

## Solubility and Dissolution Study of Salicylamide

### Studi Kelarutan dan Disolusi Salisilamida

Dewi Isadiartuti<sup>1</sup>\*, Bambang Widjaja<sup>2</sup>, Hendra Wijaya<sup>1</sup>, Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup>Pharmacy, Faculty of Medicine, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

\*Corresponding author

E-mail: [dewi-i@ff.unair.ac.id](mailto:dewi-i@ff.unair.ac.id)

#### Article History:

Received: August 1, 2022; Revised: September 22, 2022; Accepted: October 29, 2022; Online: December 1, 2022

### ABSTRACT

Salicylamide belonged to the class of NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) which had analgesic and antipyretic effects similar to salicylic acetyl acid but were not converted to salicylic acid in the body. When used orally, salicylamide did not cause inflammation and bleeding in the stomach. Salicylamide was a weak acid compound (pKa 8,2) whose solubility was affected by the environmental pH. On oral administration, salicylamide passed through the digestive tract in the pH range of about 1,5 - 8,0. According to the Noyes-Whitney equation, drug dissolution was affected by its solubility. The aim of this study was to evaluate the relationship between the solubility and dissolution of salicylamide in several pH dissolution media. Solubility tests were carried out in dissolution media with pH 1,2, 4,5, and 6,5 with an ionic strength ( $\mu$ ) of 0,2 in a water bath at  $37 \pm 0,5$  °C until a saturated solution was formed. The dissolution test was carried out in a dissolution media solution with the same pH as the solubility test, using a paddle type stirrer at 50 rpm at  $37 \pm 0,5$  °C for 60 minutes. The level of dissolved salicylamide in the solubility test and dissolution test was determined using a spectrophotometer at  $\lambda_{max}$  for each pH of the medium. Salicylamide solubility and dissolution efficiency values in 60 minutes (ED60) were analyzed by one-way ANOVA at  $\alpha$  0,05. The results showed that the solubility of salicylamide increased with increasing pH. Increasing the solubility of salicylamide increased its dissolution.

Keywords: Salicylamide, Ph Effect, Solubility, Dissolution, Noyes-Whitney equation

### ABSTRAK

Salisilamida termasuk golongan obat AINS (anti inflamasi non steroid) yang memiliki efek analgesik dan antipiretik mirip dengan asam asetat salisilat, namun di dalam tubuh tidak diubah menjadi salisilat. Dalam penggunaan secara oral, salisilamida tidak menimbulkan radang dan pendarahan pada lambung. Salisilamida merupakan senyawa asam lemah (pKa 8,2) yang kelarutannya dipengaruhi oleh pH lingkungan. Pada pemberian secara oral, salisilamida akan melewati saluran cerna pada rentang pH sekitar 1,5 – 8,0. Menurut persamaan Noyes-Whitney, disolusi obat akan dipengaruhi oleh kelarutannya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan antara kelarutan dan disolusi salisilamida dalam beberapa pH media disolusi. Uji kelarutan dilakukan dalam media disolusi pH 1,2; 4,5; dan 6,5 dengan kekuatan ionik ( $\mu$ ) sebesar 0,2 dalam waterbath suhu  $37 \pm 0,5$  °C sampai terbentuk kelarutan jenuhnya. Uji disolusi dilakukan dalam larutan media disolusi dengan pH yang sama dengan uji kelarutan, menggunakan pengaduk tipe dayung dengan kecepatan 50 rpm pada suhu  $37 \pm 0,5$ °C selama 60 menit. Kadar salisilamida terlarut pada uji kelarutan dan uji disolusi ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer pada  $\lambda_{max}$  masing-masing pH media. Kelarutan salisilamida dan nilai efisiensi disolusi dalam 60 menit (ED60) dianalisis dengan ANOVA satu arah pada  $\alpha$  0,05. Hasil penelitian menunjukkan kelarutan salisilamida meningkat seiring dengan meningkatnya pH. Peningkatan kelarutan salisilamida meningkatkan disolusinya.

Kata kunci: Salisilamida, Efek pH, Kelarutan, Disolusi, Persamaan Noyes-Whitney

### PENDAHULUAN

Salisilamida termasuk golongan obat anti inflamasi non-steroid (AINS) memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase yang mengakibatkan konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), pemicu

rasa nyeri dan demam menjadi terganggu (Wilmana, 2009). Salisilamida memiliki aktivitas mirip dengan asetosal, namun dalam tubuh tidak diubah menjadi salisilat. Efek analgesik dan antipiretik salisilamida lebih lemah daripada salisilat. Salisilamida dalam mukosa usus mengalami metabolisme lintas pertama, sehingga hanya sebagian yang masuk sirkulasi sistemik. Salisilamida

Cite this as Isadiartuti, D., Widjaja, B., Wijaya, H., Lestari, M. L. A. D. (2022) 'Solubility and Dissolution Study of Salicylamide', *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 9(2), pp. 39-43. DOI: 10.20473/bikfar.v9i2.42706



Copyright: ©2022 by the authors. Submitted for possible open-access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International (CC BY-SA) license

cukup aman digunakan untuk ibu hamil karena tidak ditemukan efek karsinogenik, mutagenik, teratogenik, serta tidak menginduksi muntah (Anonim, 2013. Isadiartuti et al., 2021).

Salisilamida aman digunakan sebagai sediaan oral dan topikal, dalam keadaan tunggal ataupun campuran dengan senyawa lain. Pada sediaan oral, sediaan akan melewati saluran pencernaan dan diabsorpsi dalam bentuk terlarut untuk mencapai tempat aksi obat. Pelarutan obat dalam media aqueous merupakan bagian penting sebelum proses absorpsi sistemik. Terdapat beberapa tahap proses pelarutan obat bentuk padat yaitu: proses pelarutan obat pada permukaan partikel membentuk larutan jenuh yang dikenal sebagai stagnant layer, kemudian diikuti proses difusi ke dalam pelarut dari daerah konsentrasi obat tinggi ke daerah konsentrasi obat yang rendah (Shargel dan Yu, 2016; Adejare 2021).

Uji disolusi menggambarkan proses pelarutan obat dalam saluran cerna. Disolusi merupakan pelarutan suatu bahan obat atau sediaan obat padat dalam pelarut. Persamaan Noyes-Whitney (1) menggambarkan proses disolusi dapat dilihat di bawah ini.

$$dC/dt = K \times S \times (C_s - C_t) \quad (1)$$

Berdasarkan rumus tersebut dengan  $dC/dt$  adalah laju disolusi,  $K$  adalah konstanta,  $S$  adalah luas permukaan zat padat terlarut,  $C_s$  adalah kelarutan obat di pelarut dan  $C_t$  adalah konsentrasi obat di pelarut pada waktu  $t$ . Menurut persamaan tersebut, laju disolusi ditentukan oleh dua parameter yaitu luas permukaan ( $S$ ) dan kelarutan ( $C_s$ ). Disolusi memerlukan interaksi solid-likuid sehingga luas permukaan solid yang berinteraksi dengan likuid akan memengaruhi laju disolusinya (Sinko, 2011; Florence dan Attwood, 2016).

Salisilamida merupakan senyawa asam lemah ( $pK_a$  8,2), yang kelarutannya dipengaruhi oleh pH lingkungan. Suatu senyawa asam lemah akan memiliki kelarutan lebih besar dalam suasana pH basa, sebaliknya suatu senyawa basa lemah akan memiliki kelarutan lebih besar dalam suasana pH asam. Kelarutan suatu senyawa dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya adalah jumlah bentuk terion dan tak terion. Pada senyawa asam lemah atau basa lemah, kelarutan senyawa dipengaruhi oleh pH lingkungan, oleh karena pH akan menentukan jumlah spesies terion dan tak terion. Jumlah spesies terion dan tak terion dapat diprediksi dengan persamaan Henderson-Hasselbalch dengan mengetahui nilai  $pK_a$  atau  $pK_b$  senyawa dan pH lingkungan. Penelitian Isadiartuti et al (2021) menunjukkan kelarutan salisilamida meningkat dengan meningkatnya pH sampai dengan pH 10,0 dan mengalami penurunan kelarutan pada pH 11,0.

Obat yang digunakan secara oral akan melewati berbagai bagian saluran cerna, yaitu rongga mulut, esophagus, lambung, deudenum, jejunum, ileum, kolon dan rectum dengan nilai pH berbeda. pH saluran cerna bervariasi berkisar antara 1,5 – 8,0 (Shargel dan Yu, 2016). Perubahan pH dalam masing-masing bagian saluran cerna akan mengakibatkan jumlah salisilamida terlarut berubah sehingga disolusi salisilamida dalam setiap bagian saluran cerna pun dapat berbeda. Oleh karenanya penelitian bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kelarutan dan disolusi salisilamida dalam beberapa pH media disolusi (pH 1,2; 4,5; dan 6,5).

## METODOLOGI PENELITIAN

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah salisilamida pharmaceutical grade diperoleh dari PT Riasima Abadi Farma batch XSL2013P), bahan pro analisis meliputi, KCl, HCl, asam sitrat, natrium sitrat,  $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ ,  $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ , NaCl, dan aquadistilata.

### Metode

#### Pembuatan Larutan Dapar Media pH

Larutan dapar media pH 1,2 dibuat dari larutan KCl 0,1 M dan HCl 0,1 M; larutan dapar media pH 4,5 dari larutan asam sitrat 0,02 M dan sodium sitrat 0,02 M; dan larutan dapar media pH 6,8 dari larutan  $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$  0,02 M dan larutan  $Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$  0,02 M, masing-masing larutan media dibuat dengan kekuatan ionik 0,2 dengan menambahkan NaCl dan pH larutan diukur dengan pH meter (SI analytics GmbH Lab 850).

#### Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Dan Kurva Baku Larutan Salisilamida Dalam Berbagai Media pH

Larutan baku kerja salisilamida dalam berbagai media larutan dapar (pH 1,2; 4,5; 6,8) dibuat pada kadar 5,0; 16,0; 30,0; 40,0; dan 50  $\mu\text{g/mL}$  Panjang gelombang maksimum ( $\lambda_{\text{max}}$ ) ditentukan dari larutan salisilamida kadar 10,0 dan 20,0  $\mu\text{g/mL}$  dengan pemayaran panjang gelombang 200 - 400 nm. Absorban larutan salisilamida pada masing-masing larutan baku kerja ditentukan dengan spektrofotometer UV Vis (Cary 50 Conc) pada  $\lambda_{\text{max}}$  masing-masing media. Dari kurva hubungan kadar dan absorban dibuat persamaan regresi dan dihitung nilai koefisien korelasi dan  $VX_0$ .

#### Penentuan Kelarutan Salisilamida Dalam Berbagai Media pH

Uji kelarutan salisilamida dalam berbagai media pH disolusi dilakukan menurut metode uji kelarutan dalam penelitian Isadiartuti et al (2021). Sekitar  $\pm 30$  mg salisilamida ditimbang dan dimasukkan ke dalam vial 5 mL yang telah berisi larutan dapar (pH 1,2; 4,5; 6,8 dengan kekuatan ionik 0,2). Sampel dikocok dengan ultrasonik (ELMA LC 60/H) selama 30 menit kemudian dimasukkan ke dalam shaker waterbath (Memertz) yang diatur pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C dengan kecepatan pengocokan 150 rpm/menit sampai terbentuk kelarutan jenuhnya. Larutan disaring dengan kertas saring Whatman 0,45  $\mu\text{m}$  dan ditentukan absorbannya dengan menggunakan spektrofotometer pada  $\lambda_{\text{max}}$  masing-masing. Uji kelarutan setiap media pH dilakukan replikasi 3 kali. Kadar salisilamida terlarut dihitung dengan persamaan kurva baku masing-masing.

#### Penentuan Disolusi Dalam Berbagai Media pH

Serbuk salisilamida sebanyak  $\pm 50$  mg dimasukkan ke dalam bejana disolusi (Erweka DT 706) yang berisi 900 mL media disolusi. Suhu media diatur  $37 \pm 0,5$  °C dan pengaduk dayung diputar dengan kecepatan putar 50 rpm. Sample diambil sebanyak 5,0 mL pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 dan disaring dengan kertas saring whatman 0,45  $\mu\text{m}$ . Setiap pengambilan sampel diganti dengan volume yang sama dengan media disolusi. Absorban tiap sampel diamati dengan spektrofotometer

UV Vis pada  $\lambda_{max}$  salisilamida masing-masing media pH. Masing-masing perlakuan dilakukan replikasi 3 kali. Kadar salisilamida dihitung berdasarkan persamaan kurva baku dan ditentukan nilai efisiensi disolusi dalam 60 menit (DE60) dari masing-masing media.

**Analisis Statistik**

Data kelarutan dan efisiensi disolusi pada menit ke-60 (DE60) dalam masing-masing media pH dihitung rata-rata dan diuji statistik dengan ANOVA satu arah pada  $\alpha$  0,05 dan dilanjutkan dengan uji HSD. Kemiripan profil disolusi dalam dua media berbeda pH dihitung dengan menggunakan similarity factor ( $f_2$ ):

$$f_2 = 50 \times \log_{10} \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n [\bar{R}_t - \bar{T}_t]^2}{n}}} \right]$$

Dimana n adalah jumlah titik sampling sampai dengan salah satu nilai disolusi sudah mencapai >85%,  $\bar{R}$  adalah persen rata-rata zat terlarut pada waktu t untuk media disolusi referensi dan  $\bar{T}$  adalah persen rata-rata zat terlarut pada waktu t untuk media disolusi yang dibandingkan [Diaz et al, 2016] Pada penelitian ini dilakukan analisa profil disolusi salisilamida pada 2 media yang berbeda yakni disolusi pada pH 1,2 dan pH 4,5, pada pH 1,2 dan pH 6,8, serta pH 4,5 dan pH 6,8. pH media yang lebih tinggi digunakan sebagai referensi (R).

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Penentuan kelarutan dan disolusi salisilamida pada tiga media pH berbeda (1,2; 4,5; dan 6,8) diawali dengan penentuan panjang gelombang maksimumnya. Panjang gelombang maksimum larutan salisilamida dalam media pH 1,2 dan 4,5 sebesar 299 nm, sedangkan dalam media pH 6,8 sebesar 300 nm (Tabel 1). Terjadi pergeseran batukromik pada panjang gelombang maksimum larutan salisilamida dari media pH 1,2 dan 4,5 ke media pH 6,8 meskipun tidak signifikan. Pergeseran panjang gelombang maksimum dapat disebabkan karena perubahan pH media menyebabkan perubahan jumlah terion/tak terion salisilamida (Tabel 2). Salisilamida merupakan senyawa asam lemah (pKa 8,2) yang mengalami ionisasi pada perubahan pH lingkungan. Pada pH yang lebih basa jumlah spesies salisilamida terion lebih besar sehingga menghasilkan kromofor terkonjugasi. Kondisi ini mengakibatkan energi untuk transisi menurun dan panjang gelombang maksimum lebih panjang (Isadiartuti, 2022).

**Tabel 1.** Panjang Gelombang Maksimum ( $\lambda_{max}$ ) dan Persamaan Kurva Baku Salisilamida Dalam Berbagai Media pH

Media pH	Panjang Gelombang Maksimum	Persamaan Regresi	Nilai R	VX <sub>0</sub>
1,2	299	Y=0,02555X+0,01031	0,99981	0,03%
4,5	299	Y=0,02585X-0,00193	0,99995	0,02%
6,8	300	Y=0,02535X+0,01257	0,99994	0,03%

Pengukuran absorban kurva baku pada masing-masing media pH dilakukan sesuai dengan panjang gelombang maksimumnya dan diperoleh persamaan kurva baku sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 2. Dari nilai koefisien korelasi (rhitung) yang diperoleh dan nilai VX<sub>0</sub> dapat disimpulkan terdapat hubungan linear antara kadar dan absorban larutan salisilamida pada rentang kadar 5,0 - 50,0 mg/L.

Penentuan kelarutan salisilamida dalam berbagai media pH dilakukan sesuai kondisi percobaan Isadiartuti et al (2021) sampai kelarutan jenuh salisilamida tercapai (7 jam). Kadar salisilamida terlarut dihitung dengan menggunakan persamaan kurva baku masing-masing media pH. Dari hasil percobaan diketahui kelarutan salisilamida meningkat seiring dengan meningkatnya pH media. Peningkatan kelarutan salisilamida dapat dijelaskan melalui persentase jumlah terion yang semakin meningkat dengan semakin meningkatnya pH (Tabel 2). Bentuk terion salisilamida lebih mudah berinteraksi dengan molekul air, sehingga mengakibatkan peningkatan kelarutan salisilamida (Isadiartuti et al, 2021).

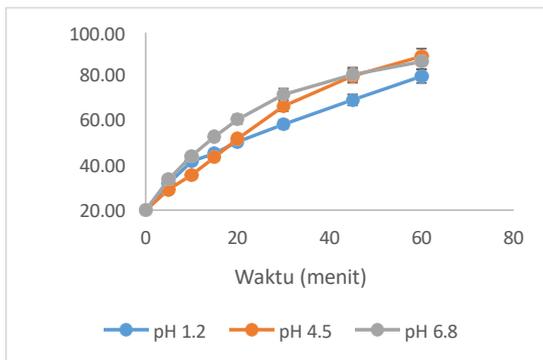
Berdasarkan analisis statistik ANOVA satu arah pada  $\alpha$  0,05, diketahui kelarutan salisilamida dalam media pH 1,2 tidak berbeda bermakna dengan media pH 4,5 namun menunjukkan perbedaan bermakna dengan media pH 6,8. Perbedaan jumlah terion yang kecil (0,01 %) antara larutan salisilamida dalam media pH 1,2 dengan media pH 4,5 mengakibatkan kelarutan salisilamida tidak berbeda secara bermakna. Namun pada perbedaan jumlah terion sampai sekitar 4% dalam media pH 6,8 mengakibatkan peningkatan kelarutan salisilamida secara bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa spesies terion salisilamida berperan terhadap kelarutannya dalam media aqueous.

**Tabel 2.** Hubungan Jumlah Spesies Terion dengan Kelarutan Salisilamida dalam Berbagai Media pH pada Suhu 37±0,05°C

Media pH	Prediksi Henderson-Hasselbalch		Kelarutan salisilamida (mg/L)±SD
	% terion	% tak terion	
1,2	0,01	99,99	4226,67±20,03 <sup>a</sup>
4,5	0,02	99,98	4299,60±58,52 <sup>a</sup>
6,8	0,40	96,00	4226,67±160,09 <sup>b</sup>

Keterangan: Data merupakan rerata dari tiga replikasi ± SD<sup>a,b</sup> huruf yang berbeda menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada  $\alpha$  0,05

Sebelum melakukan uji disolusi dilakukan pengujian kondisi sink sebagai salah satu syarat media disolusi. Pada uji kelarutan salisilamida dalam media pH 1,2 diperoleh kadar salisilamida terlarut terendah sebesar 4226,67 mg/L. Hal ini menunjukkan dalam 1000 mL media disolusi pH 1,2 dapat melarutkan 4.226,67 mg salisilamida atau dalam volume media uji disolusi sebesar 900 mL dapat melarutkan salisilamida sebesar 3.804 mg. Dalam uji disolusi digunakan salisilamida sebanyak 50 mg sehingga memenuhi syarat kondisi sink, media disolusi dalam jumlah besar yaitu tidak kurang dari tiga kali volume pelarut yang menghasilkan larutan jenuh (USP, 2008).



**Gambar 1.** Profil Disolusi Salisilamida Dalam Berbagai pH Media Disolusi Suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  (n=3)

Profil disolusi dalam ketiga media pH disolusi pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dapat dilihat pada [Gambar 1](#). Untuk membandingkan profil disolusi digunakan nilai efisiensi disolusi dalam 60 menit (DE60). Efisiensi disolusi didefinisikan sebagai luas daerah di bawah kurva disolusi sampai batas waktu tertentu dibagi luas segi empat yang digambarkan oleh disolusi 100% pada waktu yang sama (Khan 1975).

Nilai ED60 dari tiga media pH disolusi berbeda dapat dilihat pada [Tabel 3](#). Hasil menunjukkan dengan meningkatnya pH media, maka nilai ED60 semakin meningkat. Dari hasil uji kelarutan diketahui peningkatan pH media mampu meningkatkan kelarutan salisilamida bahkan peningkatannya secara bermakna pada pH 6,5. Menurut Noyes-Whitney, salah satu aspek yang memengaruhi disolusi adalah kelarutan. Dalam penelitian yang dilakukan peningkatan kelarutan diikuti dengan peningkatan disolusinya. Dari analisis statistik menggunakan ANOVA satu arah pada  $\alpha 0,05$  peningkatan nilai ED60 signifikan antar perlakuan,

**Tabel 3.** Hubungan Jumlah Spesies Terion dengan Kelarutan Salisilamida Dalam Berbagai Media pH pada Suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Media pH	ED <sub>60</sub> ±SD
1,2	46,07±2,18 <sup>a</sup>
4,5	52,12±1,04 <sup>a</sup>
6,8	57,02±1,55 <sup>a</sup>

[Tabel 4](#) menunjukkan hasil perhitungan similarity factor (f<sub>2</sub>) antar profil disolusi, dimana nilai f<sub>2</sub> antara 50-100 menunjukkan bahwa kedua profil yang dibandingkan adalah mirip.

**Tabel 4.** Hubungan Jumlah Spesies Terion dengan Kelarutan Salisilamida Dalam Berbagai Media pH pada Suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Perbandingan Profil Disolusi		Nilai f <sub>2</sub>
pH media referensi	pH media Pemanding	
4,5	1,2	54
6,8	1,2	48
6,8	4,5	55

Hasil perhitungan f<sub>2</sub> profil disolusi salisilamida dalam media pH 1,2 dan pH 4,5 menunjukkan kemiripan (f<sub>2</sub> = 50-100) sehingga dapat dikatakan proses pelarutan salisilamida dalam dua pH media tersebut adalah sama. Hal ini sejalan pula dengan hasil uji kelarutan yang menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antara

jumlah salisilamida yang terlarut dalam pH 1,2 dengan pH 4,5. Profil disolusi salisilamida pada media pH 4,5 dan media pH 6,8 juga menunjukkan kemiripan sedangkan profil disolusi salisilamida pada media pH 1,2 dan media 6,8 berbeda. Berdasarkan uji kelarutan maka kelarutan salisilamida secara statistik berbeda bermakna antara pH 4,5 dan pH 6,8 namun kemiripan profil disolusi salisilamida pada pH 4,5 dan pH 6,8 menunjukkan jumlah salisilamida yang terlarut dalam masing- masing pH tersebut pada setiap titik waktunya tidak jauh berbeda. Nilai f<sub>2</sub> >50 menunjukkan perbedaan rata-rata jumlah terdisolusi antarmedia disolusi sebesar 10% pada setiap titik waktu (Diaz et al, 2016).

Uji disolusi dilakukan untuk memperkirakan jumlah zat terlarut ketika berada dalam saluran pencernaan. Pemilihan media disolusi merupakan hal yang penting dan kritis dalam uji disolusi obat. Dalam melakukan uji disolusi diinginkan kondisi yang sama seperti kondisi saluran cerna seperti media lambung buatan, media usus buatan dalam keadaan terisi dan puasa, dan media kolon buatan. Dalam penelitian ini digunakan media disolusi yang memiliki pH yang sama seperti saluran cerna. Data kelarutan dan disolusi dalam beberapa pH media ini diharapkan dapat menambah informasi karakteristik fisikokimia salisilamida, sehingga bermanfaat dalam pengembangan formulasinya.

## KESIMPULAN

Kelarutan salisilamida dipengaruhi oleh pH media, dengan semakin meningkatnya pH media kelarutannya semakin meningkat. Hal ini berkaitan dengan jumlah spesies terion yang semakin meningkat pada pH yang semakin basa, karena bentuk terion lebih mudah berinteraksi dengan molekul air. Hasil penelitian menunjukkan kelarutan salisilamida dalam media pH 1,2; 4,5; dan 6,8 memengaruhi disolusinya. Peningkatan pH meningkatkan kelarutan dan disolusinya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adejare, A. et al. (2021) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 23rd ed. Academic Press, University of the Sciences in Philadelphia, pp.283-294.
- Anonim (2013) 'Material Safety Data Sheet'. Available at: [www.science-lab.com/msds.php?msdsId=9924856](http://www.science-lab.com/msds.php?msdsId=9924856) (Accessed: 16 September 2014).
- Diaz, D.A., Colgan, S.T., Langer, C.S., Bandi, N.T., Likar, M.D. and Van Alstine, L. (2016) 'Dissolution similarity requirements: How similar or dissimilar are the global regulatory expectations', *AAPS Journal*, 18(3), p.792.
- Florence, A.T. and Attwood, D. (2016) *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 6th ed. London: Pharmaceutical Press, pp.25-26.
- Isadiartuti, D., Rosita, N., Aryani, T., Syahrani, A. and Pramasari, N. (2022) 'pH adjustment and inclusion complex formation with

- hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin to increase p-methoxycinnamic acid solubility', *JCTM*, 57(4), pp.723-729.
- Isadiartuti, D., Rosita, N., Hendradi, E., Putri, F.F.D. and Magdalena, F. (2021) 'Solubility and partition coefficient of salicylamide in various pH buffer solutions', *Indonesian Journal of Chemistry*, 21(5), pp.1263-1270.
- Khan, K.A. (1975) 'The concept of dissolution efficiency', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 27, pp.48-49.
- Shargel and Yu (2016) *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 7th ed. New York: McGraw-Hill Education, pp.415-450.
- Sinko, P.J. and Singh, Y. (2011) *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, pp.569-579.
- United States Pharmacopeia Convention (2008) *United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 31-NF 26)*. Rockville: United States Pharmacopeia Convention, pp.2051.
- Wilmana, P.F. and Gan, S. (2009) 'Analgesik Antipiretik, Analgesik Antiinflamasi Nonsteroid, dan Obat Gangguan Sendi Lainnya'. In: Gunawan, S.G., Setiabudy, R., Nafrialdi, and Elysabeth. *Farmakologi dan Terapi*, 5th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, p.237.