

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sediaan Tablet *Liquisolid*

1. Definisi *liquisolid*

Liquisolid adalah suatu metode pembuatan tablet yang relatif baru, yang diperkenalkan oleh Spireas pada tahun 2002. Metode *liquisolid* merupakan metode untuk mengubah dari bentuk cair menjadi serbuk kering dengan sifat alir dan kompresibilitas yang baik melalui pencampuran fisik sederhana dengan menggunakan bahan pembawa dan penyalut tertentu (Hadisoewignyo, 2012). Metode ini menggabungkan obat yang tidak larut dalam air menjadi bentuk sediaan padat dengan pelepasan cepat (Wang *et al.*, 2017).

Prinsip sistem *liquisolid* adalah untuk menampung cairan yang mengandung obat (yaitu obat cair, larutan obat atau suspensi) dalam bentuk serbuk dan memasukkan obat dengan cara yang sama ke dalam kapsul gelatin lunak yang berisi cairan tersebut. Obat harus terlarut atau terdispersi secara molekuler begitu pula obat dalam bentuk obat cair (*liquid medication*). Peningkatan luas disolusi, peningkatan kelarutan dalam air, atau peningkatan sifat pembasahan, tablet *liquisolid* dari obat yang tidak larut dalam air menunjukkan sifat disolusi yang lebih baik sehingga meningkatkan bioavailabilitas (Wang *et al.*, 2017).

2. Keuntungan dan kerugian tablet *liquisolid*

Keuntungan pembuatan tablet *liquisolid* diantaranya adalah teknik pembuatannya sederhana, biaya produksinya cukup terjangkau, pelepasan obat dapat divariasikan dengan eksipien yang sesuai, zat aktif dapat berada dalam bentuk dispersi molekuler, cocok untuk produksi dalam jumlah besar, bioavailabilitas lebih baik daripada sediaan tablet konvensional (Hadisoewignyo, 2012).

Kerugian dari metode *liquisolid* yaitu memiliki keterbatasan dalam proses formulasi obat yang tidak larut dalam air pada dosis tinggi, dikarenakan obat dosis tinggi memerlukan penambahan pelarut, bahan pembawa, dan bahan penyalut dalam jumlah besar untuk memperoleh sifat alir dan kompresibilitas yang baik. Hal ini dapat mempengaruhi bobot tablet menjadi lebih besar, yang sulit ditelan oleh pasien (Wang *et al.*, 2017).

3. Model matematika tablet *liquisolid*

Formulasi *liquisolid* dapat menggunakan pendekatan matematis seperti yang dikemukakan oleh Spireas. Model matematika ini

digunakan untuk menghitung jumlah eksipien (pelarut, bahan pembawa dan bahan penyalut) untuk mencapai kemampuan alir dan kompresibilitas yang baik. Rasio *liquid medication* (W) terhadap bahan pembawa (Q) disebut faktor muatan cair (Lf). *Liquid medication* adalah obat tidak larut yang terdispersi dalam pelarut yang tidak mudah menguap (Hadisoewignyo, 2012).

Liquisolid load factor (Lf) merupakan perbandingan jumlah *liquid medication* (W) dan bahan pembawa (Q). Nilai Lf ditunjukkan pada persamaan (1).

$$L_f = \frac{W}{Q} \dots\dots\dots(1)$$

Nilai R : perbandingan antara berat bahan pembawa (Q) dan bahan penyalut (q). Nilai R ditunjukkan pada persamaan (2)

$$R = \frac{Q}{q} \dots\dots\dots(2)$$

Hubungan antara *liquid load factor* (Lf) dengan nilai R dinyatakan dengan persamaan (3) dan persamaan (4).

$$L_f = \phi + \varphi \dots\dots\dots(3)$$

$$L_f = \Psi + \phi (1/R) \dots\dots\dots(4)$$

Pada nilai ϕ dan φ sedemikian sehingga jumlah maksimum pelarut *non-volatile* yang dapat digunakan dan mempunyai kemampuan alir yang cukup baik. Ciri kompaktibilitas yang baik ditandai oleh kekerasan tablet yang tinggi dan tidak ada kebocoran cairan yang keluar pada saat proses pencetakan tablet dan ditandai dengan jumlah maksimum pelarut yang tidak mudah menguap yang ditandai dengan adanya nilai Ψ dan ϕ (Hadisoewignyo, 2012).

4. Mekanisme pelepasan obat *liquisolid*

4.1 Meningkatnya luas permukaan bahan obat. Pada saat bahan obat dalam teknik *liquisolid* dapat terlarut dalam pelarut *non-volatile* menghasilkan dispersi molekul dalam campuran serbuk. Hal ini akan memperbesar luas permukaan bahan obat untuk pelepasan yang lebih efektif. Akibatnya, peningkatan kandungan bahan obat melebihi batas kelarutan akan meningkatkan fraksi obat yang tidak larut dan memperlambat laju pelepasan. Laju pelepasan obat sebanding dengan kandungan bahan aktif dalam dispersi molekuler (FM). FM adalah perbandingan kelarutan bahan obat (Sd) terhadap konsentrasi bahan aktif (Cd) dalam pelarut (Hadisoewignyo, 2012).

$$F_M = \frac{S_d}{C_d} \dots\dots\dots(5)$$

4.2 Meningkatkan kelarutan obat dalam air. Metode untuk meningkatkan pelepasan pada obat yaitu dengan penambahan bahan pelarut yang digunakan. Kelarutan pada obat dapat dicapai dengan menambahkan pelarut *non-volatile* yang digunakan bertindak sebagai *co-solvent* (Hadisoewignyo, 2012). *Co-solven* dapat mempengaruhi polaritas obat, yang dapat dilihat melalui konstanta dielektriknya. *Co-solven* dengan konstanta dielektrik yang rendah dapat menurunkan konstanta dielektrik obat yang tidak larut dalam air setelah dicampur. Obat cenderung tidak larut dalam air sehingga semakin rendah konstanta dielektrik suatu pelarut maka semakin banyak obat yang dapat larut dalam pelarut tersebut. PEG 400 memiliki konstanta dielektrik sebesar 12,4 yang menempatkannya pada kategori konstanta dielektrik rendah (1-20) (UNC,1996).

4.3 Meningkatkan proses pembasahan. Pelarut *non-volatile* dapat berfungsi sebagai agen pengemulsi dan memiliki daya tarik permukaan yang rendah, sehingga dapat meningkatkan kemampuan pembasahan dari partikel-partikel padat cair. Tingkat kebasahan dalam teknik padat cair dapat diukur dengan mengukur sudut kontak (Hadisoewignyo, 2012).

5. Komponen bahan

5.1 Bahan obat. Teknik *liquisolid* bertujuan untuk meningkatkan pelepasan obat dari zat aktif yang sulit larut atau memiliki kelarutan yang rendah di dalam air. Contoh obat yang diuji menggunakan metode *liquisolid* meliputi ibuprofen, karbamazepin, hidrokortison, prednisolone dan piroksikam (Hadisoewignyo, 2012).

5.2 Pelarut *non-volatile*. Pelarut *non-volatile* yang digunakan dalam metode *liquisolid* harus aman secara oral, *inert*, dan tidak terlalu kental, dan sebaiknya menggunakan pelarut *non-volatile* yang larut dalam air, seperti propilen glikol, gliserin, PEG 200, PEG 400, polisorbate 20, polisorbate 80, serta senyawa lainnya. Kelarutan obat dalam pelarut *non-volatile* dapat mempengaruhi berat tablet dan profil disolusi. Kelarutan obat dalam pelarut semakin tinggi, maka jumlah bahan pembawa dan bahan penyalut yang diperlukan akan semakin rendah sehingga berat tablet dapat dikurangi. Kelarutan obat dalam pelarut yang semakin tinggi, maka nilai FM (fraksi obat terdistribusi molekuler) semakin besar serta memberikan peningkatan pada tingkat disolusi obat (Wang *et al.*, 2017).

5.3 Carrier material. *Carrier material* merupakan eksipien yang digunakan untuk penyerap obat cair dalam formulasi tablet dengan metode *liquisolid*. Kriteria bahan pembawa yang digunakan dalam formulasi *liquisolid* meliputi memiliki pori dan kemampuan penyerapan yang memadai untuk menyerap obat cair. Beberapa contoh bahan pembawa yang dapat digunakan dalam formulasi tablet *liquisolid* adalah amilum, berbagai jenis selulosa mikrokristalin, dan laktosa (Syed & Pavani, 2012).

5.4 Coating material. *Coating material* merupakan eksipien yang digunakan untuk penyalut dalam formulasi tablet dengan metode *liquisolid*. Bahan penyalut merujuk pada bahan yang sangat halus dengan daya serap tinggi seperti Aerosil, Neusilin, serbuk kalsium silikat atau magnesium aluminometasilikat. Bahan ini berperan penting dalam menutupi partikel pembawa yang basah dan membentuk serbuk yang tampak kering, tidak lengket, dan mudah mengalir dengan menyerap kelebihan cairan (Wang *et al.*, 2017).

5.5 Superdisintegrant. *Superdisintegrant* adalah bahan tambahan yang umumnya dipakai sebagai penghancur tambahan dalam tablet untuk mempercepat waktu hancur di dalam tubuh manusia. Fungsi bahan penghancur adalah membantu mempercepat waktu hancur tablet dengan membentuk granul-granul kecil yang mempercepat proses penghancuran. Mekanisme dari *superdisintegrant* adalah kemampuan mengapung yang sangat efektif dan cepat sehingga dapat mendorong tablet ke arah luar dengan kecepatan tinggi, sehingga menghasilkan proses hancurnya tablet dengan lebih cepat (Sulaiman, 2007). *Superdisintegrant* yang biasa digunakan dalam metode *liquisolid* adalah *Sodium Starch Glycolate* (SSG) (Wang *et al.*, 2017).

6. Cara pembuatan sediaan tablet *liquisolid*

Bahan obat awalnya didispersikan kedalam pelarut yang tidak mudah menguap dengan perbandingan tertentu antara zat aktif dan pelarut *non-volatile*. Campuran antara *carrier material* dan *coating material* ditambahkan ke dalam obat cair dengan cara diaduk di dalam mortir. Jumlah *carrier material* yang digunakan harus mencukupi agar dapat menghasilkan campuran dengan sifat alir dan kompresibilitas yang baik. Tambahkan bahan penghancur dan bahan tambahan lain yang diperlukan kedalam campuran tersebut, lalu campurkan didalam mortir. Kemudian serbuk *liquisolid* tersebut diuji sifat alirnya yang terdiri dari waktu alir, sudut diam, *Loss On Drying* dan apabila

memenuhi syarat, dikempa menjadi tablet. Tablet yang diperoleh dilakukan uji mutu fisik tablet, yang meliputi keseragaman sediaan (bobot dan kandungan), kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, kandungan zat aktif dalam tablet, kemudian dilakukan uji disolusi tablet (Hadisoewignyo, 2012).

7. Uji sifat alir serbuk *liquisolid*

7.1 Sudut diam. Sudut diam bisa mengukur gaya gesek dalam granul atau serbuk. Granul atau serbuk dimasukkan melewati corong vertikal yang stabil pada ketinggian yang telah ditentukan. Sudut diam (θ) dapat dihitung dengan mengukur tinggi kerucut (h) dan diameter kerucut (D) (Aslani & Eatesam, 2013) sudut diam dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\tan\theta = \frac{2h}{D} \dots\dots\dots (6)$$

7.2 Kecepatan alir. Sifat alir adalah sudut maksimum yang dapat terbentuk antara bidang horizontal dengan permukaan tumpukan partikel-partikel serbuk atau granul. Karakteristik pengukuran kecepatan alir berhubungan dengan gesekan interpartikel atau tahanan terhadap gerakan antar partikel (gaya kohesif antar partikel). Waktu alir yang baik adalah kurang dari 10 detik untuk 100 gram granul. Kecepatan alir granul yang baik adalah tidak kurang dari 10g/detik untuk 100 gram granul (Aslani & Eatesam, 2013).

$$\text{Kecepatan alir serbuk} = \frac{\text{Bobot (gram)}}{\text{waktu (detik)}} = \frac{100 \text{ gram}}{t \text{ detik}} \dots\dots\dots (7)$$

Tabel 1. Hubungan antara nilai sudut diam dan kemampuan mengalir

Sudut Diam (θ)	Kategori
$25^0 - 30^0$	Sangat baik
$31^0 - 35^0$	Baik
$36^0 - 40^0$	Agak baik
$41^0 - 45^0$	Cukup
$46^0 - 55^0$	Buruk
$56^0 - 65^0$	Sangat buruk
$>66^0$	Sangat buruk sekali

(Aulton & Taylor, 2013)

7.3 Loss On Drying (LOD). *Loss On Drying* digunakan untuk mengukur kadar air pada granul, semakin banyak air yang terkandung dalam granul maka semakin buruk kualitas sediaan yang dihasilkan. Sejumlah granul dimasukkan dalam alat *moisture analyzer balance*, alat diatur dengan suhu 105^0C . Alat dijalankan dan ditunggu sampai berat konstan, berat yang hilang dinyatakan sebagai kandungan lembab granul dengan satuan %. Pemeriksaan dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung nilai rata-ratanya (Siregar dan Wikarsa, 2010).

8. Uji mutu fisik sediaan tablet *liquisolid*

8.1 Keseragaman kandungan. Penetapan keseragaman kandungan didasarkan pada pengukuran konsentrasi tiap-tiap bahan aktif dalam suatu bentuk sediaan. Keseragaman kandungan pada sediaan padat ditetapkan dengan menentukan konsentrasi masing-masing 10 satuan dengan menggunakan metode analisis yang sesuai dan menghitung nilai toleransi. Pada umumnya, nilai toleransi dihitung menggunakan rumus berikut:

$$Np = |M - \bar{x}| + ks \dots\dots\dots (8)$$

Di mana M adalah nilai standar, \bar{x} adalah rata-rata dari masing-masing kandungan (X_1, X_2, \dots, X_n) yang dinyatakan dalam persentase, k adalah konstanta penerimaan dan s adalah simpangan baku sampel.

Tabel 2. Penggunaan uji keseragaman kandungan dan uji keseragaman bobot untuk sediaan

Bentuk sediaan	Tipe	Sub tipe	Dosis dan perbandingan zat aktif	
Tablet			$\geq 25 \text{ mg dan } \geq 25\%$	$< 25 \text{ mg atau } < 25\%$
	Tidak bersalut		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Salut	Selaput	Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan

(Kemenkes RI, 2014)

8.2 Keseragaman ukuran tablet. Uji ini dilakukan dengan menggunakan jangka sorong, ambil 20 tablet, lakukan pengukuran pada perbandingan diameter dan tebal tablet. Tablet yang baik memiliki diameter tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Dirjen POM, 1979).

8.3 Kekerasan. Uji kekerasan adalah uji mengenai kekompakan mekanis tablet. Pengujian ini perlu dilakukan untuk menjamin bahwa tablet akan tetap utuh pada proses mekanik, proses pengepakan, proses pengangkutan, hingga pada proses terakhir yaitu pengaplikasian. Persyaratan tablet yang baik memiliki kekerasan antara 4-8 kg (Arulkumaran & Padmapreetha, 2014).

8.4 Kerapuhan. Uji kerapuhan tablet untuk mengetahui kekuatan tablet dalam mempertahankan bentuknya akibat kerusakan tablet yang terjadi karena goncangan atau gesekan selama proses pengangkutan. Pengujian dilakukan dengan menyiapkan alat *friabilator tester*. Menentukan berat awal dengan cara mengambil 20 tablet,

timbang 20 tablet dan catat hasil penimbangannya. Masukkan tablet ke dalam alat friabilator tester. Alat diputar 25x putaran atau selama 4 menit. Keluarkan tablet dari alat, bersihkan dari debu yang menempel, kemudian timbang sebagai berat akhir. Nilai kerapuhan yang baik < 1% (Arulkumaran & Padmapreetha, 2014). Hitung kerapuhan tablet menggunakan rumus :

$$f = \frac{a-b}{a} \times 100\% \dots\dots\dots (9)$$

keterangan :

f : kerapuhan tablet

a : berat awal

b : berat akhir

8.5 Waktu hancur. Uji waktu hancur pada sediaan tablet dilakukan untuk mengetahui kesesuaian dengan batas waktu hancur yang ditentukan dalam masing-masing monografi. Pengujian waktu hancur tidak mengindikasikan bahwa komposisi atau zat aktifnya telah larut sepenuhnya. Waktu hancur didefinisikan sebagai waktu yang diperlukan tablet untuk hancur dalam media yang sesuai, kecuali dinyatakan lain untuk tablet tidak bersalut memiliki waktu hancur yang baik tidak lebih dari 15 menit (Depkes RI, 1979).

8.6 Disolusi. Disolusi merupakan proses terlarutnya zat aktif (bahan obat) dalam sediaan obat ke dalam suatu media. Umumnya, media yang digunakan adalah air. Obat harus terlebih dahulu larut dalam cairan untuk dapat diserap. Efektifitas suatu tablet dalam melepaskan obatnya agar dapat terserap sistemik bergantung pada kecepatan disintegrasi bentuk sediaan, deaglomerasi granul, dan kecepatan disolusi partikel bahan aktif (Sulaiman, 2007). Disolusi adalah suatu proses kinetik, maka dari itu proses ini diamati melalui pengamatan terhadap jumlah bahan aktif yang terlarut dalam media seiring berjalannya waktu. Disolusi juga memainkan peran penting dalam penyerapan. Kecepatan penyerapan yang memengaruhi efektivitas, intensitas, dan durasi kerja obat dalam tubuh, dapat diprediksi dengan memperhitungkan kecepatan pelepasan. Pada tahun 1897, Noyes dan Whitney mencoba mengukur jumlah obat yang terlarut dengan rumus berikut :

$$dW/dt = D.S/h (C_s - C) \dots\dots\dots (10)$$

Keterangan :

W : berat bahan aktif yang terlarut dalam media selama waktu t

dW/dt : laju disolusi zat aktif (gram/waktu)

D : koefisien difusi zat terlarut dalam media yang digunakan

S : luas kontak permukaan bahan aktif-medium

h: ketebalan lapisan tipis (film-difusi)

Cs : konsentrasi pada keadaan saturasi

C : konsentrasi bahan aktif terlarut pada waktu t

Untuk menguji disolusi sediaan tablet, interpretasi hasilnya dapat mengacu pada tabel penerimaan berikut :

Tabel 3. Tabel penerimaan uji disolusi

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria penerimaan
S ₁	6	Setiap unit sediaan tidak kurang dari Q + 5%
S ₂	6	Rata-rata dari 12 unit (S ₁ +S ₂) adalah lebih besar atau sama dengan Q dan tidak satu unit yang kurang dari Q-15%
S ₃	12	Rata-rata dari 24 unit (S ₁ +S ₂ +S ₃) adalah lebih besar atau sama dengan Q, tidak kurang dari Q-15%, dan tidak satu unitpun yang kurang dari Q-25%

(Kemenkes RI, 2014)

Pengujian tidak dilanjutkan sampai ke tahap tiga jika hasil pengujian memenuhi syarat S₁ dan S₂. Persentase kadar zat aktif yang terlarut dalam medium ditunjukkan oleh nilai Q pada setiap monografi (Kemenkes RI, 2014).

9. Validasi Metode Analisa

Validasi metode analisis merupakan proses penelitian terhadap parameter tertentu dengan memanfaatkan pengujian laboratorium untuk menunjukkan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan. Validasi metode dilakukan untuk memastikan bahwa metode analisis akurat, spesifik, dapat direproduksi, dan tahan terhadap spektrum analit yang akan dianalisis (Harmita, 2004). Prosedur validasi metode analisis sesuai dengan standar *United State Pharmacopeia* (USP, 2009), yang terdiri dari:

9.1 Linieritas dan Rentang. Kesesuaian metode analisis dapat diukur melalui linieritasnya, yaitu dengan kemampuan metode tersebut memberikan respons yang sejalan dengan konsentrasi analit dalam sampel, baik secara langsung maupun melalui perubahan matematik. Batas analit dapat ditentukan dengan akurasi, ketepatan, dan linieritas yang dapat diterima, dinyatakan dalam rentang metode (Harmita, 2004). Keseragaman kandungan harus mencapai setidaknya 70% hingga 130% dari konsentrasi yang diuji, tergantung pada karakteristik bentuk sediaan yang digunakan. Uji disolusi harus mencapai +20% dari rentang spesifik 9. Seperti pada sediaan pelepasan terkontrol, di mana setelah 1 jam harus mencapai 20%, dan setelah 24 jam harus mencapai lebih dari 90%. Rentang konsentrasinya harus berkisar antara 0%

hingga 10% dari konsentrasi yang tertera pada label (Kemenkes RI, 2020). Analisis regresi linier $Y = a + bx$, korelasi r digunakan sebagai parameter untuk menunjukkan adanya hubungan linier. Hubungan linier dapat tercapai bila nilai r adalah $+1$ atau -1 (tergantung pada arah garis) dan nilai $b = 0$. Sensitivitas analisis dipengaruhi oleh peralatan yang digunakan dan dapat dilihat dari nilai a (Harmita 2004).

9.2 Batas deteksi (*limit of detection, LOD*). Definisi batas deteksi parameter uji adalah jumlah minimum analit dalam suatu sampel yang dapat dideteksi secara signifikan dibandingkan dengan nilai blanko (Harmita, 2004). Keberadaan analit dapat diamati pada batas deteksi. Namun, konsentrasinya tidak dapat diukur secara kuantitatif (Yuwono & Indrayanto, 2005). Batas deteksi (LOD) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi menggunakan persamaan (11).

$$LOD = 3,3 \times \frac{sx/y}{b} \dots\dots\dots (11)$$

9.3 Batas kuantifikasi (*limit of quantification, LOQ*). Batas kuantifikasi adalah nilai konsentrasi terendah yang dapat ditentukan dalam kondisi analitis dengan akurasi dan presisi yang dapat diterima. Pada umumnya, batas kuantifikasi dapat diperkirakan sebagai tiga kali lipat batas deteksi (Yuwono & Indrayanto, 2005). batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari perhitungan rumus persamaan kurva kalibrasi menggunakan persamaan (12).

$$LOQ = 10 \times \frac{sx/y}{b} \dots\dots\dots (12)$$

Keterangan :

Sx/y = sisa simpangan baku serapan

B = kemiringan kurva kalibrasi persamaan regresi linier

9.4 Precision (keseksamaan). Keseksamaan merupakan parameter yang menunjukkan sejauh mana hasil uji individual sesuai dengan hasil rata-rata yang diukur dengan distribusi hasil individual jika prosedur diulang pada sampel-sampel yang homogen (Harmita, 2004). Keseksamaan ditentukan dengan menggunakan setidaknya sembilan metode pengujian yang mencakup rentang yang ditentukan dalam prosedur (tiga konsentrasi dan tiga pengulangan dari setiap konsentrasi), atau setidaknya enam pengujian pada konsentrasi 100%. Simpangan baku atau simpangan baku relatif dari serangkaian pengukuran digunakan untuk mengukur keakuratan prosedur analisis. Uji menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT), angka

RSD (*Relative Standard Deviation*) berkisar antara 1-2% untuk senyawa-senyawa yang memiliki kadar yang cukup tinggi. Namun, untuk senyawa dengan konsentrasi yang sangat rendah, RSD dapat mencapai 5-15% (Gandjar dan Rohman, 2007). Menghitung standar deviasi (SD) dan simpangan baku relatif (RSD). Deviasi standar adalah akar kuadrat dari jumlah simpangan setiap pengukuran dari rata-rata dibagi dengan derajat kebebasan. Formula SD dapat ditemukan dengan rumus persamaan (13).

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(X-\bar{x})^2}{(N-1)}} \dots\dots\dots(13)$$

Keterangan :

X = nilai terukur

\bar{x} = rata-rata (mean) nilai terukur

N = frekuensi pengukuran

Nilai $\frac{\sum(X-\bar{x})^2}{(N-1)}$ disebut sebagai varian (v) jadi $SD = \sqrt{v}$. Sehingga, semakin cepat metode yang digunakan maka semakin kecil nilai standar deviasi (SD) dari serangkaian pengukuran (Gandjar & Rohman 2007). Koefisien variasi (CV) atau deviasi standar relatif (RSD) biasanya dinyatakan dalam persentase. Semakin kecil nilai RSD untuk serangkaian pengukuran, maka semakin akurat metode yang digunakan. Rumus untuk menghitung standar deviasi relatif adalah:

$$RS = \frac{100 \times SD}{\bar{x}} \dots\dots\dots(14)$$

Keterangan :

RSD = simpangan baku relative (%)

SD = simpangan baku

\bar{x} = mean (rata-rata)

9.5 Accuracy (ketepatan). Ketepatan merupakan ukuran yang menyatakan tingkat kedekatan antara kadar analit yang sebenarnya dengan hasil analisis yang diperoleh. Akurasi ditentukan sebagai % perolehan kembali (% recovery) analit yang ditambahkan. Penentuan akurasi minimum menggunakan 9 pengukuran pada 3 tingkat konsentrasi berbeda yang mencakup rentang tertentu (misalnya 3 konsentrasi dan 3 ulangan setiap konsentrasi) (ICH 2005). Ketepatan ditentukan dengan dua metode yaitu *spiked placebo recovery* dan *standart addition method*. metode *spiked method* digunakan jika analisis konsentrasi analit ditambahkan ke dalam matriks sampel analit (plasebo), sedangkan metode *spiked placebo recovery* digunakan ketika matriks dan eksipien tidak tersedia. Akurasi dinyatakan sebagai

persentase perolehan kembali jumlah analit yang ditambahkan ke produk akhir, yang sudah mengandung analit tersebut. (Harmita, 2004).

Spiked placebo recovery dapat dihitung dengan rumus:

$$\% \text{ Rec} = \frac{X_d}{X_o} \times 100 \dots\dots\dots(15)$$

Keterangan :

X_d = kandungan analit yang dihitung

X_o = kandungan analit teoritis

Standart addition method dapat dihitung dengan rumus:

$$C = S \left[\frac{R_1}{R_2 - R_1} \right] \dots\dots\dots(16)$$

Keterangan :

C = konsentrasi analit dalam sampel

S = konsentrasi analit yang ditambahkan kedalam sampel

R1 = reaksi yang diberikan sampel

R2 = reaksi penambahan analit dan campuran sampel

$$\% \text{ Perolehan Kembali} = \frac{(C_f - C_a)}{C^*A} \times 100 \dots\dots\dots(17)$$

Keterangan :

C_F = total konsentrasi sampel hasil pengukuran

C_A = konsentrasi sampel sebenarnya

C^*_A = konsentrasi analit yang ditambahkan

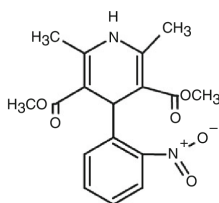
Tabel 4. Kriteria penerimaan akurasi dan presisi pada konsentrasi analit yang berbeda (Yuwono & Indrayanto, 2005)

Kadar analit (%)	Unit	Rata-rata perolehan Kembali (%)	Keseksamaan (RSD, %)
100	100%	98-102	1,3
≥ 10	10%	98-102	2,7
≥ 1	1%	97-103	2,8
$\geq 0,1$	0,1%	95-105	3,7
0,01	100 ppm	90-107	5,3
0,001	10 ppm	80-110	7,3
0,0001	1 ppm	80-110	11
0,00001	100 ppb	80-110	15
0,000001	10 ppb	60-115	21
0,0000001	1 ppb	40-120	30

B. Sistematika Bahan

1. Nifedipin

Nifedipin merupakan serbuk kuning yang terurai oleh cahaya langsung, praktis tidak larut dalam air, dan sedikit larut dalam aseton. Nifedipin mempunyai berat molekul sebesar 346,33 g/mol dengan titik leleh 171^0 - 175^0 C (Kemenkes RI, 2020).



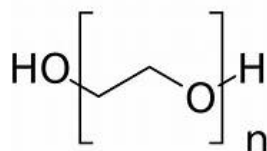
Gambar 1. Struktur kimia nifedipin (Kemenkes RI, 2020)

Nifedipin adalah penghambat saluran kalsium dihidropiridin yang digunakan untuk mengobati hipertensi dan angina pektoris sebagai vasodilator yang dianggap memiliki potensi paling poten. Nifedipin dapat menyebabkan relaksasi pada otot polos vaskuler dan miokardium dengan cara menghambat masuknya ion kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Bioavailabilitas nifedipin secara oral adalah 40-60% dari dosis yang diberikan. Sebesar 90% dosis yang diberikan berikatan dengan protein plasma. Nifedipin memiliki waktu paruh yang cukup singkat yaitu 2-4 jam (Syahrana *et al.*, 2021).

Nifedipin bersifat lipofilik dan memiliki kelarutan yang rendah. Nifedipin sukar larut dalam air dengan kelarutan sebesar 1 : 10.000 dan mudah larut dalam aseton dengan kelarutan 1 : 10. Menurut sistem klasifikasi biofarmasi, nifedipin diklasifikasikan sebagai obat kelas II, dimana obat kelas II seperti nifedipin ditandai dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Kelarutan yang rendah dapat memperlambat disolusi. Nifedipin juga dipengaruhi oleh metabolisme lintas pertama, sehingga dapat mengurangi bioavailabilitas oral. Oleh karena itu, bioavailabilitas senyawa yang kurang larut dalam air seperti nifedipin bergantung pada strategi farmasi, dalam meningkatkan kelarutan obat dan mengganggu metabolisme lintas pertama (Aisy *et al.*, 2021).

2. Polyethylene Glycol 400 (PEG 400)

Polietilen Glikol 400 merupakan suatu senyawa polimer yang terdiri dari etilen oksida dan air, dengan rumus kimia $\text{H}(\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$, dimana n menunjukkan jumlah rata-rata gugus oksietilen, dengan nilai n rata-rata berkisar antara 8,2 hingga 9,1 (Kemenkes RI, 2020).

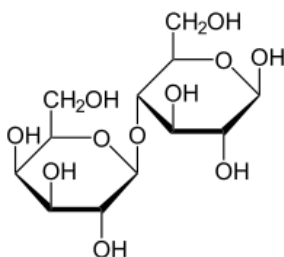


Gambar 2. Struktur kimia PEG (Kemenkes RI, 2020)

PEG memiliki ikatan hidrogen yang kuat dengan air, oleh karena itu mudah terlarut dalam air dan banyak pelarut organik. PEG sering digunakan dalam industri farmasi, makanan, kimia, dan kosmetik. PEG tidak bersifat toksik dan sangat mudah larut dalam air, sehingga sangat cocok digunakan sebagai pelarut dalam proses pemurnian bahan biologis (Soltanpour *et al.*, 2014). Polietilen Glikol 400 adalah cairan kental bening, tidak berwarna atau hampir tidak berwarna, dengan bau khas yang lemah, serta sedikit higroskopis. PEG 400 adalah golongan dari polietilen glikol dengan berat molekul berkisar 380 sampai 420, titik didih sebesar 238°C serta densitas sebesar 1,110 sampai 1,140 (Kemenkes RI, 2020). Adapun fungsi dari PEG 400 biasanya digunakan sebagai pelarut pada konsentrasi antara 6% - 8,5% (Titami & Sulaiman, 2019).

3. Laktosa

Laktosa merupakan serbuk putih yang mudah mengalir. Nama lain dari laktosa adalah 4-O-beta-D-Galaktopiranosil-D-glukosa. Berat molekul laktosa juga tidak berubah. Dengan berat molekul 360,31 g/mol dan titik leleh 214°C , laktosa mudah terlarut dalam air secara perlahan, hampir tidak larut dalam etanol (Kemenkes RI, 2020). Laktosa menunjukkan stabilitas yang optimal dan berfungsi sebagai senyawa pelepas dan pengatur laju disolusi zat aktif. Sebagai salah satu material pembawa golongan sakarida, laktosa memiliki peran penting dalam industri farmasi (Nithiyanantham *et al.*, 2012).



Gambar 3. Struktur kimia laktosa (Kemenkes RI, 2020)

Laktosa monohidrat sering disebut sebagai gula susu, yang mengandung 1 molekul glukosa dan satu molekul galaktosa. Laktosa memiliki kemampuan larut yang lebih rendah dibandingkan dengan gula lainnya (Kemenkes RI, 2020). Penggunaan laktosa dalam formulasi umumnya menunjukkan pelepasan zat aktif yang baik, mudah dikeringkan, memiliki harga yang terjangkau, dan tidak sensitif terhadap perubahan kekerasan tablet yang moderat. Laktosa sangat sesuai digunakan dalam tablet dengan konsentrasi zat aktif yang rendah

karena mudah dicampur secara homogen. Konsentrasi laktosa sebagai bahan penyerap 65-85% (Siregar, 2008).

4. Aerosil

Aerosil memiliki nama lain yaitu silikon dioksida, Cab-o-sil, silika berasap, dan HDK Wacker N20. Aerosil merupakan silikon dioksida tulen yang dikenal dapat menyerap jumlah air yang besar dalam jumlah yang sedikit. Aerosil berbentuk serbuk putih keperakan yang ringan, tidak berbau, dan tidak berasa dengan berat molekul 60,08 dan hampir tidak larut dalam pelarut organik, asam, dan air, kecuali asam hidrofluorat. Aerosil larut dalam larutan alkali yang panas. Aerosil berperan sebagai agen pelicin pada konsentrasi 0,1-0,5% (Hapgood, 2009).

5. Avicel PH 102 (*Mycrocrystalline Cellulose*)

Avicel PH 102 merupakan salah satu merk dagang dari mikrokristalin selulosa. Mikrokristalin selulosa (MCC) ialah bahan yang dihasilkan dari selulosa kayu alpha yang diproses dengan hidrolisis asam untuk membuang bagian selulosa amorf. Hasilnya adalah partikel mikrokristalin berbentuk jarum, halus, tanpa rasa dan bau, serta tidak berupa serat yang memiliki sifat aliran yang buruk. Sehingga untuk mengatasi permasalahan tersebut perlu diolah secara bersama-sama sehingga memberikan berbagai keunggulan (Sulaiman & Sulaiman, 2020).

Avicel PH 102 berfungsi sebagai *filler binder* pada metode kempa langsung pada konsentrasi 20%-90%. Avicel PH 102 memiliki ukuran partikel 100 µm, kadar air 3 sampai 5%, dan berat jenis 0,28-0,33 g/cc. Avicel PH-102 dapat terlarut dengan larutan NaOH sebanyak 5%, namun tidak dapat terlarut dalam air, pelarut organik tertentu, atau larutan asam (Sulaiman & Sulaiman, 2020)

6. Sodium Starch Glycolate (SSG)

Garam natrium dari eter karboksil metil amilum, atau *Sodium starch glycolate*, merupakan zat disintegran yang umumnya digunakan dalam konsentrasi antara 2-8%. SSG berbentuk serbuk putih atau putih pucat, tidak berbau dan tidak berasa. Granul sferisnya berdiameter 30-10 µm dan mudah mengalir. SSG sangat higroskopis dan larut dalam air. Garam sodium, explosol, explotab, glycolys, primogel, pati karboksi metil, tablo, dan vivastar adalah beberapa sinonim SSG. SSG harus disimpan dalam wadah tertutup pada suhu yang tepat, untuk mencegah penggumpalan akibat kelembaban (Rowe *et al.* 2009).

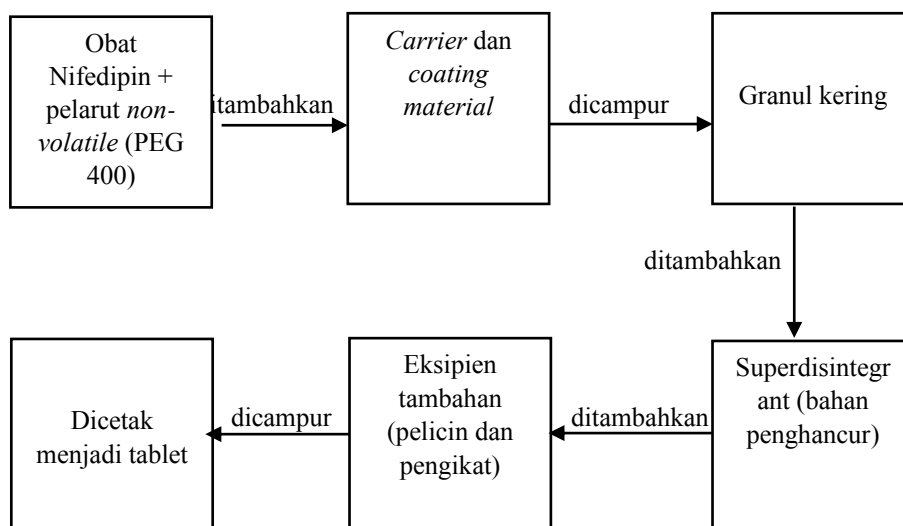
Mekanisme kerja SSG melibatkan penyerapan air melalui wicking, kemudian diikuti pengembangan yang cepat dan besar dalam jumlahnya. Swelling SSG pada air memiliki kemampuan mencapai 300 kali volume awalnya (Rowe *et al.* 2009).

7. Magnesium Stearat

Magnesium stearat memiliki rumus molekul $C_{16}H_{70}MgO_4$ dan merupakan senyawa magnesium yang terdiri dari campuran asam organik padat yang dihasilkan dari lemak. Fungsinya adalah sebagai bahan pelicin pada tablet. Kandungan magnesium stearat dalam tablet berbagai jenis tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO. Zat ini berbentuk serbuk halus, berwarna putih, licin, dan mudah menempel pada kulit. Selain itu, magnesium stearat memiliki aroma lemah yang khas. Dalam etanol, eter, dan air, zat ini hampir tidak larut (Kemenkes RI, 2014).

Pemanfaatan magnesium stearate sebagai pelican atau *lubricant* bervariasi antara 0,25-5%. Disarankan untuk menghindari penggunaan magnesium stearat dalam konsentrasi yang tinggi karena bersifat hidrofobik yang dapat menyulitkan air untuk menembus tablet. Hal ini dapat memperburuk waktu hancur tablet. Selain itu, sebaiknya waktu pencampuran juga singkat (Rowe *et al.* 2009).

C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

D. Landasan Teori

Nifedipin adalah penghambat saluran kalsium dihidropiridin yang digunakan untuk mengobati hipertensi dan angina pectoris sebagai vasodilator yang dianggap memiliki potensi paling poten. Nifedipin dapat menyebabkan relaksasi pada otot polos vaskuler dan miokardium dengan cara menghambat masuknya ion kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Bioavailabilitas nifedipin secara oral adalah 40-60% dari dosis yang diberikan. Sebesar 90% dosis yang diberikan berikatan dengan protein plasma. Nifedipin memiliki waktu paruh yang cukup singkat yaitu 2-4 jam (Syahrana *et al.*, 2021). Teknik *liquisolid* merupakan salah satu teknik pembuatan tablet yang digunakan untuk meningkatkan disolusi dan kelarutan obat yang kurang mudah terlarut atau memiliki kelarutan yang buruk dalam air, dengan harapan dapat meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitas obat (Hadisoewignyo, 2012).

PEG 400 adalah salah satu pelarut (*cosolvent*) yang sering digunakan dalam metode *liquisolid* untuk meningkatkan kelarutan zat aktif yang sulit larut. PEG 400 memiliki kemampuan untuk meningkatkan pelepasan obat yang cukup tinggi (Mohiuddin *et al.*, 2014). Pelarut (*cosolvent*) juga bisa memengaruhi bobot tablet, semakin banyak zat pengencer yang ditambahkan, semakin banyak penyerap yang digunakan. Bahan penyerap (*carrier material*) yang digunakan adalah laktosa. Laktosa sesuai sebagai bahan tambahan dalam obat dengan kandungan zat aktif dalam jumlah kecil karena mudah tercampur secara homogen selama proses pencampuran (Siregar, 2008). Laktosa memiliki karakteristik yang bersifat cenderung larut dalam air sebagai eksipien yang mempunyai dampak yang lebih dominan terhadap kemampuan bahan untuk terkompresi dan mengalir (Kusuma & Prabandari, 2020).

Pada penelitian yang dilakukan oleh M. Mohiuddin (2014) pembuatan formulasi tablet *liquisolid* glyburide 5 mg dengan menggunakan pelarut PEG 400 pada konsentrasi 5 mg, menunjukkan bahwa tablet tersebut mampu hancur dalam waktu kurang dari lima menit, memiliki nilai kerapuhan kurang dari 0,5%, dan dapat terdisolusi secara sempurna 100% dalam waktu 15 menit (Mohiuddin *et al.*, 2014). Dan pada penelitian yang dilakukan oleh Ikhwan (2020) pembuatan formulasi tablet *liquisolid* Piroksikam 10 mg dengan menggunakan laktosa sebagai *carrier material* pada konsentrasi 135 mg atau sama

dengan perbandingan 100% laktosa diduga sebagai formula yang terbaik. Menunjukkan bahwa tablet tersebut mampu hancur dalam waktu kurang dari lima menit, memiliki nilai kerapuhan kurang dari 0,5%, memiliki nilai kekerasan 4-6 kg, nilai disolusi lebih dari 75%, dan kadar 99-101% dibandingkan dengan kadar secara teoritik (Kusuma & Prabandari, 2020)

Berdasarkan latar belakang diatas maka dirancang sediaan *liquisolid* nifedipin menggunakan kombinasi PEG 400 sebagai pelarut dan laktosa sebagai bahan penyerap. Penentuan formula terbaik pada campuran pelarut PEG 400 dan laktosa sebagai penyerap (*carrier material*) dalam proses pembuatan tablet nifedipin yang dapat memperbaiki kekerasan, waktu hancur, kerapuhan, dan mempercepat kelarutan obat dengan menggunakan metode kempa langsung.

E. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori dan rumusan masalah tersebut, dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

1. Penggunaan kombinasi antara PEG 400 dan laktosa akan memberikan pengaruh terhadap mutu fisik dan disolusi tablet *liquisolid* nifedipin, sehingga dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan kurang dari 7, waktu hancur yang singkat, kerapuhan kurang dari 1%, dan meningkatkan laju disolusi obat.
2. Perbandingan konsentrasi tertentu PEG 400 dan laktosa dapat menghasilkan tablet *liquisolid* nifedipin dengan memberikan formula terbaik yang diamati dengan parameter kritis kekerasan, waktu hancur, kerapuhan, dan disolusi tablet.