). Tujuannya untuk memberikan jaminan keefektifan, keamanan, dan kualitas produk obat yang beredar kepada masyarakat dengan harga yang terjangkau (Kepala BPOM, 2017).

Untuk tujuan ini, selain memenuhi persyaratan praktik manufaktur yang baik, beberapa produk obat memerlukan uji ekivalensi atau bioekivalensi *in vivo* (N.P.Kutishenko, S.Yu. Martsevich, 2020). Bioequivalence Test (BE) adalah data ekivalen untuk mengetahui kesetaraan sifat dan kerja obat dalam tubuh, dan merupakan obat “tiruan” dibandingkan dengan obat inovatif sebagai pembanding. Dua produk obat dikatakan bioekuivalen jika keduanya mengandung bioekivalensi farmasi dan substitusi farmasi, dan dalam dosis yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang serupa sehingga efek efikasi dan keamanannya sama (Leboe, Wahyudin and Naid, 2015). Bioavailabilitas (BA) adalah persentase dan laju di mana zat aktif dalam produk obat mencapai atau tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk yang tepat / aktif (Leboe, Wahyudin and Naid, 2015). Setelah pemberian obat diukur dari kadarnya dalam darah dari waktu ke waktu atau dari ekskresinya dalam urin (Wahyuni, Wahyudin and Naid, 2013).

Harga obat generik yang lebih rendah dibandingkan obat paten (nama dagang) dengan efek terapeutik yang sama menjadi pertimbangan dalam dikeluarkannya Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No: 085 /MENKES/Per / I /1989 untuk menghasilkan harga yang rendah atau harga obat yang terjangkau bagi sebagian orang, maka biaya dalam pembuatan, pengujian, dan lainnya dijaga seminimal mungkin (Zulaicha, 2003). Penggunaan matriks darah dengan spektrofotometri penentuan kadar amoksisilin merupakan salah satu cara untuk melaksanakan tujuan tersebut (Lindawati, 2015).

Uji bioekuivalensi memerlukan penerapan sesuai dengan pedoman praktik laboratorium yang baik dan pedoman praktik klinik yang baik (Leboe, Wahyudin and Naid, 2015). Setiap laboratorium penguji, untuk menyusun pedoman uji bioekuivalensi, wajib melakukan penelitian dan tinjauan pustaka, karena pedoman uji bioekuivalensi tidak menentukan produk yang akan diuji maupun inovator atau komparatornya serta metode yang digunakan (Leboe, Wahyudin and Naid, 2015). Uji bioekuivalensi umumnya menggunakan matriks darah (*Haema*) dan mengukur kadar obat dengan spektrofotometri, sedangkan matriks urin dapat digunakan jika kadar obat utuh dalam darah lebih dari 40%. Pemilihan amoksisilin dalam penelitian ini karena kadar amoksisilin dalam darah sekitar 82% sehingga pengukurannya dapat menggunakan spektrofotometri yang lebih sederhana dari pada Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) dan amoxicillin merupakan turunan penisilin dengan banyak produk (Talogo, 2015).

Berdasarkan latar belakang di atas maka perlu dilakukan pengujian bioekuivalensi setiap obat yang dipengaruhi oleh jenis obat, harga obat, kualitas obat generik dan nama dagang serta kecepatan pergerakan obat.

Adakah hubungan variabel jenis obat, harga obat, bentuk obat dan kecepatan bergerak obat dengan aplikasi matriks haema *Oryctolagus cuniculus* dalam uji bioekuivalensi dari amoxicillin dagang dan generik yang beredar di kota Kendari.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan variabel jenis obat, harga obat, bentuk obat dan kecepatan bergerak obat dengan aplikasi matriks haema *Oryctolagus cuniculus* dalam uji bioekuivalensi dari amoxicillin dagang dan generik yang beredar di kota Kendari.

METODE

Metode penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental, dengan cara mengaplikasikan pengujian matriks darah (*haema*) dari hewan uji *Oryctolagus cuniculus* terhadap amoxicillin menggunakan metode spektrofotometri (Ningrum, 2017). Penelitian dilaksanakan dari bulan November 2020 sampai dengan April 2021.

Penetapan Kadar Amoxicillin Pada *Haema* dan Preparasi Kurva Baku Amoxicillin

Amoxicillin di dalam darah ditetapkan dengan cara Spektrofotometri menurut Jukso, W.J (1977) dalam (Widiyasari and Sulaiman, 2020). Seratus (100) mikrometer darah ditambah 1,90 ml larutan asam trikloro asetat (TCA) 15%, dalam dapar sitrat (0,25 M, pH 2,0), kemudian dipusingkan (2500 rpm; 10 menit). Ambil 1,0 ml bening, ditambah 0,5 ml formaldehid 7% di dalam dapar sitrat (0,4 M; pH 2,0), dipanaskan pada 90°C selama 2 jam. Setelah larutan dingin, ditambahkan NaOH 2N sampai mencapai volume 2,0 ml, dan intensitas fluoresensi dibaca pada panjang gelombang maksimum eksitasi (λ_{273nm}). Setiap kali pembacaan sampel selalu disertai dengan pembacaan larutan baku amoksisilin yang telah diketahui kadarnya (Widhiastuti, 2019). Kadar amoksisilin diperoleh dengan memasukkan nilai intensitas fluoresensi pada garis persamaan kurva baku yang diperoleh (Al-Kaff, 2016).

Dibuat satu seri larutan amoksisilin di dalam dapar sitrat (0,25 M; pH 2,0): kadar 1, 2, 3, 4, dan 5 $\mu\text{g/ml}$. Untuk pembacaan diambil 100 ml larutan baku ditambah 1,9 ml larutan asam trikloro asetat (TCA) 15% di dalam dapar sitrat (0,25 M; pH 2,0), dipusingkan (2500 rpm ; 10 menit). Ambil 1,0 ml beningan, kemudian ditambah 0,5 ml *formaldehid* 7% di dalam dapar sitrat (0,4 M; pH 2,0), dipanaskan pada 90°C selama 2 jam. Setelah larutan dingin, ditambahkan NaOH 2N sampai mencapai volume 2 ml, dan intensitas fluoresensi dibaca pada panjang gelombang maksimum eksitasi ($\lambda_{273\text{nm}}$) (Praditya Putra, 2015).

Perolehan kembali kadar Amoxicillin Haema

Pemulihan amoksisilin ke dalam darah ditentukan dengan memasukkan serangkaian larutan Amoxicillin pada tingkat yang diketahui: 1,5, 10 g / ml dalam darah. Larutan ini kemudian diperlakukan seperti pada kurva standar, termasuk satu rangkaian larutan amoksisilin standar pada setiap pembacaan intensitas fluoresensi (Nurlaila, 2001).

Kinerja Absorpsi Amoksisilin pada Kelinci

Amoksisilin generik diberikan pada hewan uji *Oryctolagus cuniculus* dengan dosis 500mg. Sebelum pemberian, kelinci dipuasakan selama 24 jam dan diberi minum ad libidum. Kemudian pada menit-menit ke: 5', 10', 20', 30', 45', 60', 90', 120', darah diambil dari vena marginalis kelinci. Amoksisilin yang tidak mengalami perubahan ditetapkan kadarnya secara spektrofotometri dengan metode seperti yang telah disebutkan di muka (Rehana; Hahif, Hafidh Setyo, 2014).

Dengan cara yang sama, setelah kelinci didiamkan selama seminggu (Wash-out periode), diberikan kepada sekelompok kelinci tersebut kapsul amoksisilin produk paten. Kadar amoksisilin yang tidak mengalami perubahan di dalam darah ditetapkan. Dihitung parameter farmakokinetika absorpsi, kemudian dibandingkan (Setiabudi, 2007).

HASIL

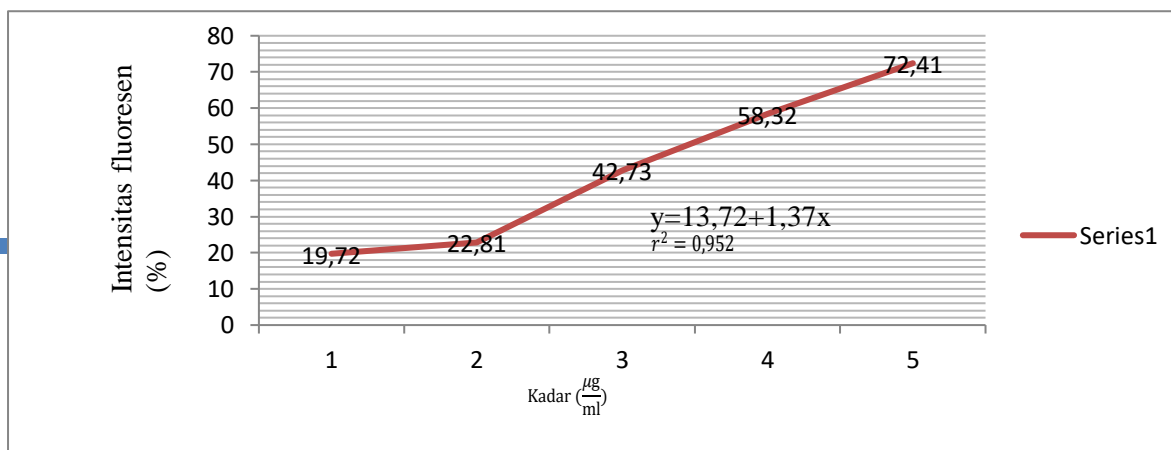
Tabel 1. Jenis obat, Bentuk obat, dan Kecepatan Bergerak Obat

Nama Obat	Isi Obat	Bentuk	Jumlah Penggunaan	Kesimpulan
Amoxsan	Amoxicillin	Kapsul	Banyak	Nama Dagang
Kalmoxilin	Amoxicillin	Kaplet	Banyak	Nama Dagang
Amoxicillin	Amoxicillin	Kaplet	Sedikit	Generik
Amoxicillin	Amoxicillin	Kaplet	Banyak	Generik
Supramox	Amoxicillin	kapsul	Sedikit	Nama Dagang
Lapimox	Amoxicillin	Kaplet	Banyak	Nama Dagang
Opimox	Amoxicillin	kaplet	Banyak	Nama Dagang

Penetapan kadar Amoxicillin pada Haema

Pembuatan kurva baku dari satu seri kadar : 1,2,3,4,5 $\mu\text{g/ml}$ (gambar 1). Untuk penetapan harga perolehan kembali dilakukan dengan menambahkan amoksisilin kedalam darah sehingga di peroleh kadar 1, 5, 10 $\mu\text{g/ml}$ darah.

Terlihat bahwa metode ini memberi harga perolehan kembali yang relatif tinggi pada kadar kecil (1 $\mu\text{g/ml}$), menengah (5 $\mu\text{g/ml}$) dan tinggi (10 $\mu\text{g/ml}$). hal ini menunjukkan bahwa



metode analisisnya spesifik dengan kata lain mampu mengukur kadar amoksisilin sebenarnya.

Gambar 1. Kurva baku Amoxicillin dalam pelarut dapar sitrat

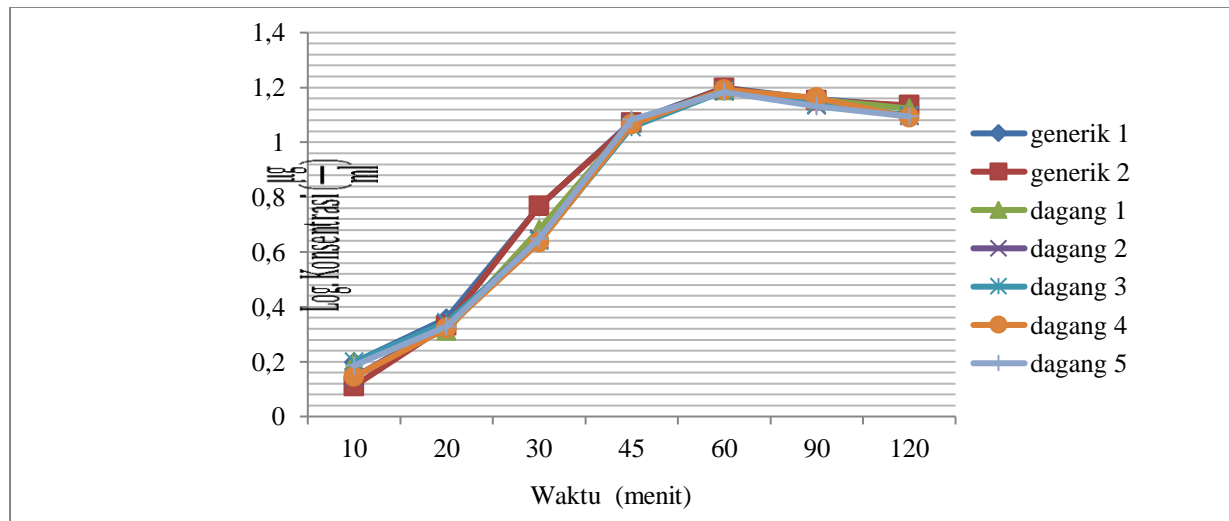
Metode ini juga cukup peka karena dapat menetapkan amoksisilin sebesar 1 μ g/ml, padahal kadar hambat minimal dalam darah adalah 20 μ g/ml. dua syarat dalam farmakokinetik dalam darah telah terpenuhi dengan metode ini (Wulandari, 2009).

Kinetika absorpsi Amoxicillin

Hasil pengukuran kadar Amoxicillin dalam darah vs waktu pada 7 kelinci untuk kedua produk dapat terlihat pada table II, dan kurva rata-rata dalam darah dari kelompok kelinci vs waktu cuplikan terlihat pada gambar 2.

Tabel 2. Harga perolehan kembali Amoxicillin yang ditambahkan kedalam sampel Haema.

Kadar yang ditambahkan (μ g/ml)	Kadar yang ditemukan (μ g/ml)	% perolehan kembali	% (\bar{x})
1	0,95	95	93,66 \pm 3,35
	0,89	89	
	0,97	97	
5	5,04	100,8	103 \pm 2,43
	5,09	101,8	
	5,32	106,4	
10	10,35	103,7	104,26 \pm 2,86
	10,81	108,1	
	10,12	101,1	



Gambar 2. Kurva kadar (\bar{x}) dalam darah setelah pemberian per-oral Amoxicillin 500mg pada *Oryctolagus cuniculus*

Keterangan :

1. Generik 1 = industri H
2. Generik 2 = industri I
3. Paten 1 = industri S
4. Paten 2 = industri K
5. Paten 3 = industri M
6. Paten 4 = industri P
7. Paten 5 = industri B

Perhitungan parameter farmakokinetika dilakukan dengan metode STRIPE (Tabel 3). Dengan analisis uji t, menunjukkan bahwa harga Cp maks. Produk generic lebih tinggi di banding Cp maks. Produk dagang secara bermakna ($P < 0,05$). Sedangkan harga T maks. Tidak memberikan perbedaan yang bermakna ($P > 0,05$). Waktu paroh dari kedua produk tidak memberikan perbedaan yang bermakna. Hal ini memberikan indikasi bahwa dalam waktu yang sama kedua produk tersebut dapat mencapai sirkulasi sistemik dan dapat menimbulkan efek farmakologis.

Tabel 3. Kadar rata – rata Amoxicillin pada Haema setelah pemberian per-oral 500mg pada *Oryctolagus cuniculus*

Waktu (menit)	Kadar \pm SD ($\mu\text{g/ml}$)						
	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	G 1	G 2
10	1,58 \pm 0,04	1,39 \pm 0,36	1,58 \pm 0,19	1,39 \pm 0,23	1,53 \pm 0,04	1,57 \pm 0,57	1,29 \pm 0,98
20	2,05 \pm 0,05	2,17 \pm 0,06	2,2 \pm 0,07 \pm	2,1 \pm 0,07	2,21 \pm 0,02	2,27 \pm 0,09	2,14 \pm 0,02
30	4,8 \pm 0,02	4,43 \pm 0,12	4,37 \pm 0,14	4,32 \pm 0,04	4,45 \pm 0,14	5,82 \pm 0,09	5,85 \pm 0,18
45	11,82 \pm 0,50	11,76 \pm 0,7	11,33 \pm 0,6	11,62 \pm 0,6	12,06 \pm 0,7	11,8 \pm 0,3	11,74 \pm 0,6
60	15,48 \pm 0,41	15,32 \pm 0,9	15,38 \pm 0,7	15,54 \pm 0,2	15,24 \pm 0,9	15,8 \pm 0,09	15,77 \pm 0,1
90	14,3 \pm 0,58	13,61 \pm 0,3	13,76 \pm 0,0	14,53 \pm 0,3	13,54 \pm 0,0	14,4 \pm 0,08	14,2 \pm 0,21
120	13,29 \pm 0,08	12,49 \pm 0,5	12,53 \pm 0,4	12,3 \pm 0,21	12,40 \pm 0,2	13,5 \pm 0,48	13,6 \pm 0,34

Tabel 4. Parameter farmakokinetik absorbs Amoxicillin pada *Oryctolagus cuniculus*.

Parameter	Harga parameter farmakokinetika \pm SD							Ket
	D 1	D 2	D3	D4	D5	G 1	G 2	
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{jam/ml}$)	108,9	108,6	108,9	104,2	109,7	112,8	111,8	
Cpmaks ($\mu\text{g/ml}$)	15,49	15,32	15,38	15,54	15,24	15,8	15,77	
t $\frac{1}{2}$ abs (menit)	5,68	6,02	6,02	5,87	6,13	5,77	5,68	

Berdasarkan data diatas dari ke tujuh sampel yang di teliti ternyata jumlah penggunaan obat tidak mempengaruhi bioekivalensi dari suatu obat tersebut. Dari data yang di peroleh dapat disimpulkan bahwa produk Amoxicillin generik bioekivalen (memberikan pola absorpsi yang tidak berbeda nyata) dengan produk dagang.

PEMBAHASAN

Amoksisilin merupakan salah satu antibiotic yang mempunyai spectrum luas dan merupakan antibiotika untuk terapi pilihan penyakit yang di sebabkan oleh bakteri positif dan bakteri negative (Nurmala and Virgiandhy, 2015). Amoksisilin mengandung tidak kurang dari 90% $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, dihitung terhadap zat anhidrat, mempunyai potensi setara dengan tidak kurang dari 900 μg dan tidak lebih dari 1050 μg per mg $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, dihitung terhadap zat anhidrat (Salois and Perez, 2015). Pemerian: serbuk hablur, putih, praktis tidak berbau. Kelarutan: sukar larut dalam air dan methanol; tidak larut dalam benzen, dalam karbon tetraklorida dan dalam kloroform. Baku pembanding amoksisilin Baku Pembanding Farmakope Indonesia (BPFI); tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan (Ningrum, 2015).

Obat yang di berikan dalam bentuk sediaan yang berbeda dapat memberikan perbedaan dalam jumlah dan kecepatan obat tersebut mencapai kecepatan sirkulasi sistemik. Variasi yang terjadi dapat di sebabkan oleh factor fisiologis dan factor bentuk sediaan (Nurlaila, 2001)

Profil farmakokinetik absorpsi dari suatu sediaan dapatdi pantau dengan melakukan pengukuran kadar obat di dalam darah setelah pemberian suatu sediaan, kemudian parameter

yang di hitung adalah kadar puncak di dalam darah ($C_{p_{maks}}$), waktu yang di perlukan untuk mencapai kadar puncak ($T_{p_{maks}}$), dan daerah di bawah kurva kadar obat dalam darah vs waktu (AUC) (Wahyono, Djoko, 2005).

Jika pelepasan aktif tidak mengalami hambatan, maka kinetika absorpsi obat generic di harapkan akan menunjukkan hasil yang tidak berbeda dengan obat dagang. Harga AUC dan $C_{p_{maks}}$ akan tidak berbeda dan $T_{p_{maks}}$ di capai pada saat yang sama. Dengan demikian jumlah dan kecepatan untuk mencapai sirkulasi sistemik tidak mempunyai perbedaan.

Kecepatan mencapai sirkulasi sistemik dari produk generic sama dengan produk paten. Sedangkan jumlah obat yang diabsorpsi (yang masuk kedalam sirkulasi sistemik) dan kadar puncak produk amoksisilin generic bahkan lebih besar dibandingkan dengan produk Amoxicillin dagang (Al-Kaff, 2016).

KESIMPULAN

Dari penelitian yang kami lakukan dengan pengambilan sampel darah pada kelinci yang telah di beri amoksisilin merek generic dan branded maka dapat di simpulkan bahwa, tidak ada hubungan jenis obat dengan uji bioekivalensi antara amoksisilin generic dan branded, tidak ada hubungan harga obat dengan uji bioekivalensi antara amoksisilin branded dan generic, tidak ada hubungan bentuk obat dengan uji bioekivalensi antara amoksisilin dagang dan generic, dan tidak ada hubungan kecepatan bergerak obat dengan uji bioekivalensi antara amoksisilin generic dan branded.

UCAPAN TERIMA KASIH

Semua penulis mengucapkan terima kasih kepada pengelola laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Kader Bangsa dan pengelola laboratorium Prodi Farmasi STIKes Pelita Ibu atas segala bentuk bantuan selama penelitian ini dilaksanakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Kaff, Z. S. (2016) 'Perbandingan kadar dan profil disolusi serta mutu fisik tablet Glimepirid 2 mg Generik dan Generik Bermerek'.
- Indrakusuma, T. R. (2001) 'Analisis Manajemen Inventori Obat-Obatan 'Atm Perancangan Sistem Informasi Farmasidi Instalasi Farmasirsj Dr Amino Gondohutomo Semarang'.
- Jannah, M. (2017) 'Analisis Ekonomi Islam terhadap Penjualan Obat Generik Melebihi Harga Eceran Tertinggi (HET) pada Apotek Inggit Medika 2, Sudiang, Makassar'.
- Jo, N. (2016) 'Studi Perbandingan Obat Generik Dan Obat Dengan Nama Dagang', *Jurnal Farmanesia*, 3(1), pp. 5–10.
- Kepala BPOM (2017) 'Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia', *Bpom Ri*, pp. 1–16.
- Leboe, D. W., Wahyudin, E. and Naid, T. (2015) Studi Bioekivalensi Amoksisilin Generik Dan Dagang Menggunakan Matriks Urin, *Jurnal farmasi UIN Alauddin Makassar*. doi: 10.24252/Jurfar.V2I3.2122.
- Lindawati, E. (2015) Penentuan Kadar Eperison Hcl Pada Sediaan Tablet Obat Antispasmodik Menggunakan Spektrofotometer Uv-Vis.
- N.P.Kutishenko, S.Yu. Martsevich, I. V. V. (2020) Ukuran kesepadanan obat dalam farmasi adalah. kesetaraan topik topikal obat generik: Aspek Farmasi. Referensi Ada Dalam Edisi, Presnyavmo.
- Ningrum, A. R. (2015) 'Skrining panjang gelombang serapan maksimum tablet Amoksisilin

- yang dijual di pasar pramuka dengan spektrofotometer uv-vis'. (Accessed: 19 April 2021).
- Ningrum, N. P. (2017) 'Efek Terapi salep kitosan cangkang kerang darah (*Anadara granosa*) pada hewan model luka insisi nosokomial pasca operasi berdasarkan kadar relatif tgf- β dan pembentukan jaringan ikat'.
- Nurlaila, D. W. (2001) Studi Bioekivalensi Kapsul Ampisilina (Generik) Pada Kelinci - *PDF Free Download, Majalah Farmasi Indonesia*.
- Nurmala, N. and Virgiandhy (2015) 'Resistensi dan Sensitivitas Bakteri terhadap Antibiotik di RSUD dr. Soedarso Pontianak Tahun 2011-2013', *eJournal Kedokteran Indonesia*, 3(1). doi: 10.23886/ejki.3.4803.
- Praditya Putra, T. (2015) 'Isolasi Karakterisasi dan Identifikasi Bakteri Asam Laktat dari Limbah Pembuatan Dangke Asal Kabupaten Enrekang'.
- Rehana; Hahif, Hafiidh Setyo, N. (2014) Development of Analytical Method of Amoxycillin Which is Selective and Not Interfered by Its Degradation Products / *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia, JIFI*.
- Salois, A. and Perez, I. (2015) 'Evaluation of the Chemical Integrity of Beta-Lactam Antibiotics by Iodine-Based Assay', *Journal of Biosciences and Medicines*, 03(11), pp. 91–99. doi: 10.4236/jbm.2015.311012.
- Setiabudi, I. (2007) Perbandingan Bioavailabilitas Tablet Parasetamol (Generik) Pada Kelinci Putih Jantan Skripsi - *PDF Free Download, adoc*.
- Sodiman, S. (2018) Sertifikasi Halal Produk Makanan Sebagai Perlindungan Konsumen Muslim; Studi di Lembaga Pengkajian Pangan Obat-Obatan dan Kosmetika-Majelis Ulama Indonesia Sulawesi Tenggara, *Li Falah: Jurnal Studi Ekonomi dan Bisnis Islam*. doi: 10.31332/LIFALAH.V3I1.1190.
- Sutanti, S. (2002) 'Faktor-Faktor Manajemen Inventori Yang Berpengaruh Terhadap Ketersediaan Obat Generik Berlogo Di Apotik Kota Semarang', *eprints.undip*.
- Talogo, A. S. M. (2015) 'Pengaruh Waktu dan Temperatur Penyimpanan Terhadap Tingkat Degradasi Kadar Amoksisilin dalam Sediaan Suspensi Amoksisilin – Asam Klavulanat'.
- Tanner, A. E. (2015) 'Evaluasi Pelaksanaan Pelayanan Resep Obat Generik Pada Pasien Bpjs Rawat Jalan Di Rsup. Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Periode Januari-Juni 2014', *Pharmacon*, 4(4). doi: 10.35799/pha.4.2015.10193.
- Ulfa, A. M., Nofita and Azzahra, D. (2018) 'Analisa Uji Kekerasan, Kerapuhan Dan Waktu Hancur Asam Mefenamat Kaplet Salut Generik Dan Merek Dagang', *Jurnal Farmasi Malahayati*, 1(2), pp. 59–68.
- Wahyono, Djoko, N. (2005) 'A Bioequivalence Study Of Ampicillin (Generic Products) In Rabbits', *Indonesian Journal of Pharmacy*, 0(0), pp. 198–204. doi: 10.14499/indonesianjpharm0iss0pp198-204.
- Wahyuni, D., Wahyudin, E. and Naid, T. (2013) 'Penetapan Laju Ekskresi Tablet Kimoxil® 500 Mg Melalui Urine', *JF FIK Uinam*, 1(1)..
- Wahyuni Pudjiastuti (2016) Social Marketing: Strategi Jitu Mengatasi Masalah Sosial Di Indonesia, *Pustaka Obor Indonesia*.
- Widhiastuti, P. W. (2019) 'Uji Angka Lempeng Total Dan Identifikasi Staphylococcus aureus Pada Ikan Tuna Asap Di Pasar Kedonganan'.
- Widiyasari, E. and Sulaiman, T. N. S. (2020) 'Assessment of physicochemical properties and comparison of the dissolution profile of amoxicillin caplets', *Jurnal Ilmiah Farmasi. Universitas Islam Indonesia (Islamic University of Indonesia)*, 16(2), pp. 118–129. doi: 10.20885/jif.vol16.iss2.art4.
- Wulandari, R. (2009) 'Profil Farmakokinetik Teofilin Yang Diberikan Secara Bersamaan

- Dengan Jus Jambu Biji (*Psidium Guajava* L.) Pada Kelinci Jantan', *eprints*.
- Yanti, D. F. D. and Marini, M. (2019) 'Profil Peresepan Obat Generik Diapotek X Kabupaten Indramayu Periode Januari–Maret Tahun 2019', *Jurnal Farmaku (Farmasi)*
- Zakaria, K. (2010) 'Profil Penggunaan Obat Generik Berlogo dan Obat Generik Bermerek (Branded Generic) Anti Diabetik Oral di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr . Moewardi Surakarta', p. 7. Available at: <http://eprints.ums.ac.id/8970/>
- Zulaicha, Z. (2003) 'Kontrak Lisensi Paten Kaitannya Dengan Pertumbuhan Industri Farmasi Di Indonesia (Suatu Studi Di PT. Phapros Tbk. Semarang)'