
MAJALAH FARMASEUTIK

(Journal of Pharmaceutics)

Diterbitkan 3 kali setiap tahun oleh Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi UGM

DAFTAR ISI

PRODUKSI MATERIAL CO-PROCESSED DARI AMILUM MANIHOT 27-34
DAN SUKROSA DENGAN METODE *SPRAY DRYING*

T.N. Saifullah Sulaiman dan Hertanti Trias Febriani

EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ASMA 35-43
PADA PASIEN ASMA DI INSTALASI RAWAT INAP RSUP
DR.SARDJITO YOGYAKARTA TAHUN 2005

Satibi dan Sikni Retno Karminingtyas

PENINGKATAN EFEK BAKTERIOSTATIKA DISPERSI PADAT 44-48
SULFAMETHOKSAZOLE – POLIETILEN GLIKOL – TWEEN 80
(PT) TERHADAP *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
DAN *ESCHERICHIA COLI*

Riswaka S.¹ dan Y. Purwaningsih

PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI TABLET METOKLOPRAMID 49-55
HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

Laila Syarie Rahmawatie, T.N. Saifullah Sulaiman dan Okti Ratna M

BARIER DAN FASILITATOR PENERAPAN *PHARMACEUTICAL CARE* 56-62
PADA FARMASI KOMUNITAS : SEBUAH TINJAUAN

M. Rifqi Rokhman

PERBANDINGAN PROFIL DISOLUSI TABLET METOKLOPRAMID HIDROKLORIDA GENERIK BERLOGO DAN BERMEREK

COMPARISON OF DISSOLUTION PROFILES OF METOKLOPRAMID HYDROCHLORIDE GENERIC TABLET AND BRANDED

Laila Syarie Rahmawatie¹, T.N. Saifullah Sulaiman² dan Okti Ratna M¹

¹Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

²Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Metoklopramid HCl merupakan salah satu obat antiemetik. Bentuk sediaan yang beredar dipasaran dalam jenis obat generik berlogo dan generik bermerek, keduanya memiliki perbedaan dalam hal formulasi dan fabrikasi. Metoklopramid HCl memiliki kelarutan sangat tinggi dalam air dan memiliki permeabilitas rendah dalam usus sehingga dikategorikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas III. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji ekivalensi secara in vitro (uji disolusi terbanding) untuk memastikan kemiripan kualitas produk obat generik berlogo dan generik bermerek. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek memenuhi persyaratan uji disolusi serta mengetahui kemiripan profil disolusi (f_2). Penelitian ini menggunakan 5 tablet metoklopramid HCl terdiri dari dua jenis produk generik bermerek (A,C) dan tiga jenis produk generik berlogo (B,D,E). Uji disolusi menggunakan alat disolusi, dengan alat tipe 2 (dayung), kecepatan rotasi 50 rpm dalam 900 ml buffer fosfat pH 6,8, dengan suhu pada $37 \pm 0,5$ ° C. Parameter yang diamati adalah profil disolusi dan faktor kemiripan (f_2). Hasil penelitian menunjukkan bahwa antara produk inovator dan produk uji dapat memenuhi persyaratan uji disolusi, sedangkan untuk nilai faktor kemiripan (f_2) untuk beberapa produk yang menunjukkan ekivalensi yaitu produk A - B yaitu 57,89; produk A - C yaitu 50,94; produk A - D yaitu 65,64; produk C - B yaitu 56,56; dan produk B - D yaitu 50,81. **Kata Kunci :** metoklopramid HCl, disolusi, faktor kemiripan (f_2)

ABSTRACT

Metoclopramide HCl is one of antiemetic drug. The commercial dosage form available in generic and branded products type, both of them have difference in formulation and fabrication. Metoclopramide HCl is very high soluble in the water and has low permeability in the intestine included in BCS class III, so it is necessary to done equivalence test in vitro (equivalent dissolution test) to ensure similarity of the quality properties of the generic logos and branded generics products. This study aimed to determine whether metoclopramide hydrochloride tablets generic logos and branded generic meet the requirements of the dissolution test and find out the similarity of dissolution profiles (f_2). This study uses 5 tablets Metoclopramide HCl consists of two kind of generic branded products and three kinds of generic logos products. Dissolution test using a dissolution tester, with apparatus type 2 (paddle), speed of rotation 50 rpm in 900 ml fosfat buffer pH 6,8, with temperature at 37 ± 0.5 ° C. The observed parameter is dissolution profiles and the similarity factor (f_2). The results showed that between product innovators and test products can meet the requirements of dissolution test, while for the value of similarity factor (f_2) test, for some products showed equivalence is product A - B is 57,89; product A - C is 50,94; product A - D is 65,64; product

C - B is 56,56; and product B - D is 50,81.

Kata Kunci : Metoclopramide HCl, dissolution, similarity factor (f_2)

PENDAHULUAN

Metoklopramid HCl merupakan salah satu obat antiemetik, merangsang motilitas saluran pencernaan bagian atas tanpa merangsang sekresi lambung, empedu dan pankreas (Harrison, 1995). Sediaan tablet metoklopramid HCl di pasaran terdapat dalam dua jenis, yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek. Terdapat berbagai merek dagang yang diproduksi oleh berbagai pabrik. Berbagai merek dagang tersebut memiliki harga dan kemasan obat sangat bervariasi. Metoklopramid memiliki kelarutan dalam air yang tinggi serta memiliki permeabilitas dalam usus yang rendah sehingga tergolong dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas III. Pada kelas ini perlu dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) untuk memastikan kemiripan kualitas dan sifat-sifat produk obat generik berlogo dan bermerek (Anonim, 2007). Bioekivalensi dapat diketahui dengan membandingkan kualitas obat sediaan generik berlogo dengan sediaan bermerek. Masing-masing sediaan tersebut diukur bioavailabilitasnya.

Perbandingan bioavailabilitasnya ini disebut bioekivalensi obat. Dasar untuk menentukan bioavailabilitas suatu obat terlebih dahulu harus diketahui profil disolusinya (Sunoko, 2004). Disolusi tablet ialah jumlah atau persen zat aktif dari sediaan padat yang larut pada waktu tertentu dalam kondisi baku. Kondisi yang dimaksud misalnya, dalam suhu, kecepatan, pengadukan, dan komposisi media tertentu. Uji disolusi merupakan suatu metode fisika kimia yang penting sebagai parameter dalam pengembangan produk dan pengendalian mutu sediaan obat yang didasarkan pada pengukuran kecepatan pelepasan dan melarut zat aktif dari sediaan (Lachman, dkk., 2008). Uji disolusi digunakan untuk uji bioavailabilitas secara *in vitro*, karena hasil uji disolusi berkorelasi dengan ketersediaan hayati obat dalam tubuh (Stoklosa dan Ansel, 1991).

Studi biofarmasetika memberikan fakta

bahwa metode fabrikasi dan formulasi dengan nyata mempengaruhi profil disolusi suatu obat. Profil disolusi mungkin dipengaruhi dari proses formulasi dan penggunaan bahan tambahan yang berbeda, seperti bahan pengisi, pengikat, penghancur, dan pelincir. Cara pengolahan bahan baku, bahan pembantu, dan prosedur yang dilaksanakan dalam formulasi sediaan tablet juga dapat mempengaruhi profil disolusi suatu obat (Shargel, dkk., 2009).

Stabilitas sediaan farmasi merupakan salah satu persyaratan mutu yang harus dipenuhi oleh suatu sediaan farmasi untuk menjamin penggunaan obat oleh pasien. Mutu setiap sediaan farmasi dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu manusia yang terlibat dalam mempersiapkan obat dan bahan yang digunakan, yang meliputi bahan berkhasiat dan eksipien yang digunakan. Sekarang dianut paham bahwa eksipien sama pentingnya dengan bahan berkhasiat, karena untuk sistem penghantar obat baru, karakteristik pelepasan obat ditentukan oleh eksipien. Selain itu, mutu juga dipengaruhi oleh peralatan yang digunakan dalam produksi, yang dapat berperan dalam keseragaman produk serta perlindungan terhadap sifat produk yang dihasilkan. Mutu sediaan obat harus ditunjang juga dengan cara produksi obat yang baik (CPOB atau GMP). Dalam CPOB diatur secara rinci agar dihasilkan sediaan farmasi yang memenuhi syarat tertentu CPOB menyangkut seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu dan bertujuan untuk menjamin bahwa obat yang dibuat senantiasa memenuhi persyaratan mutu yang telah ditentukan sesuai dengan tujuan penggunaannya (Agoes, dkk., 2008).

METODOLOGI

Bahan

Tablet metoklopramid HCl 10 mg generik bermerek (A, C) dan tablet metoklopramid HCl berlogo (B, D, E), metoklopramid HCl murni, akuades, kalium fosfat monobasa, natrium hidroksida.

Alat

Hardness tester (VANGUARD/YD-2), timbangan elektrik (*Metter / PL303*), alat uji disintegrasi (*Erweka ZT 502*), alat uji disolusi (*Erweka DT 700*), dan spektrofotometer UV (*Hitachi U-2810*).

Jalan Penelitian

1. Pemilihan sampel

Sampel tablet metoklopramid hidroklorida diperoleh dari Apotek yang berada di Yogyakarta, tablet yang digunakan dengan dosis 10 mg/tablet, terdiri dari 5 produk:

- Tablet metoklopramid HCl bermerek (A) yang merupakan produk inovator.
- Tablet metoklopramid HCl generik berlogo (B) dan tablet metoklopramid HCl bermerek (C) yang berasal dari pabrik X
- Tablet metoklopramid HCl generik berlogo (D) yang berasal dari pabrik Y
- Tablet metoklopramid HCl generik berlogo (E) yang berasal dari pabrik Z

2. Pemeriksaan Fisik Tablet

Dilakukan pemeriksaan fisik tablet, meliputi diameter dan ketebalan, bobot dan keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.

3. Penetapan kadar metoklopramid HCl dalam tablet

Sepuluh Tablet ditimbang, digerus menjadi serbuk. Serbuk ditimbang setara dengan 10 mg metoklopramid, dilarutkan dalam aquades sampai 100 ml dan di saring. Dibaca absorbansinya dengan spektrofotometer pada λ 272 nm.

4. Uji disolusi

- Larutan stok metoklopramid HCl
Dimasukkan metoklopramid HCl sebanyak 100 mg ke dalam labu ukur 100 ml dilarutkan dengan buffer fosfat pH 6,8 hingga 100 ml dan dihomogenkan.
- Penentuan panjang gelombang serapan optimum
Diencerkan larutan stok dengan buffer fosfat pH 6,8 dan serapan dibaca hingga diperoleh serapan antara 0,2-0,8. Pada konsentrasi metoklopramid HCl 10 μ g/

ml baca serapan pada panjang gelombang maksimum 200-400 nm.

- Pembuatan kurva baku metoklopramid HCl

Dari larutan stok metoklopramid HCl, dibuat seri konsentrasi 4, 6, 8, 10, 12, 14 μ g/ml. kemudian serapan dibaca pada panjang gelombang 272,5 nm.

- Penentuan kadar metoklopramid HCl terdisolusi

Uji disolusi terbanding dilakukan dengan alat disolusi tipe 2, kecepatan putar 50 rpm selama 60 menit. Medium disolusi larutan buffer fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml, suhu $37 \pm 0,5^\circ$ C. Satu tablet dimasukkan ke dalam bejana disolusi. Sampel diambil sebanyak 5 ml pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45 dan 60. Setiap pengambilan larutan, diganti dengan medium yang sama sebanyak 5 ml sehingga volumenya tetap. Serapan larutan diukur pada panjang gelombang 272,5 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan sifat fisik tablet

Uji pemeriksaan fisik tablet bertujuan untuk melihat kualitas sifat fisik tablet. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet seperti terlihat pada tabel I. Diameter tablet dan ketebalan tablet metoklopramid HCl yang tersedia dipasaran memiliki diameter dan ketebalan yang berbeda. Hal ini karena bobot dan formula masing-masing tablet berbeda serta dikempa dengan dengan ukuran *punch* dan *dies* yang juga berbeda. Dari hasil dari uji ketebalan dari 5 produk tablet metoklopramid HCl memenuhi persyaratan keseragaman ukuran karena memiliki koefisien variasi (CV) ketebalan yang baik dan seragam yaitu kurang dari 5 %. Semua produk dari masing-masing pabrik memenuhi syarat Farmakope Indonesia IV (Anonim, 1995) untuk diameter tablet yaitu tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 kali tebal tablet Kekerasan tablet metoklopramid HCl yang diuji berkisar 4 kg.

Kekerasan suatu tablet perlu diperhatikan karena akan berpengaruh terhadap waktu hancur suatu tablet dan kecepatan disolusi tablet. Semakin tinggi kekerasan tablet maka partikel-partikel yang menyusun suatu tablet

Tabel I. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet metoklopramid HCl

Produk	Ketebalan Tablet (mm)	CV (%)	Diameter Tablet (mm)	Bobot tablet (mg)	CV bobot tablet (%)	Kekerasan (kg)	Waktu Hancur (menit)
A	2,92 ± 0,007	0,24	7,04 ± 0,010	123,76 ± 2,98	2,40	4,19 ± 0,39	5,10 ± 0,10
B	3,16 ± 0,026	0,82	8,07 ± 0,016	199,08 ± 4,02	2,02	4,12 ± 0,41	5,11 ± 0,05
C	3,24 ± 0,007	0,22	8,02 ± 0,007	212,55 ± 4,76	2,24	4,00 ± 0,10	4,51 ± 0,44
D	2,99 ± 0,016	0,53	7,00 ± 0,007	124,60 ± 2,74	2,20	4,60 ± 0,19	6,37 ± 0,19
E	2,77 ± 0,012	0,43	7,06 ± 0,007	135,33 ± 3,14	2,32	4,92 ± 0,42	6,42 ± 0,51

Keterangan:

A = Produk Inovator

B = Obat Generik Berlogo pabrik X

C = Obat Generik Bermerek pabrik X

D = Obat Generik Berlogo pabrik Y

E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Tabel II. Hasil penetapan kadar metoklopramid hidroklorida dalam tablet

Produk	Kadar Obat Dalam Tablet (mg)	Kadar Obat dalam tablet (%)
A	10,440	104,395
B	9,808	98,080
C	9,960	99,595
D	9,926	99,260
E	10,136	101,361

akan semakin sulit untuk lepas dari sediaannya, sehingga waktu hancur meningkat dan kecepatan disolusi menurun.

Farmakope Indonesia (Anonim, 1995) memberikan batasan bahwa untuk tablet yang tidak bersalut memenuhi syarat waktu hancur jika waktu hancurnya kurang dari 15 menit. Hasil uji disintegrasi dari 5 macam produk tablet metoklopramid HCl menunjukkan waktu hancur yang kurang dari 15 menit (memenuhi persyaratan waktu hancur Farmakope Indonesia). Perbedaan waktu hancur tiap produk disebabkan karena adanya perbedaan formula dan proses produksi. Waktu hancur yang paling lama produk E, hal ini terkait dengan kekerasan produk E yang jauh lebih keras dibandingkan produk yang lain.

B. Penetapan Kadar

Penetapan kadar dilakukan untuk mengetahui kadar obat dalam tablet apakah telah memenuhi persyaratan sesuai yang

tercantum dengan etiket. Tablet metoklopramid hidroklorida mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Hasil penetapan kadar menunjukkan bahwa ke 5 produk memenuhi persyaratan sesuai Farmakope Indonesia edisi IV dan USP 32-NF 27 (Anonim, 1995; Anonim, 2009). Dari data hasil penetapan kadar metoklopramid HCl diperoleh kadar metoklopramid terendah pada produk B yaitu obat generik berlogo dengan kadar 98,080 %, sedangkan kadar metoklopramid tertinggi pada produk A (inovator) dengan kadar 104,395

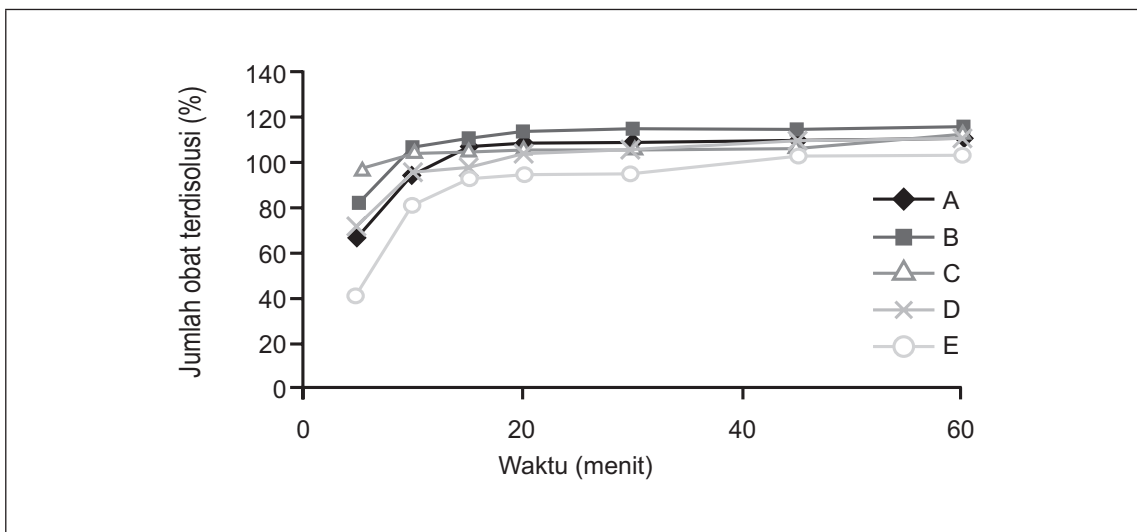
C. Uji Disolusi

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Hasil penentuan panjang gelombang maksimum metoklopramid HCl dengan spektrofotometri UV dalam larutan buffer fosfat pH 6,8, diperoleh hasil tiga puncak serapan yang merupakan ciri khas metoklopramid HCl pada

Tabel III. Kadar metoklopramid yang terdisolusi (%) tiap waktu

Produk	Waktu (menit)						
	5	10	15	20	30	45	60
A	68,34	94,53	107,09	108,40	108,62	108,96	110,99
B	82,08	106,45	110,55	113,73	114,67	114,03	115,21
C	97,53	104,28	104,67	105,31	106,08	106,18	112,47
D	71,74	95,886	98,57	103,01	105,18	107,91	109,24
E	42,25	80,82	92,88	95,01	95,89	102,96	103,13



Gambar 1. Profil disolusi beberapa produk tablet metoklopramid HCl

panjang gelombang 200 nm; 272,5 nm dan 308,5 nm. Panjang gelombang maksimum yang digunakan adalah 272,5 nm karena pada panjang gelombang 212,5 nm walaupun memiliki serapan tertinggi tetapi tidak dipilih karena dikhawatirkan pada panjang gelombang tersebut dipengaruhi matriks pengganggu atau analit-analit lain.

2. Pembuatan Kurva Baku

Persamaan kurva baku yang diperoleh untuk menghitung kadar obat yang terdisolusi adalah: $Y = 0,0339 X + 0,0526$, dengan nilai koefisien korelasi (r) = 0,999.

3. Hasil Uji Disolusi Tablet Metoklopramid HCl

Menurut Farmakope Indonesia IV dan USP 32 – NF 27 (Anonim, 1995; Anonim, 2009) persyaratan disolusi tablet metoklopramid HCl adalah dalam waktu 30 menit (Q_{30}) harus larut

tidak kurang dari 75% dari jumlah yang tertera pada etiket. Hasil uji disolusi diperoleh hasil bahwa kelima produk memenuhi persyaratan uji disolusi seperti terlihat pada tabel III.

Profil disolusi metoklopramid HCl tiap waktu seperti terlihat pada gambar 1. Dari gambar 1 terlihat bahwa profil disolusi ke 5 tablet metoklopramid HCl mirip, namun jumlah obat yang terlarut tiap satuannya berbeda. Untuk menilai kemiripan profil disolusi dapat menggunakan faktor kemiripan (f_2) (Anonim, 2005). Faktor kemiripan (f_2) digunakan untuk mengukur kedekatan atau ekuivalensi antara dua profil disolusi yang dihasilkan. Nilai f_2 dikatakan ekuivalensi apabila nilai $f_2 = 50$ atau lebih besar (50-100).

Nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk inovator sebagai pembandingan (A) dengan

Perbandingan Profil Disolusi Tablet...

produk generik berlogo (B,D dan E) dan bermerek (C), produk obat generik bermerek (C) dengan produk obat generik berlogo (B,D dan E), serta antar produk obat generik berlogo seperti terlihat pada tabel IV.

Tabel IV. Hasil perhitungan f_2 dari berbagai tablet Metoklopramid HCl

Produk Yang Diuji	Faktor Kemiripan (f_2)
Produk Inovator Dengan Produk Uji	
A – B	57,89
A – C	50,94
A – D	65,64
A – E	41,97
Produk Generik Bermerek Dengan Berlogo	
C – B	56,56
C – D	47,59
C – E	34,84
Antar Produk Obat Generik Berlogo	
B – D	50,81
D – E	46,83
E – B	34,16

Keterangan:

A = Produk Inovator

B = Obat Generik Berlogo pabrik X

C = Obat Generik Bermerek pabrik X

D = Obat Generik Berlogo pabrik Y

E = Obat Generik Berlogo Pabrik Z

Dari tabel IV terlihat bahwa produk generik yang dibandingkan dengan inovator memiliki kemiripan atau ekivalensi profil disolusi (nilai $f_2 < 50$) untuk produk B, C dan D. Sementara itu produk tablet generik berlogo dari pabrik Z (produk E) tidak memiliki kemiripan dengan produk inovator. Hal ini terlihat jelas dari profil disolusinya, jumlah obat yang terlarut tiap satuan waktunya jauh lebih kecil dibandingkan produk inovator (produk A) yang berarti tidak menunjukkan ekivalensi atau kemiripan profil disolusi (disolusi tidak sebanding).

Pada perbandingan produk obat generik bermerek dengan obat generik berlogo, nilai faktor kemiripan (f_2) antara produk C dan B yaitu 56,56 menunjukkan bahwa produk obat

generik berlogo ini memiliki ekivalensi atau kemiripan dengan obat generik bermerek yang diproduksi oleh pabrik yang sama, sedangkan produk C dan D yaitu 47,59 serta produk C dan E yaitu 34,84 tidak ekivalensi atau tidak memiliki kemiripan profil disolusi dengan produk obat generik berlogo yang diproduksi oleh pabrik yang berbeda.

Nilai faktor kemiripan (f_2) antar produk obat generik berlogo produk B dengan D yaitu 50,81 menunjukkan bahwa antar produk obat generik berlogo ini adalah ekivalensi atau memiliki kemiripan profil disolusi karena nilai $f_2 > 50$, sedangkan untuk produk D dengan E yaitu 46,83 dan untuk produk E dengan B yaitu 34,16 yang berarti nilai f_2 adalah tidak ekivalensi atau tidak memiliki kemiripan profil disolusi, karena nilai f_2 kurang dari 50. Perbedaan masing-masing produk dapat terjadi karena pada tiap produk dari masing-masing pabrik memiliki perbedaan dalam asal zat aktif, formula, formulasi dan proses manufaktur dari tiap produk yang dihasilkan, sehingga pada setiap produk obat memiliki profil disolusi yang berbeda-beda.

KESIMPULAN

Lima produk tablet metoklopramid HCl generik berlogo dan bermerek yang telah diuji memenuhi persyaratan sifat fisik tablet dan uji disolusi menurut Farmakope Indonesia Edisi IV dan USP 32-NF 27 yaitu dalam waktu 30 menit larut tidak kurang dari 75% dari jumlah yang tertera pada etiket (Anonim, 1995; Anonim, 2009). Hasil faktor kemiripan (f_2) produk inovator (A) menunjukkan kemiripan profil disolusi dengan produk uji (B, C, D), sedangkan dengan produk uji (E) tidak memiliki kemiripan profil disolusi. Nilai f_2 antara produk obat generik bermerek dengan berlogo pada produk obat yang dihasilkan oleh satu pabrik menunjukkan kemiripan profil disolusi, sedangkan untuk produk dengan beda pabrik tidak menunjukkan kemiripan profil disolusi. Pada perbandingan antar produk generik, hanya produk B dengan produk D yang menunjukkan kemiripan profil disolusi.

DAFTAR ISI

- Agoes G., Sukmadjaya., Sjuib F., Yessie S., Pamudji., Sasanti T., Darijanto., Suciati., Hadi D., Dicki M., Saleh W., Rahmad M., 2008., Penelitian Stabilitas Amoksisilin-kalium, *Laporan Penelitian*, Departemen Farmasi FMIPA, ITB, Bandung.
- Anonim, 2005, *Farmakope Indonesia, Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Anonim, 2005, *Pedoman Uji Bioekivalensi*, Badan Pengawas Obat dan Makanan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta available at : www.depkes.go.id/downloads/HK.02.02MENKES_068_I_2010.pdf (diakses 20 desember 2010)
- Anonim, 2007, *Bio waiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metoklopramide Hydrochlorida*, available at www.fip.org/files/fip/BPS/BCS/Stosik_2008.pdf (diakses 21 desember 2010).
- Anonim, 2009, *United States Pharmacopeia 32, The National Formulary 27*, CD Room edition, Twinbrook Parkway, Rockville, MD.
- Harrison, 1995, *Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam, Volume 1*, 244, ECG, Jakarta.
- Lachman, L., Lieberman, H.A., dan Kanig, L. L., 2008. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II, Edisi Ketiga*, 651-653, 657-662, UI Press, Jakarta.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. and Yu, A.B.C., 2009, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th Ed., 431-415, 425-432. Appleton-Century-Corft, New York.
- Stoklosa, M.J. dan Ansel, H.C., 1991, *Pharmaceutical Calculations*, 9th Ed., 74-89, Lea & Febriger, London.
- Sunoko, H. R., 2004, *Calculations Associated with Drug Availability and Pharmacokineticsin Strategy to Improve Drug Rationality*, 26-40, Medical Faculty Diponogoro University, Semarang.