

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet *effervescent* meloksikam dengan kombinasi komponen *effervescent* dan PEG 4000.

2. Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah formula tablet *effervescent* meloksikam dengan komposisi optimum dari komponen *effervescent* dan PEG 4000 yang di optimasi menggunakan *factorial design* .

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini adalah kombinasi komponen *effervescent* dan PEG 4000 dengan konsentrasi yang berbeda serta karakterisasi dan pengujian mutu fisik tablet dengan berbagai macam pengujian.

2. Klasifikasi variabel utama

2.1. Variabel bebas. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah adalah kombinasi komponen *effervescent* asam sitrat dan PEG 4000 dalam empat macam perbandingan konsentrasi.

2.2. Variabel tergantung. Variabel tergantung yang digunakan dalam penelitian ini adalah karakterisasi dan mutu fisik yang meliputi : kelembaban, disolusi (Q5), sudut diam, waktu larut, kekerasan, stabilitas obat, dan keseragaman bobot

2.3. Variabel terkendali. Variabel terkendali pada penelitian ini adalah proses pembuatan atau pencetakan sediaan tablet meloksikam, metode pembuatan dispersi padat, suhu dan kelembaban ruang, kekerasan tablet, jumlah bahan aktif dan bahan tambahan, bobot tablet, peralatan yang digunakan, lingkungan, dan peneliti atau manusia.

3. Definisi operasional variabel utama

Tablet *effervescent* meloksikam adalah tablet yang dapat terlarut atau terdispersi secara keseluruhan dalam air selama beberapa menit tanpa perlu ditelan maupun dikunyah. Tablet *effervescent* dibuat secara kempa langsung dengan bahan aktif meloksikam. Tablet *effervescent* meloksikam dikombinasikan dengan komponen *effervescent* asam sitrat dan PEG 4000.

Sudut diam adalah parameter dari sifat alir suatu granul atau serbuk yang dilewatkan pada corong dengan menghitung kotangen dari tinggi kerucut yang diperoleh. Sudut diam yang baik jika membentuk sudut antara 28 sampai 42.

Kelembaban adalah konsentrasi uap air yang ada di udara.

Disolusi (Q_3) adalah proses pelepasan senyawa obat dari sediaan dan melarut dalam pelarut tertentu pada rentang waktu 3 menit

Keseragaman bobot adalah banyaknya penyimpangan bobot pada tiap tablet terhadap bobot rata-rata dari semua tablet sesuai syarat.

Waktu larut tablet adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur atau melarut.

Kekerasan tablet adalah ketahanan tablet yang dinyatakan dengan besar tekanan yang diperlukan untuk memecahkan tablet *effervescent* meloksikam yang diukur dengan alat *hardness tester*.

Stabilitas tablet adalah penyimpanan sediaan tablet yang diuku selama jangka waktu tertentu dengan kondisi penyimpanan meliputi suhu, cahaya, udara, dan kelembaban sediaan bahan obat yang tersimpan dalam ruangan.

C. Alat dan Bahan Penelitian

1. Alat

Alat yang digunakan dalam pembuatan tablet *effervescent* meloksikam dengan kombinasi komponen *effervescent* dan PEG 4000 antara lain adalah : spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu® UV-1280), *cube mixer*, corong, *stopwatch*, timbangan analitik (Ohaus®), penggaris, desikator, termometer, *water bath*, *flowability tester*, mesin tablet *single punch*, *dissolution tester*, *hardness tester*, spektroskopi FTIR IRPrestige-21, dan seperangkat alat kaca (Pyrex®).

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah meloksikam, metanol, dapar pospat pH 6,8, asam sitrat (PT. Brataco), natrium bikarbonat (PT. Brataco), sodium stearil fumarat (JRS PHARMA), PEG 4000, Pearlitol® 400DC (Roquette).

D. Jalannya Penelitian

1. Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di dan Laboratorium Analisis Farmasi dan Laboratorium teknologi Farmasi Universitas Setia Budi di Surakarta.

2. Komposisi formula tablet *effervescent* meloksikam

Rancangan formula dapat dilihat pada tabel 1 dengan penentuan proporsi sebagai berikut :

Tabel 1. Rancangan formula factorial design

	X _a	X _b	X _a	X _b
1 (formula I)	-1	-1	15 %	4 bagian asam
a (formula II)	+1	-1	25%	4 bagian asam
b (formula III)	-1	+1	15%	6 bagian asam
ab (formula IV)	+1	+1	25%	6 bagian asam

Keterangan : (X_a) asam sitrat dan (X_b) PEG 4000.

Tabel 2. Formulasi tablet *effervescent* meloksikam dengan kombinasi komponen *effervescent* dan PEG 4000

Bahan (mg)	Komposisi formula (mg)			
	F1	FII	FIII	FIV
Meloksikam	15	15	15	15
PEG 4000	130,4	217,4	195,7	326,1
Asam sitrat	32,6	54,3	32,6	54,3
Natrium bikarbonat	42,4	70,7	42,4	70,7
Sodium stearil fumarat	5	5	5	5
Pearlitol ad	500	500	500	500

Keterangan : (F1) semua bahan pada konsentrasi level rendah, (FII) Asam sitrat level tinggi dan PEG level rendah, (FIII) Asam sitrat level rendah dan PEG level tinggi, (FIV) Asam sitrat dan PEG pada konsentrasi level tinggi.

Formula diatas ditentukan dengan metode optimasi desain factorial yaitu menggunakan 2 level (level atas +1 dan level bawah -1) dalam proporsi tertentu dengan faktor pembanding komponen *effervescent* dan PEG 4000. Komponen

effervescent menggunakan level atas 54,3 mg dan level bawah 32,6 mg untuk asam sitrat. PEG 4000 dengan konsentrasi level 4-6 bagian dari asam sitrat.

3. Pembuatan dispersi padat asam sitrat , PEG 4000 dan meloksikam

Menimbang PEG 4000 dan asam sitrat dengan konsentrasi yang telah ditentukan tiap formula, zat aktif meloksikam sebanyak 15 mg. Melebur PEG 4000 diatas *waterbath* pada suhu berkisar 50-58°C sambil diaduk. Ditambahkan asam sitrat dan meloksikam lalu dilakukan pengadukan sampai melebur dan homogen. Mendinginkan hasil dispersi padat dalam alat desikator selama 24 jam. Hasil campuran dispersi padat yang diperoleh dikerok dan di potong menjadi kecil.

4. Pemeriksaan kualitas granul

4.1 Uji kelembaban. Menyalakan alat dan menimbang 2 gram granul dimasukkan ke dalam alat. Uji kelembaban dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*. Menunggu hasil kelembaban yang tertera pada alat sampai terdengar bunyi. Nilai kandungan lembab dari granul yang diuji berupa persentase (%) angka yang muncul pada alat.

5. Pembuatan kurva kalibrasi

5.1 Pembuatan Dapar *Phospat Buffer Saline* (PBS). Pembuatan dapar *phospat buffer saline* 1 L dilakukan dengan menimbang semua bahan yaitu NaCl 8 gram; KCl 0,2 gram; Na₂HPO₄ 1,44 gram; KH₂PO₄ 0,24 gram, kemudian dimasukkan ke dalam wadah 1000 mL, ditambahkan 800 mL *water for injeksi* (WFI)/ Aquadestilata dan dikocok sampai homogen dengan menggunakan *magnetic stirrer* selama 15 menit. Kemudian ditambahkan WFI/ Aquadestilata sampai 1000 mL, kemudian di cek pH BPS dengan pH meter yang sudah dikalibrasi sebelumnya hingga diperoleh larutan dapar phospat pH 6,8 sebanyak 1 L dan pembuatan PBS diulangi hingga diperoleh larutan dapar phospat pH 6,8 sebanyak 1 L.

5.2 Pembuatan larutan induk meloksikam. Menimbang meloksikam sebanyak 50 mg, kemudian dilarutkan dengan metanol 5 ml lalu disonikasi dan ditambahkan dapar phospat 6,8 dalam labu takar 10 mL. Didapat larutan dengan konsentrasi 5000 ppm. Larutan tersebut dipipet 200µg/mL dan diencerkan dengan metanol dan dapar fosfat pH 6,8 sampai 10 mL. Larutan stock didapatkan dengan konsentrasi 100 ppm.

5.3 Penentuan panjang gelombang maksimum. Mengambil larutan stock meloksikam 1000 $\mu\text{g/mL}$ diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,8 sampai 10 mL, kemudian mengukur serapan pada λ maks 200 – 400 nm dengan menggunakan blanko dapar fosfat pH 6,8. Hasil *scan wavelength* menunjukkan nilai hasil absorbansi tertinggi pada λ maks.

5.4 Pembuatan larutan seri kurva kalibrasi. Panjang gelombang maksimum yang diperoleh digunakan untuk pengukuran serapan meloksikam selanjutnya. Larutan stock masing-masing diambil 200, 400, 600, 800, 1200 $\mu\text{g/mL}$ diencerkan dengan dapar phospat pH 6,8 sampai 10 mL, sehingga diperoleh konsentrasi 2, 4, 6, 8, 12 ppm. Absorbansi diukur pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Pembacaan absorbansi dilakukan 2 kali pada setiap konsentrasi dan dibuat persamaan regresi linearnya.

5.5 Uji disolusi granul. Mengisi alat uji disolusi dengan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml. Pengujian dilakukan selama 30 menit dengan mengatur kecepatan putar sebesar 50 rpm dengan suhu 37°C . Waktu pengambilan dilakukan pada menit ke 1, 5, 15, dan 30 menit. Granul yang sudah diambil kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

5.6 Penetapan kadar meloksikam. Mengambil granul pada masing masing formula sesuai dengan yang dimasukkan dalam disolusi. Granul dimasukkan dalam labu takar 100 ml kemudian dilarutkan dalam metanol 10 ml lalu sonikasi selama 5 menit. Larutan ditambah dapar phospat pH 6,8 sampai tanda batas. Absorbansi dibaca pada panjang gelombang 362 nm.

6. Validasi metode

6.1 Presisi. Membuat larutan seri konsentrasi dengan absorbansi antara 0,4xx-0,5xx dari larutan stok. larutan dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambah larutan dapar phospat sampai tanda batas. Absorbansi larutan dibaca pada panjang gelombang maksimum 362 nm. Hasil absrobansi kemudian dihitung RSD.

6.2 Akurasi. Membuat seri konsentrasi 80%, 100%, dan 120% dari 8 ppm sebanyak 3 replikasi. Larutan dimasukkan dalam labu ukur 10 ml dan ditambah larutan dapar phospat sampai tanda batas. Absorbansi larutan dibaca pada panjang

gelombang maksimum 362 nm. Hasil absorbansi kemudian dihitung persen akurasinya.

7. Pemeriksaan asam sitrat dan meloksikam yang terdispersi PEG 4000 dengan spektroskopi FTIR

Pemeriksaan asam sitrat dan meloksikam yang terdispersi PEG 4000 dilakukan dengan mencampurkan asam sitrat dan meloksikam yang terdispersi PEG 4000 dengan KBr. Perbandingan yang digunakan sebesar 3 mg asam sitrat dan meloksikam yang terdispersi PEG 4000 dengan 300 mg KBr. Kemudian meletakkan hasil campuran ke dalam alat pompa hidrolik. Tekan dengan tekanan 6 ton sehingga terbentuk pellet. Melakukan analisis pellet menggunakan alat spektroskopi FTIR. Hasil spektra sampel dibandingkan dengan spektra murni meloksikam dan PEG.

8. Pembuatan tablet *effervescent* meloksikam

Pembuatan tablet *effervescent* meloksikam yaitu dengan memasukkan campuran dispersi padat dan natrium bikarbonat ke dalam alat *cube mixer*, kemudian mencampur dengan bahan-bahan lain ; manitol, dan sodium stearil fumarat. *Mixing* campuran bahan tablet *effervescent* pada kecepatan 25 rpm selama 15 menit. Kempa campuran bahan tablet *effervescent* pada mesin tablet *single punch* dengan bobot tablet 500 mg.

9. Uji mutu fisik tablet

9.1. Uji keseragaman bobot. Mengambil 10 tablet *effervescent* secara acak, timbang masing-masing tablet dengan timbangan analitik. Mencatat hasil yang diperoleh untuk menghitung nilai rata-rata bobot tablet dan nilai standard deviasi.

9.2. Uji keseragaman kandungan. Mengambil 10 tablet *effervescent* secara acak kemudian setiap tablet digerus menjadi serbuk halus. Serbuk dimasukkan dalam labu takar 100 ml dilarutkan dengan metanol 10 ml lalu ditambahkan dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas. Baca absorbansi dengan panjang gelombang 362 nm.

9.3. Uji waktu larut. Memasukkan 2 tablet *effervescent* masing-masing ke dalam 180 ml air dalam beaker glass. Suhu air yang digunakan kisaran 17-20°C.

Tablet *effervescent* melarut dengan baik apabila waktu melarut kurang dari 5 menit. Pengujian waktu larut dilakukan sebanyak tiga kali.

9.4. Uji stabilitas. Mengambil 3 tablet *effervescent* lalu disimpan pada suhu ruang 25°C dalam keadaan terbuka. Melakukan pengecekan kestabilan tablet selama 7 hari (Siregar & Wikarsa 2010).

E. Penentuan Formula Optimum komponen *Effervescent* yang Terdispersi PEG 4000

Penentuan formula optimum komponen *effervescent* dan PEG 4000 dilakukan berdasar pada *contour plot superimposed* sifat fisik granul. Penentuan formula optimum didasarkan pada uji disolusi (Q5), sudut diam dan kelembaban.

F. Analisa Hasil

1. Pendekatan secara teoritis

Data uji mutu fisik tablet yang meliputi keseragaman kandungan, keseragaman bobot, stabilitas tablet dan waktu larut serta uji mutu fisik granul berupa peningkatan kelembaban, dan disolusi Q₃) dilakukan analisis sesuai dengan persyaratan yang berlaku. Data hasil penelitian dibandingkan dan dianalisis dengan berbagai artikel, jurnal penelitian, literatur maupun buku untuk menghindari adanya kesalahan dalam penelitian.

2. Pendekatan secara statistik

Prediksi konsentrasi optimum komponen *effervescent* asam sitrat dan PEG 4000 ditentukan dari perolehan data hasil penelitian mutu fisik granul dispersi padat komponen *effervescent* dan PEG 4000 dengan program *design expert* versi 7.1.6. Validasi persamaan yang diperoleh dengan metode *factorial design* dilakukan pendekatan secara statistik menggunakan uji *one sample T-test* one way Anova dengan taraf kepercayaan 95% untuk menguji perbedaan nilai rata-rata (mean) dari kelompok uji dan untuk mengetahui besarnya signifikan.