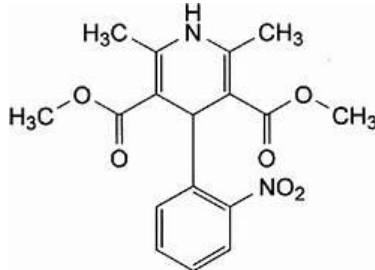


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sistematika Bahan

1. Nifedipin



Gambar 1. Struktur Kimia Nifedipin (Kemenkes RI., 2020).

Nifedipin adalah agen penghambat saluran kalsium *dihydropyridine* yang dapat digunakan untuk mengobati hipertensi dan angina pectoris. Pengobatan hipertensi menggunakan nifedipin secara oral dapat diberikan dengan dosis 10 mg sampai 40 mg dua kali sehari, atau 20 mg sampai 90 mg satu kali sehari (Aisy *et al.*, 2021). Nifedipin memiliki waktu paruh eliminasi 2-6 jam dengan jendela terapeutik 20-80 mg/mL dan diabsorpsi cepat dan hampir sempurna (90%) di lambung (Ikasari, 2018). Nifedipin berbentuk serbuk kuning dan dapat terurai oleh cahaya langsung. Nifedipin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0% C₁₇H₁₈N₂O₆ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (Kemenkes RI., 2020).

Nifedipin termasuk dalam *Biopharmaceutic Classification System* (BCS) kelas 2 yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Hansmann *et al.*, 2016). Kelarutan nifedipin dalam air sebesar 1:10.000 atau praktis tidak larut dalam air dan larut dalam aseton 1:10 (Aisy *et al.*, 2021). Kelarutan nifedipin yang rendah dapat menurunkan kemampuan disolusi sehingga bioavailabilitas obat dalam tubuh menurun. Menurunnya bioavailabilitas dalam tubuh juga dipengaruhi oleh metabolisme lintas pertama, untuk mencegah metabolisme lintas pertama dari nifedipin dapat dilakukan dengan meningkatkan kelarutan nifedipin dalam air (Aisy *et al.*, 2021).

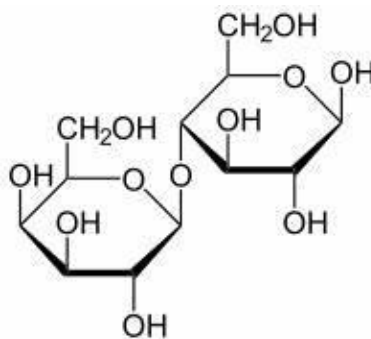
2. Transcutol



Gambar 2. Struktur Kimia Transcutol (Kemenkes RI., 2014).

Transcutol rumus molekul $C_6H_{14}O_3$ dengan nama lain dietilen glikol monoetil eter merupakan alkohol primer yaitu etanol yang tersubstitusi oleh gugus 2-etoksietoksi pada posisi 2. Dietilen glikol monoetil eter mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_6H_{14}O_6$. Dietilen glikol monoetil eter diproduksi dari kondensasi etilen oksida dan alkohol kemudian didestilasi. (Kemenkes RI., 2014). Dietilen glikol monoetil eter berbentuk cairan jernih yang tidak berwarna, tidak terlalu kental, memiliki titik didih tinggi, higroskopis, berasa pahit, dan bau agak amis. Dietilen glikol monoetil eter memiliki titik didih 196°C , titik leleh -108°F , desintas 0.9885 g/cm^3 (20°C), dan tegangan permukaan $31,8\text{ mN/m}$ ($=\text{dyn/cm}$) pada 25°C . Dietilen glikol monoetil eter dapat bercampur dengan eter, piridin, kloroform. Dapat larut dengan etanol, aseton, benzena, sangat larut dalam etil eter, dan air pada suhu 25°C . Selain itu, dietilen glikol monoetil eter telah digunakan sebagai pelarut *non-volatile* dalam metode *liquisolid*, karena dapat bertindak sebagai ko-surfaktan dan mengurangi sudut kontak antara pembawa cair dengan partikel obat sehingga dapat meningkatkan kelarutan zat aktif yang tidak larut dalam air (Argade *et al.*, 2019).

3. Laktosa



Gambar 3. Struktur Kimia Laktosa (Kemenkes RI., 2020).

Laktosa merupakan serbuk berwarna putih atau hampir putih yang mudah larut di dalam air dan praktis tidak larut dalam etanol. Laktosa memiliki berat molekul sebesar $342,30\text{ g/mol}$ dan memiliki titik didih 214°C (Kemenkes RI., 2020). Laktosa dapat digunakan sebagai bahan pengisi untuk menambah bobot tablet. Sifat alir masa serbuk dapat diperbaiki dengan penambahan laktosa karena laktosa memiliki sifat alir dan kompaktibilitas yang baik. Selain itu laktosa dapat digunakan sebagai eksipien karena memiliki sifat hidrofilik yang dapat memberi pengaruh pada kompaktibilitas dan flowabilitas serbuk.

Penambahan laktosa juga dapat meningkatkan laju disolusi dari zat aktif (Kusuma & Prabandari, 2020).

4. Aerosil

Untuk menghasilkan sifat alir yang baik pada disolusi dapat ditambahkan aerosil yang merupakan bahan tambahan yang dapat digunakan sebagai glidan. Aerosil sering digunakan sebagai bahan tambahan untuk mengurangi gesekan antar partikel karena aerosil dapat mengatur aliran partikel dan mengurangi lengketnya partikel satu dengan lainnya. Aerosil berbentuk serbuk berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, larut dalam larutan alkali hidroksida, praktis tidak larut dalam asam (kecuali asam flourida), air, dan pelarut organik. Aerosil dapat mempengaruhi laju disolusi karena merupakan senyawa hidrofobik. Aerosil dapat membentuk lapisan disekeliling partikel yang mengakibatkan menurunnya laju disolusi dan waktu hancur (Syofyan *et al.*, 2014). Aerosil dapat berfungsi sebagai glidan pada konsentrasi 0,1-0,5% (Prabowo., 2016).

5. Avicel PH-102

Bahan tambahan yang dapat digunakan sebagai *filler-binder agent* salah satunya adalah avicel PH-102. Ciri spesifik avicel yaitu sebuk berwarna putih, tidak berasa, tidak berbau, memiliki kelarutan larut dalam 5% b/v larutan NaOH, praktis tidak larut dalam air, asam, dan pelarut organik. Avicel dapat digunakan sebagai bahan pengikat sekaligus adsorben pada konsentrasi 20-90%. Selain itu avicel juga dapat meningkatkan disintegrasi tablet, memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir serbuk (Prabowo., 2016).

6. Sodium Starch Glycolate (Explotab)

Sodium starch glycolate (SSG) merupakan serbuk berwarna putih atau hampir putih yang dapat mengalir bebas dan bersifat higroskopis. *Sodium starch glycolate* dalam formulasi tablet dapat digunakan sebagai penghancur dengan konsentrasi 2%-8%. *Sodium starch glycolate* dapat menyebabkan masuknya air ke dalam tablet sehingga menimbulkan pembengkakan akibatnya tablet dapat cepat terdisintegrasi (Rowe *et al.*, 2009).

7. Magnesium Stearat

Magnesium stearat berbentuk serbuk halus berwarna putih, berbau khas lemah, dan mudah melekat di kulit. Magnesium stearate tidak larut di dalam air, maupun di dalam eter (Kemenkes RI., 2020). Magnesium stearate dapat digunakan sebagai lubrikan pada konsentrasi

0,25-5% (Rowe *et al.*, 2009). Magnesium stearate biasanya ditambahkan di waktu akhir pencampuran. Magnesium stearate harus menempel pada permukaan dinding dan harus dapat mengurangi gesekan antar permukaan tablet. Magnesium stearate bersifat tidak higroskopis/ bersifat hidrofobik sehingga dapat menurunkan disintegrasi dan disolusi tablet.

B. Sediaan Tablet *Liquisolid*

1. Definisi *Liquisolid*

Spireas *et al* pertama kali memperkenalkan teknik *liquisolid* yang merupakan metode untuk peningkatan disolusi obat yang tidak larut dalam air dengan memasukkan obat yang tidak larut air ke dalam sediaan lepas cepat (Wang *et al.*, 2017). Teknik *liquisolid* dibuat dengan melarutkan obat padat yang tidak larut dalam air ke dalam sistem pelarut yang tidak mudah menguap (*non-volatile*) menjadi suspensi atau bentuk padat cair kemudian dicampurkan ke bahan pembawa berpori dan bahan pelapis kemudian dikempa menjadi tablet (Gubbi & Jarag, 2009). Teknik *liquisolid* dapat menghasilkan serbuk yang kering, mengalir bebas, dan mudah dimampatkan (Santosh *et al.*, 2016). Peningkatan kelarutan obat yang tidak larut dalam air dengan metode *liquisolid* dapat menggunakan obat dengan dosis yang rendah dan termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasi kelas 2 dan 4 misalnya digoksin, prednisolone, nifedipin, dll (Santosh *et al.*, 2016).

2. Tujuan Pembuatan Sediaan Tablet *Liquisolid*

Tujuan dibuat sediaan tablet *liquisolid* adalah untuk memperbaiki kelarutan obat yang sukar larut dalam air. Pada pembuatan tablet dengan metode *liquisolid* zat aktif dapat terdispersi seluruhnya atau sebagian sehingga dapat meningkatkan laju disolusi karena mengalami peningkatan sifat pembasahan (Wang *et al.*, 2017).

3. Keuntungan dan Kerugian Tablet *Liquisolid*

Keuntungan dari pembuatan tablet *Liquisolid* adalah dapat meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat yang sedikit larut dalam air, sangat sedikit larut dalam air, dan praktis tidak larut dalam air. Eksipien yang dibutuhkan tidak terlalu banyak, mudah didapatkan, dan hemat biaya. Proses pembuatan tablet *liquisolid* tidak membutuhkan biaya yang besar, sangat sederhana, dan pH zat aktif tidak mempengaruhi proses pembuatan tablet (Wang *et al.*, 2017). Dengan pembuatan tablet *liquisolid* untuk obat yang tidak larut dalam air

pelepasan obat dapat dimodifikasi. Teknik *liquisolid* dapat menghasilkan serbuk yang kering, mengalir bebas, dan mudah dimampatkan (Santosh *et al.*, 2016).

Kerugian dalam pembuatan tablet *liquisolid* yaitu tidak dapat diterapkan untuk obat tidak larut dalam air untuk dosis tinggi (Wang *et al.*, 2017). Untuk mendapatkan serbuk *liquisolid* yang kering, mudah mengalir, dan memiliki kompresibilitas yang baik pembuatan tablet *liquisolid* dosis tinggi membutuhkan *carrier material*, pelarut *non-volatil*, dan bahan pelapis dalam jumlah yang besar yang dapat memengaruhi berat tablet sehingga pasien kesulitan dalam menelan tablet (Wang *et al.*, 2017). Selain itu pembuatan tablet *liquisolid* membutuhkan eksipien yang tepat dan harus dapat memberikan profil pelepasan obat yang cepat dengan ukuran tablet yang tidak terlalu besar (Santosh *et al.*, 2016).

4. Model Matematika Tablet *Liquisolid*

Sistem *liquisolid* yang memiliki sifar alir dan kompresibilitas yang baik diperlukan model matematika untuk dapat menghitung jumlah pembawa dan pelapis yang sesuai. Model matematika yang direkomendasikan untuk menghitung jumlah pembawa dan pelapis divalidasi dan diperkenalkan oleh Spireas berdasarkan potensi retensi cairan kompresible (ψ) dan potensi retensi cairan yang dapat mengalir (ϕ) tanpa mengurangi kemampuan alir dan kompresibilitas (Wang *et al.*, 2017). Bilangan ψ merupakan jumlah maksimum pelarut yang digunakan yang masih berada didalam campuran obat sehingga pada saat pencetakan tablet dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan yang baik (Hadisovignio, 2012). Pada pembuatan tablet *liquisolid* tergantung pada rasio bahan tambahan (R) dengan tidak menambahkan pelarut yang berlebihan.

Liquid load factor (Lf) merupakan rasio antara *liquid medication* (W) dengan bahan pembawa (Q).

Nilai *Liquid load factor* ditunjukkan pada persamaan (1).

$$Lf \frac{W}{Q} \dots\dots\dots (1)$$

Nilai R merupakan nilai rasio antara *carrier material* (Q) dan *coating material* (q). Nilai R dapat ditunjukkan pada persamaan (2).

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

Hubungan atara nilai *Liquid load factor* (Lf) dengan rasio antara *carrier material* (Q) dan *coating material* (q) dapat ditentukan dengan rumus pada persamaan (3) dan (4).

$$L_f = \Phi + \varphi$$

$$(1/R) \dots \dots \dots (3)$$

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

5. Mekanisme Pelepasan Obat *Liquisolid*

5.1 Meningkatkan Luas Permukaan Obat. Obat akan berada dalam dispersi molekuler di dalam campuran serbuk ketika obat dalam system *liquisolid* benar-benar berada dalam pelarut yang tidak mudah menguap yang dapat menyebabkan luas permukaan obat meningkat sehingga dapat meningkatkan pelepasan obat dan meningkatkan profil penyerapan obat dalam tubuh. Laju pelepasan obat akan turun akibat meningkatnya fraksi obat yang tidak larut disebabkan oleh meningkatnya jumlah pelepasan obat tidak larut yang melebihi batas kelarutan. Laju pelepasan obat sebanding dengan rasio antara kelarutan obat (S_d) dengan konsentrasi obat (C_d) di dalam pelarut yang disebut disperse molekuler (F_M) (Hadisovignio, 2012).

F_M dapat ditentukan dengan rumus $F_M \frac{S_d}{C_d}$.

5.2 Meningkatkan Kelarutan Obat Dalam Air. Pelarut *non-volatile* jika digunakan sebagai *co-solven* akan meningkatkan kelarutan obat di dalam air dikarenakan pembawa cair akan berdifusi dari partikel *liquisolid* bersamaan dengan molekul obat dan jumlah cairan yang lebih sedikit (Hadisovignio, 2012).

5.3 Meningkatkan Sifat Pembasahan. Pembasahan partikel *liquisolid* dapat ditingkatkan dengan penambahan pelarut *non-volatile* - sebagai agen surfaktan yang menurunkan tegangan antar muka pada proses pembasahan (Hadisovignio, 2012). Pembasahan dapat diketahui dengan mengukur sudut kontak. Metode pencitraan dengan mengukur diameter dan tinggi bola yang jatuh pada tablet merupakan metode yang dapat digunakan untuk mengukur sudut kontak dalam peningkatan pembasahan. Keterbasahan dapat ditingkatkan apabila sudut kontak lebih kecil dari compact *liquisolid* daripada tablet konvensional (Kulkarni *et al.*, 2010)

5.4 Eksiipien Tablet *Liquisolid*.

5.4.1 Pelarut *non-volatile*. Pelarut *non-volatile* merupakan pelarut yang digunakan sebagai pembawa cair pada pembuatan tablet *liquisolid*. Persyaratan pelarut *non-volatile* yang dapat digunakan sebagai pembawa cair diantaranya adalah pelarut tidak toksik, memiliki titik didih yang tinggi, inert, tidak terlalu kental, dan merupakan pelarut organik *non-volatile* yang dapat larut di dalam air. Pelarut *non-volatile*

yang biasanya digunakan dalam pembuatan tablet *liquisolid* adalah propilenglikol, polietilenglikol, gliserin, transcitol dll (Argade *et al.*, 2019).

5.4.2 Carrier Material. *Carrier material* merupakan eksipien yang digunakan untuk menyerap cairan dalam pembuatan tablet *liquisolid*. *Carrier material* merupakan bahan berpori dan harus memiliki kemampuan penyerapan yang tinggi dalam menyerap cairan sehingga dapat dihasilkan serbuk yang kering dan mudah dikempa. Contoh eksipien yang sering digunakan sebagai *Carrier material* adalah pati dan laktosa (Kulkarni *et al.*, 2010).

5.4.3 Coating Material. *Coating material* atau bahan pelapis adalah bahan yang halus memiliki ukuran partikel dengan diameter 10 nm hingga 4.560 mm dan merupakan bahan tambahan yang dapat menyerap cairan. Bahan pelapis harus dapat menyerap cairan pada pembuatan tablet *liquisolid* sehingga menghasilkan serbuk yang kering, tidak melekat, dan dapat mengalir bebas (Wang *et al.*, 2017). Bahan pelapis yang biasanya digunakan dalam pembuatan tablet *liquisolid* adalah Aerosil 200, Cab-O-Sil M5, dan Syloid 244 (Santosh *et al.*, 2016).

5.4.4 Superdisintegran. Disintegrasi tablet agar lebih cepat larut dan dapat meningkatkan disolusi obat dalam tubuh dapat ditambahkan superdisintegran/ bahan penghancur. Superdisintegran menyebabkan tablet mengalami pembengkakan pada saat kontak dengan air sehingga menyebabkan tablet lebih cepat hancur. Superdisintegrant harus mampu terhidrasi, memiliki sifat alir yang baik, dan tidak membentuk gel disekeliling tablet. Superdisintegran sintetik yang biasanya digunakan dalam pembuatan tablet antara lain Crospovidone, Chitosan, *Sodium Starch Glycolate*, dll (Rani *et al.*, 2022).

6. Cara Pembuatan Sediaan Tablet *Liquisolid*.

Teknik *liquisolid* dibuat dengan melarutkan obat padat yang tidak larut dalam air ke dalam sistem pelarut yang tidak mudah menguap (*non-volatile*) menjadi suspensi atau bentuk padat cair kemudian dicampurkan ke bahan pembawa berpori dan bahan pelapis kemudian dikempa menjadi tablet (Gubbi & Jarag, 2009).

7. Uji Sifat Alir Serbuk dan Tablet *Liquisolid*

7.1 Sudut Diam. Sudut diam serbuk dapat dilakukan untuk mengukur baik atau tidaknya kemampuan alir serbuk. Sudut diam

adalah sudut yang terbentuk antara bidang horizontal dan permukaan serbuk yang membentuk kerucut ketika serbuk dituang dan melewati corong (Soemarie *et al.*, 2017). Sudut diam dapat dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$\tan \theta = \frac{h}{r} \dots\dots\dots (5)$$

Keterangan :

$\tan \theta$ = sudut diam ($^{\circ}$)

h = tinggi kerucut (cm)

r = jari-jari kerucut (cm)

Tabel 1. Klasifikasi sifat alir menurut sudut diam

Sudut diam ($^{\circ}$)	Sifat aliran
<25	Sangat baik
25 – 30	Baik
30 – 40	Cukup baik
>40	Sangat buruk

(Wijaya, 2016).

7.2 Waktu dan Kecepatan Alir. Waktu alir merupakan waktu yang diperlukan serbuk/ granul untuk mengalir melalui corong. Sedangkan kecepatan alir merupakan banyaknya serbuk yang mengalir melalui corong per satuan waktu. Kadar air, ukuran partikel, dan bentuk partikel dapat mempengaruhi sifat alir, namun dengan penambahan pelicin dapat diperbaiki karena kemampuan pelicin dalam menurunkan gesekan antar partikel (Syarifah *et al.*, 2022). Waktu alir serbuk dapat dihitung dengan menggunakan *stopwatch* yang selanjutnya dapat dihitung kecepatan alirnya dengan menggunakan rumus :

$$\text{Kecepatan alir serbuk} = \frac{\text{berat serbuk (g)}}{\text{waktu alir serbuk (detik)}} \dots\dots\dots (6)$$

Syarat dari kecepatan yaitu tidak kurang dari 10 g/detik untuk 100 gram serbuk atau kurang dari 10 detik untuk 100 gram serbuk (Wijaya, 2016).

Tabel 2. Hubungan kecepatan alir dengan sifat alir

Kecepatan alir (g/s)	Sifat aliran
>10	Sangat baik
4-10	Baik
1,6-4	Sukar
<1,6	Sangat sukar

(Ikhsan, 2017).

7.3 Loss on Drying. *Loss on Drying* merupakan pengujian yang digunakan untuk menetapkan kadar air yang terkandung pada serbuk yang dapat dipastikan bahwa serbuk yang dihasilkan pada

proses pembuatan telah memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. Penetapan kadar air dapat dilakukan dengan menggunakan (*Moisture Analyze Balance*). Serbuk akan mengalami penguapan sampai bobot serbuk konstan karena terjadi penguapan pada saat pemanasan. Persyaratan kandungan lembab yang baik yaitu tidak lebih dari 3% (Fitria *et al.*, 2023).

7.4 Keseragaman Ukuran. Uji keseragaman ukuran merupakan parameter untuk menguji kesamaan ukuran tablet yang telah dibuat sehingga mempermudah tablet pada saat pengemasan. Keseragaman ukuran tablet memenuhi syarat apabila diameter tablet tidak kurang dari $1\frac{1}{3}$ tebal tablet dan tidak lebih dari 3 kali tebal tablet. Tekanan yang diberikan pada saat proses pengempaan dapat berpengaruh pada ketebalan dan diameter dari tablet yang dihasilkan (Stiyani *et al.*, 2022).

7.5 Keseragaman Kandungan. Uji keseragaman kandungan dapat dilakukan untuk menentukan apakah kandungan zat aktif terletak dalam batasan yang ditentukan yang didasarkan pada penetapan kadar kandungan zat aktif dalam sediaan. Keseragaman kandungan dilakukan dengan menetapkan kadar masing-masing 10 tablet dengan metode analisis yang sesuai kemudian dihitung nilai keberterimaan (Kemenkes RI., 2014).

Perhitungan nilai keberterimaan dapat dihitung dengan rumus :

$$|M - \bar{x}| + ks \dots\dots\dots (7)$$

M merupakan nilai rujukan, \bar{x} merupakan rata-rata dari masing-masing kandungan (X_1, X_2, \dots, X_n) yang dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket, k merupakan konstanta penerimaan, dan s merupakan simpangan baku sampel (Kemenkes RI., 2014).

7.6 Kekerasan Table. Uji kekerasan tablet merupakan parameter untuk mengetahui ketahanan tablet terhadap goncangan pada saat pembuatan ataupun setelah pembuatan yang dipengaruhi oleh tekanan, bahan tambahan, dan pengikat yang dapat meningkatkan kekerasan tablet saat digunakan dalam pembuatan tablet. Semakin tinggi kekerasan tablet maka besar tekanan yang diberikan juga semakin besar. Persyaratan kekerasan tablet yang baik yaitu antara 4-8 kg/cm³ (Khaidir *et al.*, 2015).

7.7 Kerapuhan Tablet. Uji kerapuhan tablet dilakukan untuk menguji ketahanan tablet dalam melawan kerusakan tablet akibat getaran yang menyebabkan pecah/ retaknya tablet. Konsentrasi zat aktif yang terkandung di dalam tablet dapat dipengaruhi oleh presentase kerapuhan tablet karena semakin besar masa tablet yang hilang, maka semakin besar pula presentase kerapuhan tablet. Persyaratan kerapuhan tablet yang baik yaitu tidak lebih dari 1% (Khaidir *et al.*, 2015).

7.8 Waktu Hancur. Uji waktu hancur merupakan parameter untuk mengetahui waktu yang digunakan tablet untuk hancur sempurna menjadi granul/ partikel sampai diperoleh masa akhir yang tidak jelas wujudnya yang dapat menggambarkan lamanya tablet mengalami disintegrasi di dalam pencernaan. Persyaratan waktu hancur yang baik untuk tablet tidak bersalut yaitu kurang dari 15 menit. *Apabila satu atau dua tablet tidak hancur sempurna, maka harus diulangi menggunakan 12 tablet lainnya, tidak kurang 16 dari 18 tablet harus hancur sempurna* (Kemenkes RI., 2020).

7.9 Disolusi. Uji disolusi merupakan parameter untuk melihat jumlah pelepasan obat dari formulasi dalam persen dan pola kinetika pelepasannya. Persyaratan disolusi yaitu apabila jumlah zat aktif yang terdisolusi sesuai dengan tabel keberterimaan 3 (Kemenkes RI., 2020).

Tabel 3. Keberterimaan Uji Disolusi

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

(Kemenkes RI., 2020).

Pengujian tidak dilanjutkan sampai ke tahap tiga jika hasil pengujian memenuhi syarat S₁ dan S₂ (Kemenkes RI., 2020). Toleransi Dalam waktu 1 jam nifedipin harus larut tidak kurang dari 75% (Q) C₁₇H₁₈N₂O₆ dari jumlah yang tertera pada etiket (Kemenkes RI., 2020).

7.10 Validasi Metode Analisis. Pemenuhan persyaratan dari karakteristik kinerja prosedur dengan tujuan penggunaannya pada sebuah kajian laboratorium dapat ditetapkan dengan validasi metode analisis. Validasi metode analisis antara lain adalah akurasi, presisi, batas deteksi, batas kuantitas, dan linearitas (Kemenkes RI., 2020). Sehubungan dengan pengujian di laboratorium, ketersediaan bahan pembanding seringkali menjadi kendala dalam pengujian sehingga peraturan yang telah dibuat sulit untuk diimplementasikan. Selain harga baku pembanding yang mahal, cara memperolehnya juga tidak mudah (Kurniyati & Asep., 2013). Baku Pembanding untuk artikel resmi

dalam Farmakope Indonesia tersedia sebagai bahan murni atau campuran bahan kimia seperti bahan obat atau eksipien tertentu. Penggunaan bahan-bahan ini ditentukan dalam masing-masing monografi dan umumnya digunakan dalam penetapan kadar dan/atau uji identifikasi. Penggunaan BPFI diluar ketentuan dalam monografi adalah tanggungjawab pengguna. Nilai karakteristik atau nilai perhitungan BPFI dinyatakan pada sertifikat baku pembanding. (Kemenkes RI., 2020).

7.10.1 Presisi. Presisi atau keberulangan merupakan ukuran tingkat kedekatan yang merupakan hasil dari pengukuran pada sampel homogen yang sama (Kemenkes RI., 2020). Presisi dapat dinyatakan sebagai koefisien variasi, kriteria saksama dari presisi dapat diberikan jika metode memberikan koefisien variasi 2% atau kurang dari 2% (Rosa & Okzelia, 2023). Presisi dilakukan pada tingkatan yang berbeda yaitu *repeatability* (keterulangan), *intermediate precision* (presisi antara), *reproducibility* (ketertiruan) (ICH, 2005).

Tabel 4. Macam presisi dan perbedaan

Presisi	Analisis Pada		
	Hari	Analisis	Laboratorium
<i>Repeatability</i>	Sama	Sama	Sama
<i>Intermediate precision</i>	Beda	Beda	Sama
<i>Reproducibility</i>	Beda	Beda	Beda

(ICH, 2005).

Tingkatan *repeatability* (keterulangan) meliputi rentang konsentrasi prosedur yang khusus dengan menggunakan 9 penetapan, atau dapat juga menggunakan 6 penetapan pada konsentrasi uji 100% (ICH, 2005).

Rumus presisi :

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n-2}} \dots\dots\dots (8)$$

Koefisien Variasi :

$$KV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\% \dots\dots\dots (9)$$

Keterangan :

SD : *Standart Deviasi*

\bar{x} : Nilai rata-rata

N : Jumlah sampel

KV : Koefisien Variasi

7.10.2 Akurasi. Akurasi atau ketepatan merupakan tingkat kedekatan prosedur yang divalidasi dengan hasil pengujian yang diukur sebagai banyaknya analit yang diperoleh kembali pada pengukuran terhadap nilai yang benar (Kemenkes RI., 2020). Akurasi dapat

ditentukan dengan metode penerapan prosedur pada analit yang kemurniannya diketahui atau perbandingan hasil analitik dengan prosedur lain yang akurasinya telah ditetapkan. Nilai akurasi menggunakan minimal 9 penetapan pada 3 konsentrasi yang ditetapkan pada rentang tertentu (ICH, 2005). Akurasi dapat dihitung sebagai persen perolehan kembali (Kemenkes RI., 2014).

Persen perolehan kembali dihitung dengan rumus :

$$R = \frac{C_{sp}}{C_s} \times 100\% \dots\dots\dots (10)$$

Keterangan :

R : Persen perolehan kembali

C_{sp} : kadar yang didapat kembali

C_s : kadar sesungguhnya

Tabel 5. Kriteria penerimaan akurasi dan presisi

Analitik pada matriks sampel (%)	%Perolehan kembali	Keterulangan RSD (%)
100	98-102	1,3
<10	98-102	2,7
<1	97-103	2,8
<0,1	95-105	3,7
0,01	90-107	5,3
0,001	90-107	7,3
0,0001 (1 ppm)	80-110	11
0,00001 (100 ppm)	80-110	15
0,000001 (10 ppb)	60-115	21
0,000000 (1 ppb)	40-120	30

(Helwandi, 2016).

7.10.3 Linearitas. Linearitas merupakan hubungan linear antara hasil pengukuran pada saat pengujian dengan konsentrasi. Linearitas dapat menunjukkan kemampuan metode analisis hasil untuk menunjukkan respon proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel pada rentang tertentu (Kemenkes RI., 2020). Pada linearitas digunakan minimal 5 konsentrasi dengan rentang untuk keseragaman kandungan minimal 70%-130% dari konsentrasi uji dan untuk uji disolusi kurang lebih 20% dari rentang spesifik (Kemenkes RI., 2020). Nilai r yang baik adalah 0,999. Apabila nilai r kurang dari 0,999 dilakukan perhitungan koefisien variasi fungsi regresi (V_{xo}). Selain koefisien korelasi dan koefisien variasi fungsi regresi terdapat parameter linieritas yang lain yaitu X_p (Helwandi, 2016).

$$V_{xo} = \frac{S_{xo}}{\bar{x}} \times 100\% \dots\dots\dots (11)$$

$$S_{xo} = \frac{S_y}{b}; S_y = \sqrt{\frac{\sum(y_i - \bar{y})^2}{N-2}} \dots\dots\dots (12)$$

$$X_p = 2S_{xo}t_{table} \sqrt{\frac{1}{N} + 1} + \frac{(Y_p - \bar{y})^2}{b^2 Q_{xx}} \dots\dots\dots (13)$$

$$Y_p = a + S_{y \text{table}} \sqrt{\frac{1}{N} + 1 + \frac{\bar{x}^2}{Q_{xx}}} ; Q_{xx} = \sum X_i^2 - \frac{1}{N} (\sum X_i)^2 \dots\dots\dots (14)$$

Keterangan :

S_y = simpangan baku residual

y_i = semua titik pada garis regresi yang berpadanan dengan X_i

\hat{y}_i = hasil perhitungan dari persamaan $y = bx + a$

\bar{x} = rata-rata dari x

N = banyak konsentrasi

a = *intercept*

b = *slope*

Kelinieran dianggap cukup jika nilai V_{x_0} semakin kecil. Konsentrasi paling kecil untuk linearitas tidak lebih rendah dari X_p .

7.10.4 LoD (*Limit of Detection*). LoD atau batas deteksi merupakan respon signifikan dari jumlah konsentrasi terkecil analit dalam sampel yang masih dapat dideteksi. Uji batas deteksi untuk mengetahui konsentrasi analit berada dibawah atau di atas aras tertentu. Syarat dari *Limit of Detection* yaitu tidak boleh melebihi konsentrasi terendah dari analit (Kemenkes RI., 2020).

Rumus penentuan LoD :

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-2}} \dots\dots\dots (15)$$

$$LoD = \frac{3,3 \times SD}{b} \dots\dots\dots (16)$$

Keterangan :

x : Nilai data pengukuran

\bar{x} : Rata-rata pengukuran

b : slope

n : jumlah ulangan

SD : *Standar Deviation*

LoD : *Limit of Detection*

7.10.5 LoQ (*Limit of Quantification*). LoQ atau batas kuantitas merupakan parameter yang dapat dikuantifikasi dari jumlah terkecil analit yang terkandung di dalam sampel pada aras yang rendah. Syarat dari *Limit of Quantification* yaitu tidak boleh melebihi konsentrasi terendah dari analit (Kemenkes RI., 2020).

Rumus penentuan LoQ :

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n-2}} \dots\dots\dots (17)$$

$$LoQ = \frac{10 \times SD}{b} \dots\dots\dots (18)$$

Keterangan :

x : Nilai data pengukuran

\bar{x} : Rata-rata pengukuran

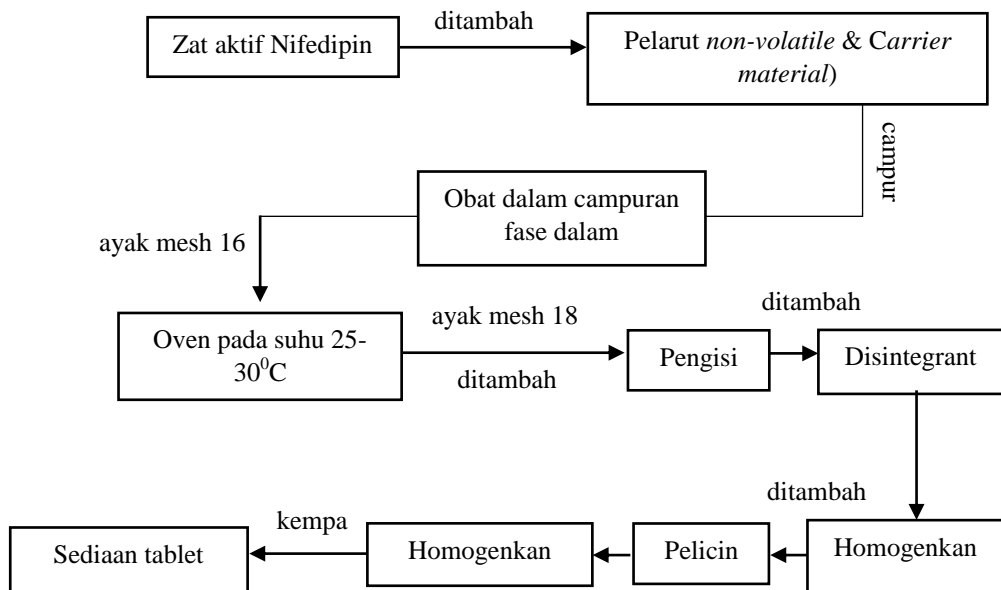
b : slope

n : jumlah ulangan

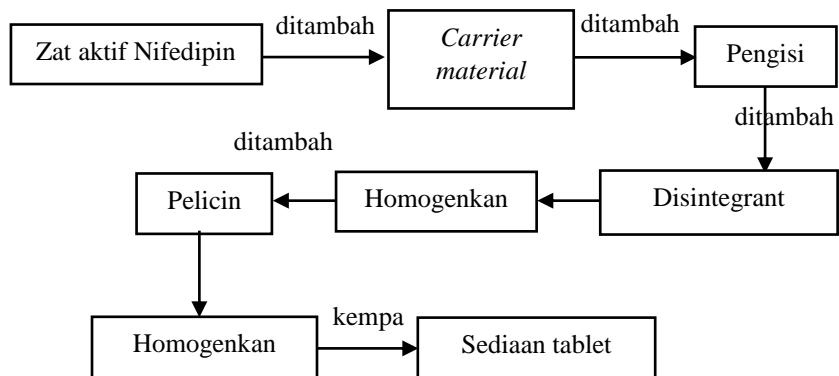
SD : *Standar Deviation*

LoQ : *Limit of Quantitation*

C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Skema pembuatan tablet *liquisolid* nifedipin



Gambar 5. Skema pembuatan tablet nifedipin formula kontrol

D. Landasan Teori

Nifedipin adalah agen penghambat saluran kalsium *dihydropyridine* yang dapat digunakan untuk mengobati hipertensi dan angina pectoris. Kelarutan nifedipin dalam air sebesar 1:10.000 atau praktis tidak larut dalam air dan larut dalam aseton 1:10 (Aisy *et al.*, 2021). Kelarutan nifedipin yang rendah dapat menurunkan kemampuan disolusi sehingga bioavailabilitas obat dalam tubuh menurun. Upaya untuk menaikkan disolusi dan memperbaiki bioavailabilitas nifedipin salah satunya dilakukan dengan metode *liquisolid* (Wang *et al.*, 2017).

Transcutol merupakan pelarut yang dapat digunakan dalam teknik *liquisolid* untuk meningkatkan laju disolusi dan memperbaiki bioavailabilitas obat dalam tubuh. Semakin banyak pelarut yang digunakan maka semakin banyak pula bahan penyerap yang digunakan sehingga akan mempengaruhi bobot tablet. Bahan penyerap yang digunakan adalah laktosa. Penambahan laktosa pada tablet dengan konsentrasi cukup rendah dapat meningkatkan laju disolusi dari zat aktif (Kusuma & Prabandari, 2020).

Teknik *liquisolid* terbukti dapat meningkatkan disolusi pada obat yang tidak larut dalam air seperti meloksikam dengan pelarut *non-volatile* gliserin dapat meningkatkan pelepasan obat (Khusna, 2015). Candesartan Cilexetil yang diformulasikan dengan transcutol dan neusilin US2 dapat meningkatkan laju disolusi sebesar 91,4% dalam waktu 25 menit (Argade *et al.*, 2019). Nifedipin diformulasikan dengan PEG dapat meningkatkan laju disolusi sebesar 97% dalam waktu 45 menit (Kumpati *et al.*, 2013). Glibenklamid yang diformulasikan dengan gliserin dan amilum kentang dapat meningkatkan laju disolusi sebesar 75,08-96,99% dalam waktu 30 menit, kekerasan berkisar antara 4,0-7,8 kg, kerapuhan 0,28-0,67%, dan waktu hancur pada menit ke 0,81-1,62 menit (Wijaya, 2016). Nifedipin yang diformulasikan dengan propilenglikol dan laktosa dapat meningkatkan laju disolusi sebesar 75% dalam waktu 60 menit, kekerasan pada rentang 4,39-5,89 kg, kerapuhan kurang dari 1%, dan waktu hancur berkisar antara 43,83-52,62 detik (Lindawati, 2022).

Penelitian ini akan mencoba memformulasikan laktosa sebagai *carrier material* dan transcutol sebagai pelarut *non-volatile*. Hasil dari formulasi akan dilakukan pengujian dan penentuan formula terbaik pada campuran transcutol dan laktosa dalam proses pembuatan tablet *liquisolid* dengan metode kempa langsung yang diharapkan mampu

meningkatkan laju disolusi nifedipin dan memberikan efisiensi dalam pengobatan hipertensi.

E. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori dan rumusan masalah di atas maka dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

1. Kombinasi transcitol dan laktosa diduga dapat memberikan pengaruh terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet *liquisolid* nifedipin yang menghasilkan tablet dengan kekerasan diantara 4-8 kg, kerapuhan dibawah 1%, waktu hancur cepat, dan menaikkan laju disolusi obat.
2. Pada formula tertentu, kombinasi transcitol dan laktosa pada pembuatan tablet *liquisolid* nifedipin akan memberikan formula paling baik yang diamati pada uji mutu fisik dan disolusi.