

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tablet

Tablet adalah sediaan farmasi yang mempunyai bentuk padat tanpa pengisi atau dengan bahan pengisi. Tablet berdasarkan metodenya dapat dikelompokkan menjadi dua macam yaitu tablet kempa dan tablet cetak (Depkes RI, 2014). Tablet terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan, bahan tambahan pada tablet mempunyai fungsi yang berbeda-beda diantaranya bahan pengisi, pembasah, pengikat dan pelicin. Bahan pengikat pada tablet memiliki fungsi untuk mengikat sehingga tablet menjadi kompak, daya tablet menjadi kuat, dan partikel serbuk yang berada dalam granul mudah dicetak. Bahan pengikat dapat digunakan yaitu gelatin, tragakan, jenis pati, gula dan turunan selulosa seperti kristalin mikro. Tablet mempunyai beberapa kelebihan seperti mudah dalam cara penggunaannya, ketepatan dosis, stabil dalam masa penyimpanan, mudah dalam transfortasinya, dan ditinjau dari segi ekonomi tablet memiliki harga yang cukup terjangkau dibandingkan dengan sediaan farmasi yang lainnya (Benni Iskandar, 2019). Sediaan tablet mempunyai beberapa persyaratan yang harus dipenuhi diantaranya yaitu mutu fisik tablet. Mutu fisik tablet dijadikan sebagai acuan untuk menjamin keamanan dan kebenaran khasiat. Beberapa aspek yang menjadi tinjauan mutu suatu sediaan diantaranya yaitu stabilitas kimia dan fisika dari sediaan tablet harus memenuhi kriteria yang tercantum dalam farmakope indonesia (Pratiwi, 2017). Evaluasi tablet meliputi pemeriksaan kadar zat aktif, keseragaman tablet dalam sediaan, ukuran, kekerasan tablet, dan waktu hancur (Depkes RI, 2020).

1. Keseragaman ukuran tablet

Uji keseragaman ukuran tablet dapat dilakukan dengan mengukur diameter masing-masing tablet menggunakan jangka sorong, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga kali ketebalan tablet (Depkes RI, 2020). Uji keseragaman ukuran untuk menjamin dan memastikan bahwa tablet memiliki ukuran diameter dan ketebalan yang seragam atau sama. Faktor yang dapat mempengaruhi keseragaman ukuran seperti pada saat granulasi atau pencampuran bubuk, tidak seragamnya distribusi obat, pemisahan dari campuran bubuk atau berada dalam proses pembuatan dan terjadi penyimpangan bobot tablet. (Benni Iskandar, 2019)

2. Keseragaman bobot tablet

Uji keseragaman bobot bertujuan untuk mengetahui dan memastikan setiap tablet mempunyai kandungan jumlah bahan aktif dengan takaran yang tepat dan merata. Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI keseragaman bobot tablet harus mempunyai nilai CV kurang dari 5%. Nilai CV menggambarkan keseragaman zat aktif tablet yang seragam. Keseragaman bobot dapat dipengaruhi oleh sifat alir dan sudut diam (Ainurofiq dan Azizah, 2016).

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Depkes RI, 2020)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg atau dengan 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

Penyebab penyimpangan keseragaman bobot disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya adalah peralatan yang digunakan seperti pada saat pencampuran maupun distribusi granul yang kurang baik (Pratiwi, 2017). Uji keseragaman bobot penting untuk dilakukan karena bobot dari tablet memiliki pengaruh terhadap jumlah zat aktif yang berada atau terkandung didalam sediaan tablet. Perbedaan bobot tablet yang besar maka perbedaan kandungan zat aktif dari tablet akan semakin besar (Tanzil, 2016).

3. Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet dapat diukur dengan alat hardness tester. Tablet harus mempunyai kekerasan yang baik agar tablet kuat terhadap guncangan mekanik seperti pada saat pembuatan, pengepakan, dan pengapalan. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu sifat dari bahan yang dikempa, bahan pengikat, dan tekanan pada saat kompresi. Peningkatan kekerasan dapat terjadi apabila tekan yang diberikan pada saat pengempaan semakin besar. Kekerasan tablet akan meningkat jika penggunaan bahan tablet ditingkatkan meski tekan yang diberikan pada saat kompresi sama. Kekerasan tablet dinyatakan baik apabila tablet mempunyai kekerasan 4-8 kg. Tablet yang mempunyai kekerasan tablet kurang 4 kg dapat diterima apabila kerapuhannya memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Kekerasan tablet lebih 10 kg dapat diterima apabila memenuhi persyaratan waktu hancur yang ada dan disolusi yang telah ditetapkan. Kekerasan tablet lepas tunda

dinyatakan baik yaitu berada dalam rentang 10-20 kg (Benni Iskandar, 2019).

Tablet yang mempunyai kekerasan yang tinggi merupakan salah satu indikator waktu hancur tablet lama berkaitan dengan disolusi tablet yang rendah (Kusuma., 2020). Kekerasan tablet berkaitan dengan kerapuhan tablet dan waktu hancur, semakin keras tablet maka semakin rendah kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet semakin lama atau sukar untuk hancur. Tablet yang mempunyai kekerasan yang rendah dan tidak sesuai dengan persyaratan akan memperoleh kerapuhan yang tinggi sehingga penanganan saat pengemasan dan transportasi akan semakin sulit. Tablet harus yang mempunyai kekerasan yang cukup dan sesuai dengan pedoman yang ada sehingga efek yang terapi obat yang diberikan akan tercapai (Benni Iskandar, 2019).

4. Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet adalah salah satu faktor penting yang harus dipertimbangkan dalam pembuatan tablet. Uji kerapuhan atau friabilitas adalah gambaran dari ketahanan terhadap guncangan dan pengikisan pada. Uji kerapuhan dapat dijadikan petunjuk terhadap kekuatan tablet, tablet yang mempunyai kekuatan yang cukup akan sampai kepada konsumen dalam keadaan baik. Uji kerapuhan berkaitan erat dengan penyebab dari kehilangan bobot akibat terjadinya abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Kerapuhan tablet dikatakan memenuhi syarat apabila kerapuhan tablet kurang dari 1%. Tablet mempunyai kerapuhan melebihi 1 % menggambarkan tablet tersebut kurang baik (Noorjannah dan Noval, 2020; Ainurofiq dan Azizah., 2016). Kerapuhan tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya adalah pada saat pencampuran lubrikan yang tidak merata dan punch yang digunakan kurang baik (Pratiwi, 2017).

5. Uji waktu hancur

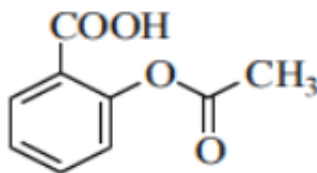
Tablet dapat memberikan efek terapi yang cepat apabila tablet mempunyai waktu hancur yang sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan. Uji waktu hancur dilakukan dengan menggunakan 6 tablet pada masing - masing sampel, 6 tablet persampel dalam sekali pengujian. Tablet yang tidak bersalut tidak boleh mempunyai waktu hancur lebih dari 15 menit dan tablet yang bersalut tidak diperbolehkan mempunyai waktu hancur lebih dari 30 menit. Pengujian waktu hancur tablet salut enterik asetosal dilakukan 2 tahap yaitu tahap asam dan dapar. pada tahap asam dilakukan selama 2 jam pengerjaan tablet tidak boleh hancur dalam

tahap asam kecuali zat penyalut dan waktu hancur tidak boleh lebih dari 60 menit pada tahap dapar, pada akhir pengujian tidak boleh terdapat bagian tablet kecuali fragmen penyalut (Depkes RI, 2020).

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan untuk tablet hancur menjadi granul atau partikel. Waktu hancur tablet dirancang agar komponen obat dapat terurai dan mudah diserap disaluran pencernaan, oleh karena itu maka tablet harus melepaskan obat ke dalam cairan tubuh. Faktor yang dapat berpengaruh dalam waktu hancur tablet adalah bahan pengancur, penggunaan gaya pencetakan, penggunaan bahan pengikat dalam formula tablet dan bahan pelicin. Tablet akan mengalami peningkatan waktu hancur bersamaan dengan bertambahnya bahan penghancur yang digunakan, bahan pengancur mengakibatkan tablet menjadi pecah dan hancur dalam air atau cairan lambung maupun cairan usus (Banne, 2013; Nurtanti *et al*, 2010; Ainurofiq dan Azizah., 2016).

B. Asetosal

Asetosal merupakan obat golongan salisilat yang paling banyak digunakan oleh masyarakat (Kuntari *et al.*, 2017). Asetosal atau *acetylsalicylic acid* mempunyai rumus molekul $C_9H_8O_4$ dan berat molekul 180,16 g/mol. Asetosal sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, larut dalam eter dan kloroform dan sukar larut dalam eter mutlak. Struktur kimia senyawa asetosal ditunjukkan pada Gambar 1. Asetosal mempunyai pemerian serbuk putih dengan bentuk kristal dan tidak mempunyai bau yang kuat (Depkes RI, 2020).



Gambar 1. Struktur senyawa asetosal (Depkes RI, 2021)

Asetosal adalah salah satu jenis obat golongan non steroid anti-inflammatory drugs atau (NSAIDs). Asetosal mempunyai banyak khasiat seperti antikoagulan, mengobati analgetik (nyeri ringan hingga sedang) dan mampu menurunkan demam (Makiyah, A dan L. L. Khumaisah., 2018). Asetosal mempunyai mekanisme kerja utama yaitu menghambat sintesis prostaglandin E2 dan tromboksan A2. Tiga aksi utama akibat dari penghambatan tersebut adalah antiinflamasi karena

sintesis prostaglandin proinflamasi terjadi penurunan, efek analgesik karena terjadi penurunan prostaglandin E2 akan mengakibatkan penurunan sensitivitas akhiran saraf nosiseptif terhadap mediator pro inflamasi, dan penurunan demam dapat terjadi karena penurunan prostaglandin E2 yang bertanggung jawab terhadap peningkatan set point pengaturan suhu di hipotalamus (Lintong *et al.*, 2013).

Asetosal memiliki bioavailabilitas yang rendah akibat first pass effect metabolisme dan hidrolisis menjadi salisilat di dinding usus. Asetosal mengabsorpsi secara cepat di bagian atas terutama bagian duodenum. Tablet konvensional dalam formulasi asetosal dapat menyebabkan efek iritatif di lambung sedangkan tablet asetosal formulasi dalam bentuk tablet salut enterik menyebabkan penurunan absorpsi. Pemberian asetosal secara oral akan diabsorpsi dengan baik dalam usus halus, dihidrolisis dalam darah dan di jaringan menjadi asetat dan asam salisilat. Asetosal membutuhkan waktu sekitar 30 menit agar dapat dihidrolisis di hepar menjadi bentuk salisilat dalam plasma. Efek samping asetosal seperti terjadinya gagal ginjal, hipokalemia, nyeri abdominal, hipoglikemia, hipotensi, hiperventilasi, distimia, parestesia, halusinasi, koma, dan jika terjadi overdosis dapat mengakibatkan kematian. Asetosal mempunyai efek toksisitas yang tinggi (Makiyah, A dan L. L. Khumaisah., 2018).

Asetosal umumnya tersedia dan mudah diperoleh masyarakat untuk pengobatan sendiri sehingga kemungkinan terjadi keracunan asetosal lebih besar. Overdosis asetosal dapat terjadi secara akut dan kronik. Angka kematian pada overdosis akut adalah 2% dan pada overdosis kronik mencapai sebesar 25%. Dampak overdosis terjadi lebih parah pada anak – anak. Toksisitas sedang terjadi pada dosis besar dari 500 mg. Asetosal dapat mengakibatkan terjadinya pelepasan sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi lendir, yang merupakan sebagai penghalang pelindung terhadap asam (Mustaba *et al.*, 2012).

C. Penetapan Kadar

Uji penetapan kadar bertujuan untuk mengetahui kadungan zat aktif dalam obat yang beredar sehingga mutu sediaan farmasi akan terjamin dan sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan. Penetapan kadar penting untuk dilakukan agar efek terapi obat yang diberikan tercapai, apabila zat aktif dari obat mempunyai dosis yang berlebih maka dapat mengakibatkan terjadi overdosis yang dapat berefek negatif bagi

pengguna maupun pasien sedangkan ketika dosis pada tablet berkurang maka efek terapi yang diberikan tidak optimal (Tanzil *et al* 2016).

Persyaratan kadar tablet asetosal yang tertera dalam Farmakope Indonesia Edisi VI tahun 2020 yaitu tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari jumlah yang tertera pada etiket. kadar asetosal dapat ditentukan dengan menggunakan persamaan $y = a + bx$. Perbedaan kadar pada tablet dapat disebabkan oleh metode produksi tablet pada masing- masing produsen yang berbeda dan beberapa bahan tambahan diperkirakan akan mempengaruhi hasil absorpsi sehingga akan berpengaruh saat pengukuran kadar (Grace Pricilia *et al.*, 2015).

D. Validasi

Validasi instrumen adalah suatu program yang dapat memberikan jaminan terhadap keefektifan, kualitas, keamanan dari sediaan farmasi. Validasi metode bertujuan untuk menjamin dan membuktikan bahwa metode analisis yang digunakan pada saat melakukan pengujian memiliki hasil yang konsisten dan akurat. Parameter validasi metode yaitu linearitas, akurasi, batas deteksi (LOD) dan batas kuantiti (LOQ) (Kuntari *et al.*, 2017). Setiap prosedur analisis yang berbeda membutuhkan skema validasi yang berbeda, bagian tersebut hanya mencangkup kateori pengujian secara umum yang mensyaratkan data validasi (Depkes RI, 2020). Kategori pengujian umum yang membutuhkan data validasi sebagai berikut :

Tabel 2. kategori pengujian validasi

Kategori	Prosedur analisis
I	Penetapan bahan aktif (termasuk pengawet dalam sediaan jadi) dan kadar komponen utama dalam bahan baku obat
II	Penetapan senyawa hasil degradasi dalam sediaan obat jadi atau cemaran dalam bahan baku obat.
III	Penetapan karakteristik kinerja sediaan seperti disolusi, pelepasan obat
VI	Untuk identifikasi, untuk tiap kategori yang dibutuhkan informasi analitik yang berbeda

Unsur-unsur data yang diperlukan untuk validasi prosedur analisis dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 3. Parameter validasi

Karakteristik kinerja analitik	Kategori I	Kategori II		Kategori III	Kategori VI
		Kuantitatif	Uji batas		
Akurasi	Ya	Ya	*	*	Tidak
Presisi	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
spesifitas	Ya	Ya	Ya	*	Ya
Batas deteksi	Tidak	Tidak	Ya	*	Tidak
Batas kuantitasi	Tidak	Ya	Tidak	*	Tidak
linearitas	Ya	Ya	Tidak	*	Tidak
Rentang	Ya	Ya	*	*	Tidak

Keterangan: * Artinya mungkin dipersyaratkan tergantung pada sifat khusus dari uji

1. Linearitas

Linearitas adalah salah satu parameter validasi yang dapat menunjukkan ketelitian metode analisis. Uji linearitas adalah kemampuan yang dapat menunjukkan hasil uji secara langsung atau dengan melalui transformasi matematik yang tepat proposional terhadap konsentrasi sampel berada pada rentang yang ditetapkan. Linearitas mengacu pada hubungan antara konsentrasi dan hasil penggunaan, linieritas tidak tercapai maka dapat dilakukan hubungan non linear.

Data dari garis regresi dapat digunakan untuk menggambarkan perkiraan derajat linearitas seperti perpotongan sumbu y, koefisien relasi, arah dari garis regresi dan jumlah kuadrat residu. Rekomendasi penetapan linearitas menurut ICH dengan menggunakan minimal 5 konsentrasi yang digunakan secara normal. Nilai slope pada linearitas menggambarkan sensitivitas dari metode. Sensitivitas dari metode dapat digambarkan dengan nilai slope pada linearitas. Nilai slope mendekati 1 artinya semakin sensitivitas menunjukkan rasio antara perubahan dari respon alat terhadap slope grafik pengujian linearitas (Depkes RI, 2020)

Koefisien korelasi $< 0,999$ maka dapat menggunakan perhitungan VXO atau koefisien variasi fungsi. Semakin kecil Vxo menunjukkan kelinearan yang cukup. Vxo digunakan untuk analaisi zat aktif dalam sediaan. Syarat Vxo yang diperbolehkan yaitu kurang dari atau sama dengan 5% (Helwandi, 2016).

2. Akurasi

Akurasi adalah prosedur analisis yang menunjukkan tingkat kedekatan antara hasil pengujian dengan prosedur yang sedang dilakukan validasi terhadap nilai yang benar. Penetapan akurasi dalam obat dilakukan dengan menerapkan prosedur analisis tersebut pada analit yang telah diketahui kemurniaannya atau dapat dilakukan dengan

membandingkan hasil analisis dengan prosedur yang lain yang akurasinya telah ditetapkan (Depkes RI, 2020).

Akurasi yang direkomendasikan dokumen ICH yaitu dengan menggunakan minimal 9 penetapan dengan konsentrasi yang berbeda-beda yang telah ditetapkan (contohnya 3 konsentrasi dan 3 replikasi untuk masing-masing konsentrasi). Data yang diperoleh dihitung nilai perolehan kembali atau recovery (Depkes RI, 2021).

3. Presisi

Presisi adalah ukuran yang dapat memperlihatkan kedekatan dari nilai hasil pengukuran sampel yang homogen dengan kondisi yang normal atau dengan menggunakan alat yang sama dan sampel yang sama dilakukan pengujian secara berurutan. Relative Standar Deviasi (RSD) diperoleh dari data recovery cara membandingkan Standar Deviasi (SD) nilai recovery dengan rata-rata nilai recovery dikalikan 100%.

Presisi adalah prosedur analisis yang menunjukkan kedekatan antara uji individu apabila prosedur yang dilakukan dengan sampling ganda atau dengan menggunakan sampel yang homogen atau sama. Presisi dikatakan sebagai simpangan baku relatif atau CV dari satu seri pengukuran. Presisi terbagi menjadi tiga macam yaitu

Tabel 4. Macam- macam presisi

Presisi	Prosedur analisis/ peralatan	Hari	laboratorium
<i>Reproducibilitas</i>	Berbeda	Berbeda	Berbeda
<i>Ruggedness</i>	Berbeda	Berbeda	Sama
<i>Repitibilitas</i>	Sama	Sama	Sama

Prosedur analisis presisi ditetapkan dengan kadar dari sampel homogen yang dilakukan beberapa kali sehingga presisi dapat dihitung dengan menggunakan simpangan baku relatif atau koefisien variasi. Dokumen ICH merekomendasikan *repeatability* dilakukan dengan menggunakan 9 penetapan yaitu 3 konsentrasi dan 3 replikasi untuk masing-masing konsentrasi atau dengan menggunakan minimal 6 penetapan pada konsentrasi uji 100 % (Depkes RI, 2020).

4. Batas Deteksi dan Batas kuantitas

Batas deteksi atau LOD adalah karakteristik uji batas. Batas deteksi untuk mengetahui konsentrasi terkecil dari analit sampel yang terdeteksi akan tetapi tidak kuantitatif dalam kondisi percobaan tertentu. Uji deteksi dapat digunakan sebagai penjunjang bahwa konsentrasi analit berada di bawah atau di atas. Penetapan nilai batas deteksi dan batas kuantitas dapat dikerjakan dengan cara yaitu dapat melalui kurva

kalibrasi dan penetapan blanko. Apabila standar deviasi mempunyai nilai tidak nol maka dapat dilakukan penetapan kadar dengan menggunakan penetapan blanko untuk penetapan batas deteksi dan kuantitas. Batas deteksi dikatakan sebagai konsentrasi analit yang sesuai dengan nilai. LOQ adalah konsentrasi analit terkecil dalam sampel. LOQ adalah karakteristik penentuan secara kuantitatif pada atas rendah dari senyawa yang berada dalam matriks suatu sampel seperti hasil degradasi dalam sediaan farmasi dan cemaran yang ada dalam senyawa obat ruahan. LOQ adalah konsentrasi terkecil dari analit dalam sampel yang telah ditentukan atau ditetapkan akurasi maupun presisinya yang dapat diterima dalam kondisi percobaan telah ditentukan (Depkes RI, 2020; Kuntari *et al.*, 2017).

E. Spektrofotometri UV

Spektroskopi, kromatografi dan immunoassay dapat digunakan sebagai metode analisis untuk memantau kadar obat. Metode spektrofotometri adalah metode yang mudah untuk dilakukan, apabila sensitivitas hasil yang diinginkan tidak terlalu kecil seperti masih dalam satuan $\mu\text{g/mL}$. Metode spektrofotometri mempunyai kekurangan yaitu jumlah sampel digunakan cukup yang besar, pada proses pemisahan sampel yang lebih kompleks diperkirakan dapat terjadi gangguan yang diakibatkan oleh senyawa lain (Hazarika, 2015). Spektrum ultraviolet adalah suatu grafik yang mengatakan bahwa hubungan antara panjang gelombang terhadap intensitas serapan atau absorbansi. Pelarut yang banyak digunakan adalah air, etanol, metanol, n-heksan dan eter. Etanol 95% adalah pelarut banyak digunakan untuk penelitian spektrofotometri Ultraviolet karena pelarut etanol 95% dapat melarutkan banyak golongan senyawa. Benzen terkandung dalam alkohol absolut sehingga penggunaannya harus dihindari sebab dapat mengakibatkan terjadi penyerapan di daerah sinar UV. Pada sebagian bahan farmasi untuk pengukuran spektrum dalam daerah ultraviolet dan cahaya tampak mempunyai kepekaan dan ketelitian yang lebih baik dibandingkan dengan daerah inframerah. Spektrum ultraviolet dan cahaya tampak suatu zat pada umumnya tidak memiliki derajat spesifikasi yang tinggi. Spektrum ultraviolet sesuai untuk pemeriksaan kuantitatif dan untuk zat-zat, spektrum tersebut mempunyai manfaat sebagai tambahan untuk zat identifikasi (Sianturi, 2021).

F. Sistem Biofarmasetika

Biopharmaceutical Classification System (BCS)

mengelompokkan obat-obatan berdasarkan kelarutan dan permeabilitas. Faktor – faktor yang mempengaruhi penyerapan obat adalah kelarutan dan permeabilitas usus. Faktor fisiologi GI yang dipertimbangkan yaitu pH, volume cairan lambung, pengosongan lambung, waktu transit usus dan permeabilitas.

Obat Kelas 1: Kelarutan tinggi - permeabilitas tinggi.

Obat Kelas 2: Kelarutan rendah - permeabilitas tinggi.

Obat Kelas 3: Kelarutan tinggi - permeabilitas rendah.

Obat Kelas 4: Kelarutan rendah - permeabilitas rendah.

Obat dianggap mempunyai kelarutan yang tinggi atau sangat larut dalam air ketika pada kekuatan dosis tertinggi dari zat aktif larut dalam air kurang dari 250 mL dengan pH berkisar 1-6,8 sedangkan obat dianggap sangat permeabel ketika absorpsi dalam tubuh lebih besar dari 90% dari dosis yang telah diberikan. BCS dapat digunakan untuk menentukan pemilihan media disolusi yang tepat untuk digunakan (Dressman dan Krämer, 2005).

G. Disolusi

Ketersediaan hayati adalah prasyarat utama untuk setiap obat yang diberikan secara oral. Disolusi adalah pelepasan obat dari bentuk sediaan, disolusi sangat penting untuk semua bentuk sediaan oral padat yang dibuat secara konvensional, bentuk sediaan pelepasan yang dimodifikasi pada khususnya, dan dapat menjadi langkah pembatas laju untuk penyerapan obat yang diberikan secara oral. Secara fisikokimia, disolusi adalah proses di mana zat padat memasuki fase pelarut untuk menghasilkan larutan. Disolusi adalah proses kompleks yang melibatkan reaksi atau interaksi heterogen antara fase terlarut dengan terlarut dan pelarut dengan pelarut dan pada antarmuka zat terlarut dengan pelarut (Dressman dan Krämer, 2005).

Disolusi dapat digunakan untuk mengidentifikasi ketersediaan hayati (BA dan untuk menilai kebutuhan untuk studi BE lebih lanjut untuk *scale-up dan post-approval Changes* (SUPAC) yang berfungsi sebagai penandaan bioekivalen (Dressman dan Krämer, 2005). Uji disolusi merupakan bagian penting untuk petunjuk dalam pengembangan dan produk sediaan farmasi, menjadi kontrol kualitas produk pada saat produksi, menjamin kualitas bioekivalen in vitro antar batch dan regulasi

pemasaran produk obat (BPOM, 2005). Umumnya disolusi menjadi rate limiting step obat yang masuk dalam BCS II dan IV sehingga. Sifat disolusi berhubungan dengan efek farmakologi suatu obat karena menjadi salah satu persyaratan terjadinya absorpsi obat (Aini *et al.*, 2015). Kecepatan suatu padatan melarut dalam pelarut dapat dirumuskan dengan persamaan Noyes dan Whitney, yaitu:

$$dM/dt = DS/h (C_s - C)$$

Keterangan :

dM/dt = kecepatan pelarutan .

M = massa zat terlarut pada waktu t

S = luas permukaan zat h = tebal lapisan difusi

C_s = kelarutan zat padat

C = konsentrasi zat dalam larutan dalam waktu t

Persamaan Noyes – Whitney menyatakan bahwa sifat fisikokimia obat, pelarut dan formulasi dapat mempengaruhi kinetika disolusi. Obat dalam tubuh khususnya disaluran pencernaan akan terdisolusi dalam lingkungan aqueous. Apabila konsentrasi C jauh lebih kecil dari pada kelarutan obat C_s /keadaan sink (sink conditions) dapat mempengaruhi Permeabilitas obat melewati membran lipid. Persamaan tersebut menjadi :

$$dM/dt = (DSC_s)/h$$

Laju disolusi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yang dapat dibagi menjadi 4 macam, yaitu:

1. Faktor yang berhubungan dengan sifat fisikokimia obat contohnya seperti ukuran partikel, kelarutan, kompelsasi, bentuk hidrat solvasi dan bentuk kristal.
2. Faktor yang berhubungan dengan formulasi sediaan
3. Proses pembuatan. Cara mengolah bahan baku, bahan tambahan dan prosedur yang digunakan dalam formulasi sediaan padat oral akan mempengaruhi laju disolusi. Perubahan waktu pengadukan yang lama pada granulasi basah dapat mengakibatkan granula yang besar, keras dan padat sehingga proses pencetakan memperoleh tablet yang mempunyai waktu hancur dan larut yang lama.
4. Metode disolusi. Laju disolusi obat secara in vitro dipengaruhi oleh kondisi pada saat pengujian obat. Kondisi yang mempengaruhi disolusi meliputi agitasi, ukuran, suhu, bentuk wadah, media disolusi, pH dan pada kondisi sink harus tetap dipertahankan.

Pemilihan media disolusi harus mempertimbangkan data fisika, kimia, dan sediaan obat untuk melakukan uji disolusi. Evaluasi harus dilakukan ketika melakukan pemilihan komposisi media yang akan digunakan, pengaruh dapar, stabilitas, surfaktan dan nilai *pH* obat. Disolusi dipengaruhi oleh sifat utama dari sediaan seperti mekanisme pelepasan dan kecepatan disintegrasi. Kecepatan disintegrasi dipengaruhi oleh kerapuhan, kekerasan dari sediaan, penambahan bahan yang meningkatkan kelarutan, dan zat tambahan lain yang digunakan. Molaritas dari media dapar dan asam yang dipakai dalam pengujian berpengaruh pada efek dan faktor ini mungkin dapat dievaluasi (Depkes RI, 2020).

Volume disolusi dengan menggunakan alat pengaduk keranjang dan dayung umumnya adalah 500 mL sampai 1000 mL. Volume disolusi umumnya menggunakan 900 mL. Volume disolusi dapat ditingkatkan dengan volume menjadi antara 2000 dan 4000 mL menggunakan labu yang lebih besar dan tergantung pada konsentrasi serta kondisi tenggelam dari obat (Depkes RI, 2020).

Pemilihan peralatan disolusi harus dipertimbangkan dalam pengembangan dari metode disolusi, karena dapat mempengaruhi hasil dan durasi tes disolusi. Klasifikasi peralatan uji disolusi menurut USP terdiri dari tipe 1 (rotating basket), tipe 2 (paddle assembly), tipe 3 (reciprocating cylinder), tipe 4 (flow-through cell), tipe 5 (paddle over disk), tipe 6 (cylinder), tipe 7 (reciprocating holder) (Dressman dan Krämer, 2005). Tabel dibawah ini menunjukkan tipe alat disolusi dan tipe produk obat yang biasa menggunakan alat tersebut (Depkes RI, 2020).

Tabel 5. Tipe alat disolusi

Tipe alat	Produk
Tipe 1 (pengaduk keranjang)	bentuk sediaan padat oral
Tipe 2 (dayung)	bentuk sediaan padat oral
Tipe 3 (Reciprocating Cylinder)	bentuk sediaan supisitoria atau obat dengan kelarutan rendah <i>bead-type, modified-release</i> , kapsul gelatin lunak, <i>bead product</i> .
Tipe 4 (Flow Through Cell)	bentuk sediaan supositoria lepas-modifikasi, kapsul gelatin lunak, ' <i>bead product</i> '.
Tipe 5 (Paddle over Disk)	bentuk sediaan transdermal
Tipe 6 (Rotating Cylinder)	bentuk sediaan transdermal
Tipe 7 (Reciprocating Holder)	bentuk sediaan oral non disintegrasi lepas-modifikasi, seperti pada untuk bentuk sediaan transdermal

Penyebab perbedaan profil disolusi yaitu perbedaan formula dari setiap sampel tablet, eksipien dalam penyusun tablet, bahan penyalut tablet dan cara pembuatan tablet (Tanzil *et al.*, 2016). Persen disolusi yang sangat tinggi dari ketentuan yang telah ditetapkan diperkirakan dapat mengakibatkan efek keracunan atau toksik sedangkan persen terdisolusi terlalu lambat dari dapat mengakibatkan efek farmakologi tidak tercapai karena jumlah bahan aktif dari yang terlarut dalam persatuan waktu sangat kecil. Tablet yang mempunyai disolusi lambat dapat menyebabkan efek terapi yang timbul lebih lama (Tanzil *et al.*, 2016).

1. Uji disolusi terbanding

Uji disolusi digunakan untuk menjamin dan memantau pengembangan formulasi, proses pembuatan, menilai kualitas produk, dan dalam beberapa kasus untuk memprediksi *in vivo* kinerja bentuk sediaan oral padat. Uji disolusi dalam kondisi tertentu dapat digunakan sebagai pengganti dari bioequivalence (BE) dan untuk menyediakan biowaiver, memastikan BE dari produk. Pengujian disolusi bentuk sediaan oral umumnya dapat dilakukan dengan menggunakan keranjang (USP Apparatus 1) atau dayung (USP Apparatus 2) dengan kecepatan 100 rpm dengan keranjang atau 50–75 rpm dengan dayung dalam buffer pH kisaran 1.2–6.8 (Dressman dan Krämer, 2005).

Uji disolusi terbanding adalah prosedur untuk menjamin kemiripan kualitas dan sifat-sifat dari produk obat dengan perubahan monitor dalam formulasi atau setelah izin pemasaran, untuk mengetahui kemiripan dalam produk uji dengan produk pembandingan dapat menggunakan faktor kemiripan atau F_2 (BPOM, 2005). Uji disolusi terbanding digunakan untuk memastikan ekivalensi dan sifat-sifat suatu produk obat dari dua sampel atau lebih (Wijaya, 2017).

Uji disolusi terbanding untuk mengkarakterisasi dan membandingkan profil disolusi pada produk yang sama dengan produsen yang berbeda artinya kedua produk mempunyai kemiripan profil disolusi. F_2 digunakan untuk menilai kesamaan profil disolusi. Ketika dua produk menghasilkan nilai F_2 100 artinya kedua produk tersebut mempunyai profil disolusi yang identik (Dressman dan Krämer, 2005).

Kriteria produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (uji disolusi terbanding) adalah (BPOM., 2015):

- a Produk obat “copy” yang hanya berbeda kekuatan memiliki sifat farmakokinetik yang linear, apabila uji bioekivalensi telah

dilakukan sedikitnya pada salah satu kekuatan; uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi dengan ketentuan sebagai berikut.

Tablet lepas cepat. Produk copy mempunyai perbedaan kekuatan yang dibuat oleh produsen yang sama ditempat produksi yang sama.

Tablet atau kapsul lepas tunda. Uji disolusi menggunakan media asam selama 2 jam dilanjutkan dengan media dengan pH 6,8 atau dengan menggunakan metode yang sesuai. waktu pengambilan sampel pada 10, 15, 20, 30, 45, 60 menit setelah dalam media asam.

Tablet lepas lambat. Produk uji mempunyai kekuatan yang berbeda namun bentuk sediaan sama, memiliki proporsi zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten zat inaktifnya sama banyak, dan mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan lebih rendah tidak memerlukan studi *in vivo* jika menunjukkan profil disolusi yang mirip, $f_2 \geq 50$, dalam 3 pH yang berbeda (antara pH 1,2 dan 7,5) dengan metode uji yang direkomendasi.

- b Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetik dari zat aktif serta karakteristik disolusi dan profil disolusi dari produk obat berlaku untuk produk obat oral lepas cepat. Obat yang termasuk dalam kelas 1 adalah obat yang mempunyai permeabilitas dalam usus tinggi dan kelarutan dalam air yang tinggi. Obat yang termasuk dalam kelas 2 adalah obat yang mempunyai permeabilitas yang tinggi namun kelarutan dalam air rendah. Obat yang termasuk dalam kelas 3 adalah obat yang mempunyai permeabilitas rendah dalam usus namun kelarutan dalam air tinggi. Obat yang termasuk dalam kelas 4 adalah obat yang mempunyai permeabilitas rendah dan kelarutan yang rendah dalam air.

2. Parameter uji disolusi

2.1. Nilai Q. Persentase jumlah yang tercantum dalam etiket yang menunjukkan jumlah obat yang terlarut atau terdisolusi dalam suatu waktu tertentu. Nilai Q telah ditentukan sesuai dengan jenis obat dan prosedur disolusi. Tiga tahap uji disolusi yaitu B1, B2, B3. Jika uji disolusi tidak memenuhi persyaratan B1 maka dilanjutkan ke tahap B2 dan apabila tidak memenuhi syarat dilanjutkan ke tahap B3 atau tahap terakhir (Dressman dan Krämer, 2005).

Tabel 6. Kriteria penerimaan uji disolusi

Tahap	Jumlah sediaan yang diuji	Kriteria penerimaan
B1	6	Tiap unit tidak kurang dari $Q+15\%$
B2	6	Rata-rata dari 12 unit sediaan (B_1+B_2) sama atau lebih besar dari Q dan tidak satu unit sediaanpun yang kurang dari $Q - 15\%$.
B3	12	Rata-rata dari 24 unit sediaan ($B_1 + B_2 + B_3$) sama atau lebih besar dari Q , tidak lebih dari 2 unit sediaan kurang dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unitpun kurang dari $Q - 25\%$.

2.2. Dissolution Efficiency (DE). Dissolution efficiency (DE) adalah. perbandingan antara luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama menggambarkan 100% obat terlarut dalam medium. DE60 atau dissolution efficiency pada menit ke-60 merupakan salah satu dari parameter disolusi (Dressman dan Krämer, 2005).

2.3. Faktor perbedaan (F1) dan faktor kemiripan (F2). Perhitungan F1 dan F2 untuk mengetahui perbedaan dan persamaan antara produk inovator dengan tablet copy. Perbedaan profil disolusi dapat terlihat dari perhitungan F1 dan F2 sampel terhadap inovator. Syarat F1 yaitu 1-15 % dan F2 atau faktor kemiripan yaitu 50 – 100.

H. Landasan Teori

Tablet mempunyai beberapa kelebihan seperti mudah dalam cara penggunaannya, ketepatan dosis, stabil dalam masa penyimpanan, mudah dalam transfortasinya, dan ditinjau dari segi ekonomi tablet memiliki harga yang cukup terjangkau dibandingkan dengan sediaan farmasi yang lainnya (Benni Iskandar, 2019). Asetosal adalah salah satu jenis obat NSAIDs untuk mengobati inflamasi. Asetosal mempunyai banyak khasiat seperti antikoagulan, mengobati analgetik (nyeri ringan hingga sedang) dan mampu meurunkan demam (Makiyah, A dan L. L. Khumaisah., 2018). Asetosal mempunyai sifat larut dalam air yang rendah tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi (BCS kelas II). Umumnya disolusi menjadi rate limiting step pada obat BCS II dan BCS IV.

Berdasarkan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan nomor 17 tahun 2019 tentang persyaratan persyaratan mutu suplemen kesehatan, bagian ketiga tentang persyaratan mutu untuk produk jadi

salah satunya tablet harus memenuhi parameter diantaranya adalah waktu hancur, penetapan kadar, keseragaman bobot, disolusi. Sediaan tablet mempunyai beberapa persyaratan yang harus dipenuhi diantaranya yaitu mutu fisik tablet.

Mutu fisik tablet dijadikan sebagai acuan untuk menjamin keamanan dan kebenaran khasiat (Pratiwi, 2017). Evaluasi tablet meliputi pemeriksaan kadar zat aktif, keseragaman tablet dalam sediaan, ukuran, kekerasan tablet, dan waktu hancur (Depkes RI, 2020). Mutu fisik tablet dinyatakan baik apabila mempunyai keseragaman bobot dengan koefisien variasi kurang dari 5%, kekerasan tablet masuk dalam rentang 4-8 kg, kerapuhan tidak lebih dari 1%, dan waktu hancur untuk tablet salut enterik pada tahap asam tidak boleh hancur dalam waktu 2 jam dan pada tahap dapar waktu hancur tidak boleh lebih dari 60 menit (Benni Iskandar, 2019; Depkes RI., 2020).

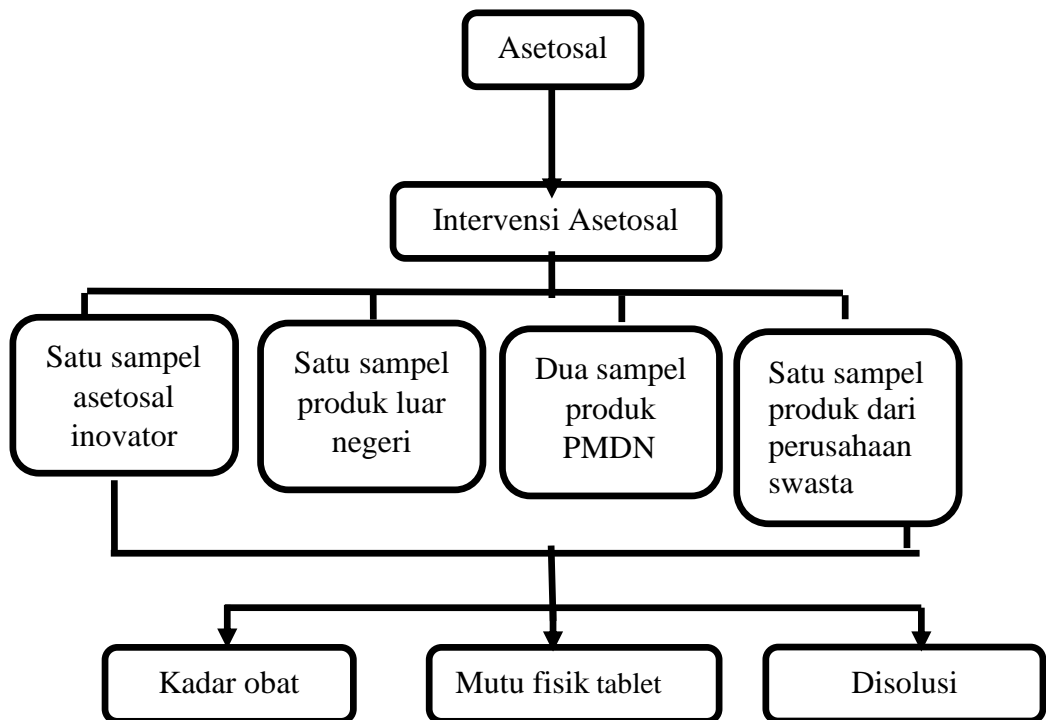
Validasi metode bertujuan untuk menjamin dan membuktikan bahwa metode analisis yang digunakan pada saat melakukan pengujian memiliki hasil yang konsisten dan akurat. Parameter yang dilakukan pada saat penelitian yaitu linearitas, akurasi, batas deteksi (LOD) dan batas kuantiti (LOQ) (Kuntari *et al*). Uji penetapan kadar bertujuan untuk mengetahui kadungan zat aktif dalam obat yang beredar sehingga mutu sediaan farmasi akan terjamin dan sesuai dengan persyaratan yang telah ditetapkan (Tanzil *et al* 2016). Penetapan kadar penting untuk dilakukan agar efek terapi obat yang diberikan tercapai, apabila zat aktif dari obat mempunyai dosis yang berlebih maka dapat mengakibatkan terjadi overdosis yang dapat berefek negatif bagi pengguna maupun pasien sedangkan ketika dosis pada tablet kurang maka efek terapi tidak optimal. Persyaratan kadar asetosal dalam tablet sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi VI adalah 95% - 110%.

Disolusi adalah pelepasan obat dari bentuk sediaan, disolusi sangat penting untuk semua bentuk sediaan oral padat yang dibuat secara konvensional, dan untuk bentuk sediaan pelepasan yang dimodifikasi pada khususnya, dan dapat menjadi langkah pembatas laju untuk penyerapan obat yang diberikan secara oral. Syarat uji disolusi yang tertera dalam farmakope Indonesia Edisi tahun 2020 yaitu tahap asam tidak boleh kurang dari 10% dan dapar harus tidak kurang dari 75 %.

Uji disolusi terbanding untuk mengkarakterisasikan dan membandingkan profil disolusi pada produk yang sama dengan produsen yang berbeda artinya kedua produk mempunyai kemiripan profil

disolusi. Perhitungan F1 dan F2 untuk mengetahui perbedaan dan persamaan antara produk inovator dengan tablet copy. Perbedaan profil disolusi dapat terlihat dari perhitungan F1 dan F2 sampel terhadap inovator. Syarat F1 yaitu 1-15 % dan F2 atau faktor kemiripan yaitu 50 – 100 artinya kedua produk mempunyai kemiripan profil disolusi (Dressman dan Krämer, 2005)

I. Kerangka pikir



Gambar 2. Kerangka Pikir

J. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan diatas dapat dibuat hipotesis sebagai berikut:

1. Tablet salut enterik asetosal yang beredar di masyarakat menghasilkan mutu fisik dan profil disolusi persyaratan dan ketentuan yang sudah ditetapkan.
2. Tablet salut enterik asetosal yang beredar di masyarakat memiliki profil disolusi mirip dengan profil disolusi tablet salut selaput asetosal luar inovator.