

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Pemeriksaan Kualitas Granul

Pemeriksaan kualitas granul dilakukan untuk mengetahui sifat fisik dari granul *effervescent* meloksikam yang sesuai dengan persyaratan sehingga didapat hasil granul yang baik. Pemeriksaan granul ini dilakukan sesuai berkaitan dengan sifat dan karakteristik sediaan *effervescent* berupa kelembapan dan persen kenaikan basis yang digunakan dalam media pendispersi.

1. Uji kelembapan

Kelembapan akan mempengaruhi sifat fisik dari tablet *effervescent*. Kelembapan sediaan *effervescent* yang baik antara 0,4 -0,7 % dengan pembuatan didalam ruangan yang mempunyai kelembapan relatif < 25%. Kelembapan yang relatif tinggi akan memicu terjadinya reaksi dini antara komponen *effervescent*. Reaksi dini dapat terjadi karena kandungan air didalam ruangan yang lembab dapat menginisiasi reaksi antara asam sitrat dan natrium bikarbonat sehingga menghasilkan CO₂. Hasil pemeriksaan % kelembapan granul *effervescent* ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Pemeriksaan uji kelembapan granul effervescent meloksikam

Parameter	Kelembapan (%)			
	F1	F2	F3	F4
hari 1	1,5	2	1,5	2
hari 2	2	4,8	5,4	3,9
Peningkatan % kelembapan	33,33	171,9	262,22	100,09

Keterangan :

F1 : asam sitrat 15 % dan PEG 4000 4 bagian

F2 : asam sitrat 25 % dan PEG 4000 4 bagian

F3 : asam sitrat 15 % dan PEG 4000 6 bagian

F3 : asam sitrat 25 % dan PEG 4000 6 bagian

Berdasarkan hasil diatas kelembapan yang dihasilkan oleh semua formula tidak sesuai dengan persyaratan kelembapan sediaan *effervescent*. Hasil % kelembapan di hari pertama menunjukkan angka lebih dari 1% dengan peningkatan (%) kelembapan yang paling rendah adalah formula 1 sebesar 33,33%, sehingga tidak memenuhi persyaratan kelembapan antara 0,4 - 0,7% (Fauset *et al.* 2000).

Hasil ini dipengaruhi oleh RH ruangan yang tidak stabil dan kurang dari 25%. RH dan suhu ruangan selama proses berkisar 75% dengan suhu 24°C.

Hasil uji ANOVA model persamaan dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan $p = 0.0001 < 0,05$. Faktor PEG 4000 menunjukkan tidak memiliki pengaruh yang bermakna $> 0,05$ sedangkan asam sitrat dan interaksi kedua faktor menunjukkan ada pengaruh yang bermakna $p < 0,05$ dengan nilai koefisiensi determinasi sebesar 0,9432 (Adj. R^2 0,9219; Pred R-squared 0,8772; Adeq Precision 15,514). Nilai koefisien determinasi menunjukkan respon kelembapan sebesar 94,32% dipengaruhi oleh faktor-faktor optimasi.

Pemeriksaan peningkatan (%) kelembapan dengan pendekatan *factorial design* diperoleh hasil persamaan (3)

$$Y = 141,88 - 5,98A + 39,27B - 75,17AB \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan :

Y = Kelembapan

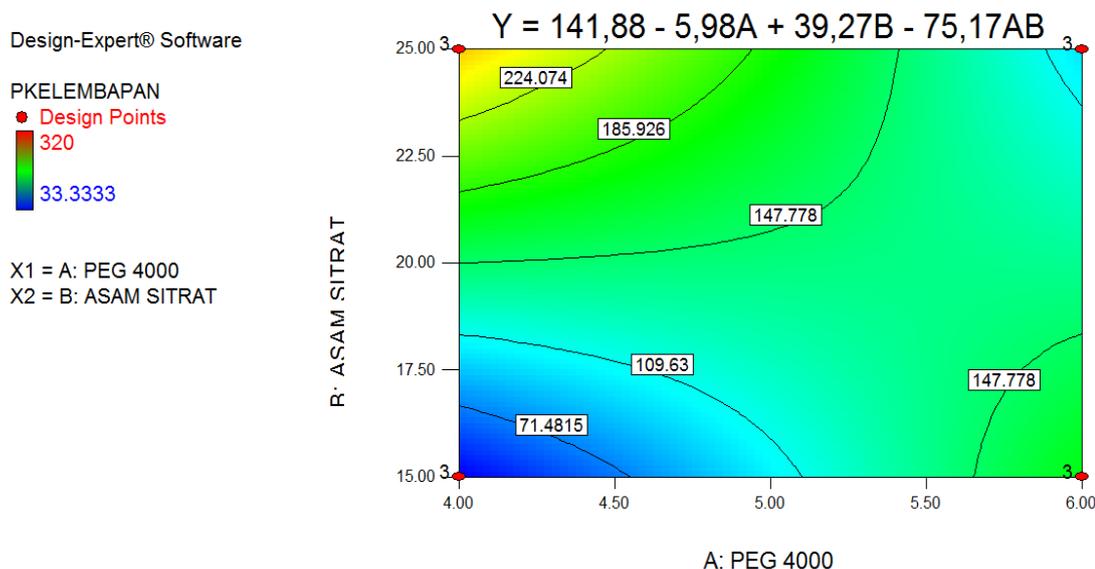
A = PEG 4000

B = Asam sitrat

AB= interaksi asam sitrat dan PEG 4000

Pengaruh masing-masing faktor maupun interaksi dari kedua faktor terhadap kelembapan granul *effervescent* meloksikam ditunjukkan pada persamaan (3). Koefisien regresi menunjukkan bahwa peningkatan faktor PEG 4000 (-5,98) akan menurunkan peningkatan kelembapan dibandingkan dengan asam sitrat yang mempunyai pengaruh dalam meningkatkan peningkatan kelembapan (+39,27) dan interaksi keduanya (-75,17) akan memberikan pengaruh paling besar dalam menurunkan peningkatan kelembapan. Respon yang diharapkan dalam uji kelembapan adalah % peningkatan kelembapan yang rendah sehingga granul tetap keras dan stabil dalam suhu ruang. Interaksi antara PEG 4000 dan asam sitrat dapat menurunkan peningkatan kelembapan karena sifat PEG yang mengikat asam sitrat akan menurunkan interaksi asam sitrat dengan udara.

Program *factorial design* juga menunjukkan hasil *countour plot* peningkatan kelembapan yang ditunjukkan pada gambar 4.



Gambar 4. *Countour plot* peningkatan (%) kelembapan

Countour plot peningkatan kelembapan menunjukkan bahwa dengan adanya penambahan asam sitrat dan PEG 4000 akan meningkatkan kelembapan dan memberikan pengaruh yang signifikan. Hasil prediksi optimum pada *countour plot* juga dapat dilihat dari warna yang terbentuk, semakin berwarna biru maka kelembapan semakin rendah dan warna semakin kemerahan kelembapan semakin meningkat. Analisis statistik dengan ANOVA juga menunjukkan bahwa $p < 0,05$ berarti menunjukkan ada perbedaan yang bermakna antara komposisi asam sitrat dan PEG 4000 dalam mempengaruhi peningkatan kelembapan granul.

2. Uji stabilitas granul pada suhu ruang dan suhu dingin

Uji stabilitas dilakukan untuk mengetahui apakah granul *effervescent* stabil secara penyimpanan dalam suhu ruang dan suhu dingin (AC). Parameter uji stabilitas ini dengan adanya kenaikan bobot granul dalam mengabsorpsi O_2 dalam satuan jam. Hasil uji stabilitas granul ditunjukkan pada Tabel 4 dan 5.

Tabel 4. Uji stabilitas suhu ruang

Waktu (jam)	Uji stabilitas suhu ruang							
	Kenaikan terhadap asam tunggal (%)				Kenaikan terhadap asam teoritis (%)			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,06	0,07	0,09	0,11	0,07	0,08	0,10	0,12
2	0,15	0,11	0,18	0,15	0,17	0,12	0,20	0,16
3	0,18	0,13	0,21	0,17	0,20	0,14	0,23	0,18
24	0,61	0,50	0,64	0,50	0,67	0,54	0,70	0,54
48	1,53	1,40	1,68	1,23	1,67	1,53	1,84	1,35

Tabel 5. Uji stabilitas suhu dingin

Waktu (jam)	Uji stabilitas suhu dingin				Uji stabilitas suhu dingin			
	kenaikan terhadap asam tunggal (%)				Kenaikan terhadap asam teoritis (%)			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,04	0,03	0,04	0,03	0,04	0,03	0,04	0,03
2	0,06	0,06	0,07	0,05	0,07	0,07	0,08	0,06
3	0,09	0,08	0,10	0,07	0,09	0,08	0,11	0,08
24	0,19	0,21	0,21	0,17	0,21	0,23	0,22	0,19
48	0,32	0,34	0,27	0,23	0,35	0,37	0,29	0,25

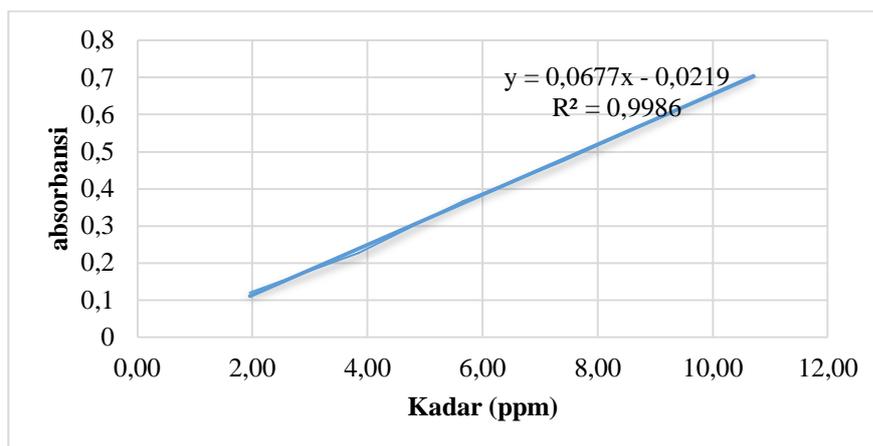
Hasil uji stabilitas dari semua formula menunjukkan bahwa persen kenaikan bobot pada suhu ruang lebih tinggi jika dibandingkan pada suhu dingin (AC). Persen kenaikan terhadap asam teoritis memiliki hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan persen kenaikan terhadap asam tunggal. Asam teoritis diperoleh dari bobot kenaikan asam dibagi dengan berat molekul asam sedangkan asam tunggal merupakan bobot kenaikan asam yang diperoleh saat pengujian. Uji stabilitas pada suhu ruang menunjukkan bahwa persen kenaikan bobot terhadap asam teoritis dan asam tunggal pada jam ke 48 menghasilkan persen kenaikan bobot lebih dari 1%, sedangkan pada suhu dingin (AC) persen kenaikan bobot pada jam 48 kurang dari 1%. Kelembapan dan suhu pada penyimpanan suhu dingin (AC) adalah 40% dan 23°C sedangkan pada kelembapan dan suhu pada penyimpanan suhu ruang adalah 75% dan 24°C. Kelembapan dan temperatur ruangan sangat mempengaruhi stabilitas dari granula *effervescent*. Suhu dan kelembapan yang tidak terkontrol akan menambah berat bobot dari sediaan.

B. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan untuk mengetahui panjang gelombang meloksim yang akan digunakan dalam analisis. Penentuan panjang gelombang dilakukan pada konsentrasi 10 ppm dengan panjang gelombang antara 200 – 400 nm menggunakan spektro UV-Vis. Panjang gelombang diperoleh sebesar 362 nm dalam medium dapar phospat pH 6,8.

C. Kurva Kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dalam pelarut dapar phospat pH 6,8 dengan konsentrasi larutan induk sebesar 5000 ppm. Kurva kalibrasi dibuat sebanyak 5 konsentrasi dengan pembacaan sebanyak empat kali. Hasil kurva kalibrasi dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Kurva kalibrasi meloksikam

Hasil kurva kalibrasi meloksikam dalam medium dapar fosfat pH 6,8 diperoleh persamaan regresi linear yaitu $y = 0,0677x - 0,0219$, dimana x merupakan konsentrasi ($\mu\text{g/ml}$) dan y adalah absorbansi, dengan koefisien korelasi (R) sebesar 0,9986.

D. Validasi Metode

Validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisi yang dilakukan akurat, spesifik, reprodusiabel dan sesuai pada kisaran analit yang akan dianalisis, validasi metode yang dilakukan adalah akurasi dan presisi. Hasil validasi metode dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Parameter validasi metode

Parameter	Syarat	Hasil
Presisi (%)	< 2%	0,02%
Akurasi (%)	95% - 105%	98,85%

Hasil validasi metode analisis menunjukkan bahwa %presisi sebesar 0,02 % dimana pada persyaratan yang ditetapkan oleh AHuja %presisi tidak boleh lebih dari 2%, replikasi dilakukan 10 kali pada konsentrasi 8 ppm. Hasil tersebut

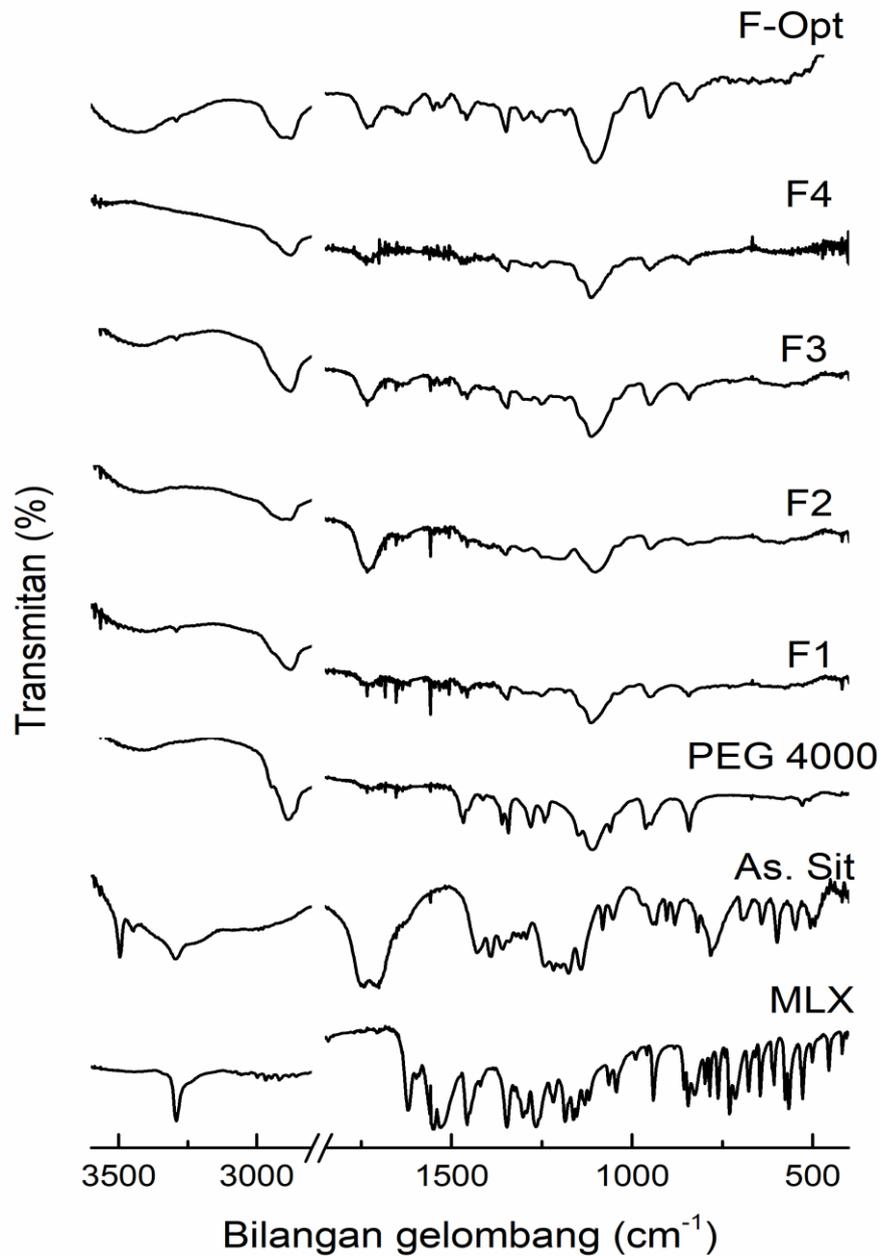
menunjukkan bahwa analit atau senyawa obat memiliki serapan yang sama dengan kurva baku. Hasil %akurasi menunjukkan bahwa %akurasi diperoleh sebesar 98,85%. Hasil ini dilakukan pada 3 konsentrasi yaitu 80%, 100% dan 120% dari 8 ppm. Persyaratan yang ditetapkan oleh AHuja yaitu %akurasi harus berada dalam rentang 95%-105%. Hasil tersebut memenuhi persyaratan yang ditetapkan dimana akurasi dari metode yang dilakukan sebesar 98,85%.

E. Pemeriksaan Dispersi Meloksikam

Pemeriksaan hasil dispersi meloksikam dilakukan untuk mengetahui terjadinya perubahan struktur pada meloksikam setelah dilakukan dispersi. Pemeriksaan dilakukan dengan spektrofotometer FTIR berkaitan dengan pengaruh perubahan panjang bilangan gelombang maksimal meloksikam sebelum dan sesudah dilakukan. Hasil pemeriksaan gugus fungsi dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Pemeriksaan gugus fungsi dispersi meloksikam

Gugus fungsi	Meloksikam (cm ⁻¹)	PEG 4000 (cm ⁻¹)	Asam sitrat (cm ⁻¹)	Dispersi meloksikam (cm ⁻¹)
O-H	2744-3600	3483 3,119	2528-3446	3284,77
N-H Amin	1622,13 3292,49			
C=O	1529 1548			
C=C aromatik	1456,2			
S=O	1346,31			1344,38 1348,24
C-H stretching		2885,51		2877 2879,72
C-O stretching	1118,71 1265,3 1163,08 1186,22	1109,09	1141,86 1176,58 1217,08 1240,23	1109,07 1114,86 1099 1112,93
COOH			1701,22	
O-H Bebas			3495,01	



Gambar 6. Spektra IR dispersi padat meloksikam

Hasil spektra IR antara hasil dispersi diatas menunjukkan adanya perbedaan serapan antara meloksikam murni dengan meloksikam yang telah dilakukan dispersi dengan PEG 4000 dan asam sitrat. Hasil scanning IR pada meloksikam yang telah didispersi tidak menunjukkan adanya gugus khas dari meloksikam berupa N-H amin, C=O, dan C=C aromatis, tetapi masih terlihat adanya gugus S=O

yang terjadi pergeseran gelombang dari $1346,31 \text{ cm}^{-1}$ ke $1344,38 \text{ cm}^{-1}$ dan $1348,24 \text{ cm}^{-1}$. Gugus C-O stretching juga mengalami pergeseran bilangan gelombang dari $1265,3 \text{ cm}^{-1}$ ke $1114,86 \text{ cm}^{-1}$. Pergeseran spektrum tersebut terjadi karena adanya ikatan hidrogen atau ikatan Van Der Waals sehingga ikatan tersebut mengalami *stretching* (peregangan) dan menyebabkan adanya pergeseran gelombang. Terjadinya pergeseran gelombang diduga karena terjadinya ikatan hidrogen antara dua komponen. Ikatan hidrogen dapat terjadi pada gugus N-H pada meloksikam dengan O-H pada PEG 4000 atau gugus C=O pada meloksikam dengan gugus O-H pada PEG 4000. Selain itu hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh konsentrasi meloksikam yang kecil sehingga tertutup oleh konsentrasi PEG 4000 yang besar.

F. Uji Disolusi

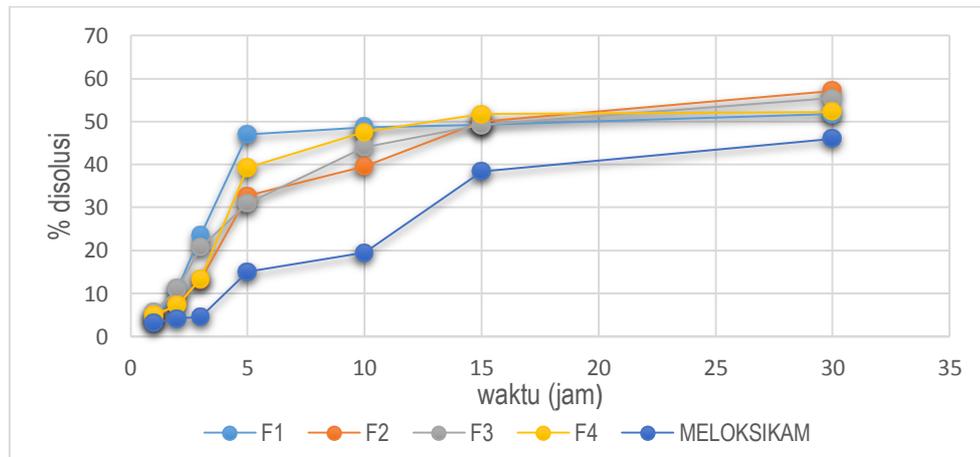
Kadar obat dalam darah pada sediaan oral dipengaruhi oleh proses absorpsi dan kadar obat dalam darah akan menentukan efek sistemiknya. Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui seberapa besar kadar obat yang terlarut di dalam tubuh dengan menggunakan medium yang sesuai.

1. Disolusi pada menit ke 3 (Q_3)

Q merupakan jumlah obat yang terlepas setelah waktu t per unit area. Jumlah obat yang terlepas tiap formula memiliki profil yang berbeda. Q_3 merupakan jumlah obat yang terlepas pada menit ke 3. Hasil pengujian Q_3 granul *effervescent* meloksikam dapat dilihat pada Tabel 8.

Tabel 8. Jumlah obat yang terdisolusi

Waktu (menit)	(% terdisolusi)				
	F1	F2	F3	F4	MELOKSIKAM
1	$4,21 \pm 0,29$	$4,09 \pm 0,38$	$5,71 \pm 0,93$	$5,11 \pm 1,28$	$3,23 \pm 0,08$
2	$11,09 \pm 1,46$	$7,94 \pm 0,82$	$11,16 \pm 1,31$	$7,28 \pm 2,19$	$4,25 \pm 0,62$
3	$23,58 \pm 0,18$	$13,15 \pm 0,98$	$20,82 \pm 1,25$	$13,46 \pm 0,59$	$4,62 \pm 0,40$
5	$47,02 \pm 0,61$	$32,77 \pm 0,76$	$31,02 \pm 0,44$	$39,30 \pm 1,48$	$15,12 \pm 2,65$
10	$48,75 \pm 1,32$	$39,71 \pm 1,15$	$44,13 \pm 0,22$	$47,67 \pm 1,64$	$19,52 \pm 1,00$
15	$49,31 \pm 0,97$	$50,12 \pm 1,56$	$49,25 \pm 0,67$	$51,78 \pm 1,25$	$38,41 \pm 1,85$
30	$51,81 \pm 0,16$	$57,23 \pm 0,5$	$55,54 \pm 0,27$	$52,34 \pm 0,29$	$46,10 \pm 1,42$
DE 15	$43,60 \pm 0,24$	$40,33 \pm 0,26$	$41,40 \pm 0,16$	$42,59 \pm 0,47$	$27,25 \pm 1,05$



Gambar 7. Grafik (%) terdisolusi

Hasil pemeriksaan jumlah obat yang terdisolusi pada menit ke 3 (Q_3) granul *effervescent* meloksikam dengan faktor asam sitrat dan PEG 4000 menunjukkan bahwa hasil formula 1 (F1) mempunyai kadar jumlah obat yang terdisolusi paling tinggi dengan persen disolusi sebesar $23,58\% \pm 0,18$, formula 1 merupakan kombinasi asam sitrat 15 % dan PEG 4000 4 bagian dari asam sitrat. Hasil Q_3 yang paling rendah adalah formula 2 (F2) dan formula 4 (F4) dengan konsentrasi asam sitrat sebesar 25%. Konsentrasi asam yang tinggi akan berpengaruh dalam menurunkan kelarutan dari meloksikam.

Hasil uji ANOVA dengan model menggunakan persamaan 2 faktor menunjukkan bahwa model signifikan ($p < 0,05$), faktor PEG 4000, faktor asam sitrat dan interaksi keduanya menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna ($p < 0,05$). Nilai koefisien determinasi dari persamaan disolusi Q_3 sebesar 0,9772 dengan $\text{Adj.}R^2$ 0,9686 ; $\text{Pred.}R^2$ 0,9486 dan Adeq precision 21,187. Nilai koefisien determinasi menunjukkan bahwa faktor-faktor optimasi dapat mempengaruhi besarnya respon Q_3 sebesar 97,72%.

Pemeriksaan kelembapan dengan pendekatan *factorial design* diperoleh hasil persamaan (4)

$$Y = 17,75 - 0,61A - 4,45B + 0,77AB \dots \dots \dots (4)$$

Keterangan :

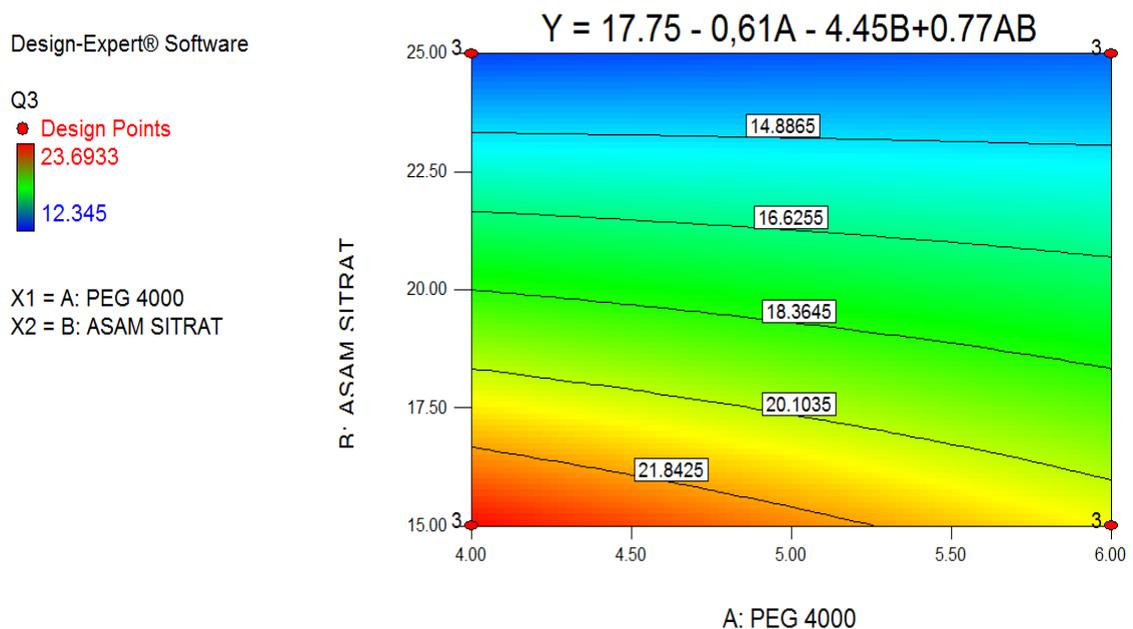
Y = Q_3

A = PEG 4000

B = Asam sitrat
 AB= interaksi asam sitrat dan PEG 4000

Pengaruh masing-masing faktor maupun interaksi kedua faktor dapat dilihat pada persamaan (4). Koefisien regresi menunjukkan bahwa peningkatan faktor asam sitrat memiliki pengaruh paling besar dalam menurunkan kadar Q_3 granul (-4,45) dibandingkan dengan faktor PEG 4000 yang dapat memberikan pengaruh dalam menurunkan kadar Q_3 (-0,61), sedangkan interaksi keduanya dapat menaikkan kadar Q_3 (+0,77). Asam sitrat dapat menurunkan kadar Q_3 karena dalam suasana yang terlalu asam kelarutan meloksikam akan menurun.

Program *factorial design* juga menunjukkan hasil *countour plot* Q_3 yang ditunjukkan pada gambar 8.



Gambar 8. *Countour plot* Q_3

Countour plot Q_3 menunjukkan bahwa dengan konsentrasi asam sitrat yang rendah akan meningkatkan respon jumlah obat yang terdisolusi pada menit ke 3 dan memberikan pengaruh yang signifikan. Hasil prediksi optimum pada *countour plot* juga dapat dilihat dari warna yang terbentuk, semakin berwarna biru respon jumlah obat yang terdisolusi pada menit ke 3 semakin rendah dan warna semakin kemerahan respon jumlah obat yang terdisolusi pada menit ke 3 semakin meningkat. Analisis statistik dengan ANOVA juga menunjukkan bahwa $p < 0,05$

berarti menunjukkan pengaruh yang bermakna antara komposisi asam sitrat dan PEG 4000 dalam mempengaruhi respon jumlah obat yang terdisolusi pada menit ke 3.

2. DE₁₅

Hasil pengujian disolusi efisiensi selama 15 menit (DE₁₅) pada granul *effervescent* dapat dilihat pada Tabel 4. *Disolution efficiency* (DE) adalah perbandingan luar area dibawah kurva (AUC) dengan luas total dari persentase jumlah obat yang terdisolusi. Nilai DE₁₅ dapat mewakili profil disolusi dari semua titik secara keseluruhan. Hasil pengujian menunjukkan bahwa DE₁₅ pada formula 1 mempunyai disolusi efisiensi paling tinggi sebesar 43,60%. Formula 1 mempunyai kombinasi antara asam sitrat dan PEG 4000 sebanyak 15 % dan 4 bagian PEG, sedangkan formula 2 mempunyai DE₁₅ paling rendah yaitu sebesar 40,33% dengan kombinasi asam sitrat dan PEG 4000 sebanyak 25% dan 4 bagian PEG. Konsentrasi asam yang besar akan menurunkan kelarutan meloksikam sehingga mempengaruhi profil disolusinya.

Hasil uji ANOVA dengan menggunakan 2 faktor menunjukkan bahwa model signifikan ($p < 0,05$) dengan faktor PEG 4000 menunjukkan tidak memiliki pengaruh yang bermakna ($p > 0,05$) sedangkan faktor asam sitrat dan interaksi keduanya memberikan pengaruh yang bermakna ($p < 0,05$). Nilai koefisien determinasi sebesar 0,9612 dimana Adj.R² 0,9466 ; Pred. R² 0,9127 dan adeq precision sebesar 18,696. Nilai koefisien determinasi menunjukkan bahwa faktor-faktor optimasi dapat mempengaruhi besarnya respon DE₁₅ sebesar 76,13%.

Pemeriksaan DE₁₅ dengan pendekatan *factorial design* diperoleh hasil persamaan (6)

$$Y = 41,98 + 0,014A - 0,52B + 1,12AB \dots \dots \dots (6)$$

Keterangan :

Y = DE₁₅

A = PEG 4000

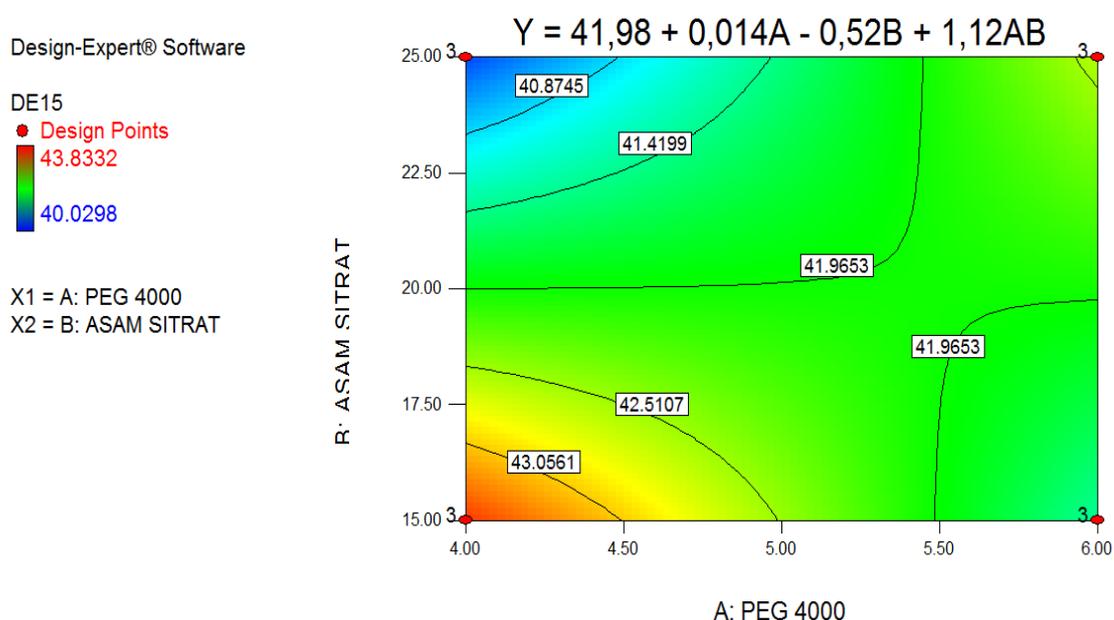
B = Asam sitrat

AB= interaksi asam sitrat dan PEG 4000

Pengaruh masing-masing faktor maupun interaksi kedua faktor dapat dilihat pada persamaan (5). Koefisien regresi menunjukkan bahwa interaksi antara kedua faktor PEG 4000 dan asam sitrat memiliki pengaruh paling besar dalam peningkatan nilai DE₁₅ (+1,12) dibandingkan dengan faktor PEG 4000 saja,

sedangkan faktor asam sitrat memiliki pengaruh dalam menurunkan nilai DE_{15} . Interaksi antara keduanya akan meningkatkan kelarutan dari granul karena PEG 4000 yang bersifat larut air dan asam sitrat yang bersifat higroskopis akan menambah daya larut granul jika dibandingkan dengan kelarutan meloksikam murni. Asam sitrat meskipun bersifat higroskopis, tetapi jika digunakan dalam konsentrasi yang besar akan menurunkan kelarutan meloksikam sehingga nilai DE_{15} kecil.

Program *factorial design* juga menunjukkan hasil *countour plot* DE_{15} yang ditunjukkan pada gambar 9.



Gambar 9. *Countour plot* DE_{15}

Countour plot disolution efficiency selama 15 menit menunjukkan bahwa dengan konsentrasi asam sitrat yang rendah akan meningkatkan disolusi efisiensi obat selama 15 menit dan memberikan pengaruh yang signifikan. Hasil prediksi optimum pada *countour plot* juga dapat dilihat dari warna yang terbentuk, semakin berwarna biru respon DE_{15} akan semakin rendah dan warna semakin kuning respon persen DE_{15} semakin meningkat. Analisis statistik dengan ANOVA juga menunjukkan bahwa $p < 0,05$ berarti menunjukkan ada perbedaan yang bermakna

antara komposisi asam sitrat dan PEG 4000 dalam mempengaruhi peningkatan kelarutan.

3. Peningkatan kelarutan

Hasil peningkatan kelarutan digunakan untuk mengetahui besar kenaikan kelarutan dispersi meloksikam terhadap kelarutan meloksikam murni dengan menggunakan AUC masing – masing formula dibagi dengan AUC meloksikam. Hasil peningkatan kelarutan berdasarkan pengujian disolusi diperoleh seperti pada Tabel 9.

Tabel 9. Peningkatan kelarutan dispersi meloksikam

PENINGKATAN KELARUTAN (%)			
F1	F2	F3	F4
134,92 ± 0,5	133,83 ± 0,75	134,26 ± 0,5	133,48 ± 1,02

Hasil pemeriksaan peningkatan kelarutan dari keempat formula, formula 1 mempunyai peningkatan kelarutan paling tinggi terhadap kelarutan meloksikam yaitu 134,92 % yang berarti bahwa kelarutan sistem dispersi telah meningkat sebanyak 1,34 kali dari meloksikam murni. Data menunjukkan bahwa dengan konsentrasi asam 15 % dan PEG 4000 sebesar 4 bagian akan meningkatkan kelarutan meloksikam, hal ini konsentrasi asam yang kecil akan meningkatkan kelarutan dibandingkan dengan konsentrasi asam yang besar. Konsentrasi asam yang besar akan membuat suasana menjadi asam sehingga dapat menurunkan kelarutan meloksikam. (Sari *et al.* 2017)

Hasil uji ANOVA dengan model menggunakan 2 faktor menunjukkan bahwa model signifikan dengan ($p < 0,05$), dengan faktor PEG 4000 dan asam sitrat menunjukkan tidak memiliki pengaruh yang bermakna ($p > 0,05$), sedangkan interaksi keduanya menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna dengan nilai koefisien determinasi sebesar 0,6415 dimana $Adj.R^2$ 0,5071; $Pred R^2$ 0,1934 dan adeq precision sebesar 4929. Nilai koefisien determinasi menunjukkan bahwa faktor-faktor optimasi dapat mempengaruhi besarnya respon peningkatan kelarutan sebesar 64,15%.

Pemeriksaan peningkatan kelarutan dengan pendekatan *factorial design* diperoleh hasil persamaan (5)

$$Y = 134,08 - 0,21A - 0,59B + 0,20AB.....(5)$$

Keterangan :

Y = Peningkatan kelarutan

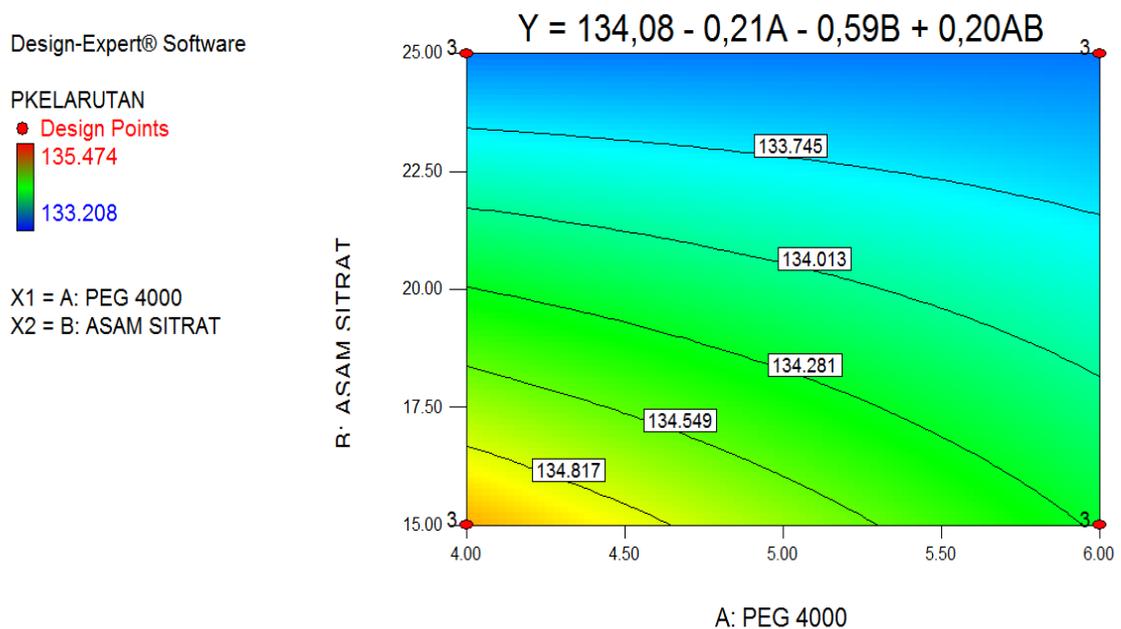
A = PEG 4000

B = Asam sitrat

AB= interaksi asam sitrat dan PEG 4000

Pengaruh masing-masing faktor maupun interaksi kedua faktor dapat dilihat pada persamaan (5). Koefisien regresi menunjukkan bahwa interaksi antara PEG 4000 dan asam sitrat memberikan pengaruh yang paling besar dalam meningkatkan kelarutan granul (+0,20), sedangkan faktor asam sitrat akan menurunkan kelarutan granul (-0,59). Interaksi antara keduanya akan meningkatkan kelarutan dari granul karena PEG 4000 yang bersifat larut air dan asam sitrat yang bersifat higroskopis akan menambah daya larut granul jika dibandingkan dengan kelarutan meloksikam murni. Asam sitrat meskipun bersifat higroskopis, tetapi jika digunakan dalam konsentrasi yang besar akan menurunkan kelarutan meloksikam.

Program *factorial design* juga menunjukkan hasil *countour plot* peningkatan kelarutan yang ditunjukkan pada gambar 10.



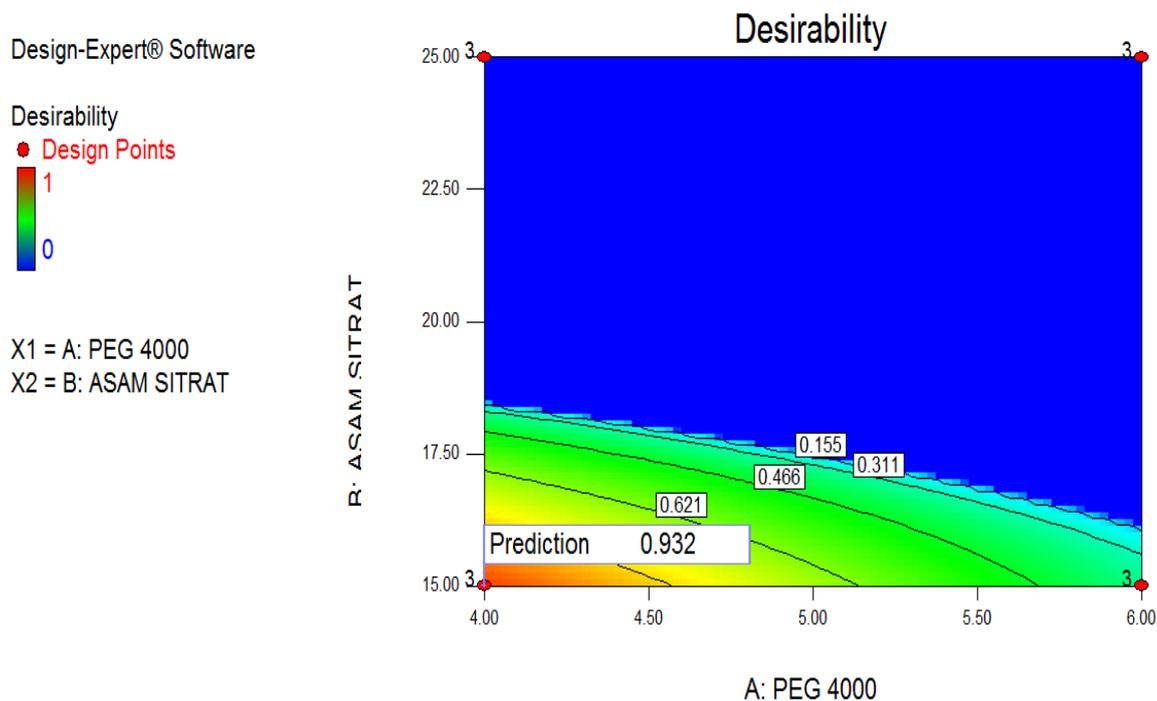
Gambar 10. Countour plot peningkatan kelarutan

Countour plot peningkatan kelarutan menunjukkan bahwa dengan konsentrasi asam sitrat yang rendah akan meningkatkan persen kelarutan obat dan memberikan pengaruh yang signifikan. Hasil prediksi optimum pada *countour plot* juga dapat dilihat dari warna yang terbentuk, semakin berwarna biru respon persen

kelarutan semakin rendah dan warna semakin hijau respon persen kelarutan semakin meningkat. Analisis statistik dengan ANOVA juga menunjukkan bahwa $p < 0,05$ berarti menunjukkan ada perbedaan yang bermakna antara komposisi asam sitrat dan PEG 4000 dalam mempengaruhi peningkatan kelarutan.

G. Penentuan Formula Optimum

Formula optimum granul *effervescent* meloksikam yang terdispersi PEG 4000 ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan fisik granul *effervescent* meloksikam. Parameter yang digunakan adalah peningkatan kelembapan, peningkatan kelarutan, jumlah obat yang terlepas pada menit ke 3 (Q_3) dan disolusi efisiensi selama 15 menit (DE_{15}). Penentuan formula optimum menggunakan program factorial design terhadap kombinasi PEG 4000 dan asam sitrat dengan *design expert*. Hasil penentuan formula optimum menggunakan parameter-parameter seperti tabel 8. *Desirability* yang diperoleh sebesar 0,932.

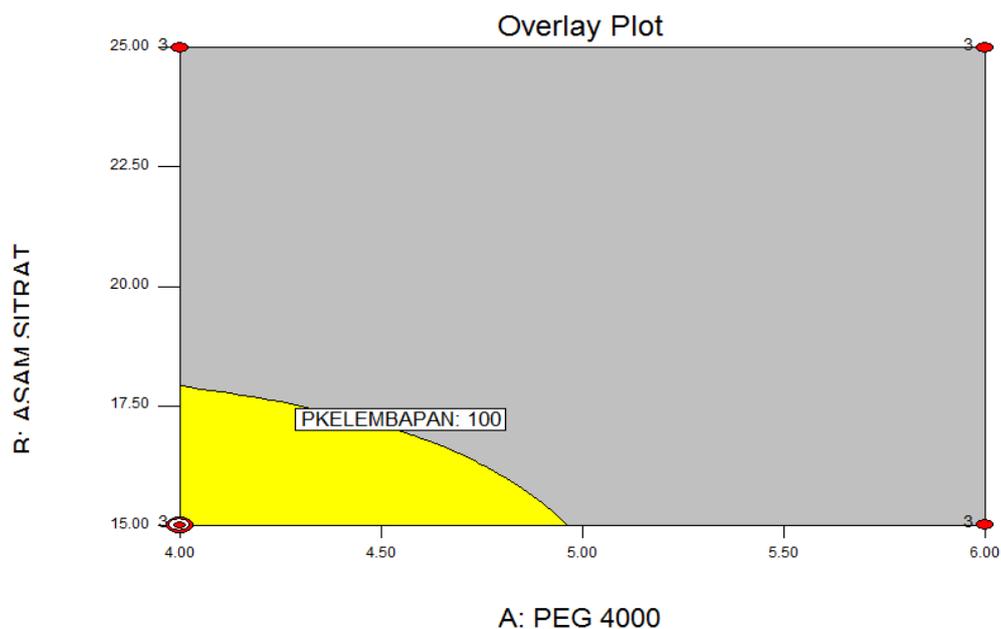


Gambar 11. *Desirability effervescent meloksikam*

Tabel 8. Penentuan formula optimum

Parameter	Goal	Lower limit	Upper limit
DE ₁₅ (%)	Maximize	40,0298	43,8332
Q3 (%)	Maximize	20	23,6933
Peningkatan kelembapan (%)	Minimize	33,3333	320
Peningkatan kelarutan (%)	Maximize	133,208	135,474

Penentuan formula optimum menggunakan metode *factorial design* didapatkan hasil *superimposed countour plot*. Titik kritis yang digunakan dalam metode berupa Q3, DE₁₅, peningkatan kelembapan (%) dan peningkatan kelarutan (%) merupakan hal yang terpenting. Hasil prediksi menunjukkan formula optimum didapatkan faktor PEG 4000 4 bagian, asam sitrat 15%, DE15 43,6015%, Q3 23,5814%, peningkatan kelembapan 33,3333%, dan peningkatan kelarutan 135,084%.

**Gambar 12. Overlay plot formula optimum**

H. Verifikasi Formula Optimum

Hasil dari optimasi telah terpilih formula optimum yaitu granul *effervescent* dengan faktor PEG 4000 sebesar 4 bagian dan asam sitrat sebesar 15%. Hasil verifikasi dari pengujian sifat fisik granul yang dibuat berdasarkan formula optimum diperoleh seperti pada Tabel 9.

Tabel 10. Hasil verifikasi pemeriksaan fisik formula optimum granul *effervescent*

Parameter	Prediksi	Hasil pemeriksaan
DE ₁₅ (%)	43,6015	43,01
Q ₃ (%)	23,5814	22,38
Peningkatan kelembapan (%)	33,3333	34,29
Peningkatan kelarutan (%)	135,084	134,96

Hasil prediksi dan pemeriksaan dianalisis menggunakan uji one sample t-test dengan parameter DE₁₅, Q₃, peningkatan kelembapan dan peningkatan kelembapan menunjukkan bahwa nilai $p > 0,05$ sehingga dari hasil prediksi dan hasil pemeriksaan tidak berbeda signifikan. Hasil analisa tersebut menunjukkan bahwa prediksi formula optimum telah terverifikasi.

I. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Tablet dikatakan berkualitas jika memenuhi persyaratan dan kriteria yang telah ditentukan berdasarkan kompendia. Pemeriksaan sifat fisik yang dilakukan adalah keseragaman sediaan, waktu larut, dan stabilitas tablet

1. Keseragaman sediaan

Uji keseragaman dilakukan untuk memastikan bahwa tablet yang dihasilkan memiliki bobot dan kandungan bahan aktif yang seragam. Keseragaman sediaan dilakukan dengan dua metode yaitu keseragaman bobot dan keseragaman kandungan. Keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang tablet sebanyak 10 tablet dan ditentukan bobot penyimpangan dengan persyaratan bobot tablet antara 300 – 1500 mg tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari 9%. Keseragaman kandungan dilakukan dengan mengambil 10 tablet secara acak lalu digerus satu persatu dan dianalisis kadar zat menggunakan spektro UV-Vis. Persyaratan keseragaman kandungan berdasarkan FI V adalah kadar zat aktif tidak boleh lebih dari nilai penerimaan L1 yaitu 15,0 dan L2 yaitu 20,0 untuk sampel sebanyak 20 tablet. Hasil pemeriksaan uji keseragaman bobot dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 11. Hasil pemeriksaan uji keseragaman bobot tablet *effervescent* meloksikam

Keseragaman bobot formula optimum	
Bobot tablet	RSD (%)
489,5 ± 2,003	0,409

Keterangan : formula optimum (asam sitrat 15% dan PEG 4000 4 bagian)

Tabel 12. Hasil pemeriksaan uji keseragaman kandungan tablet *effervescent* meloksikam

Keseragaman kandungan formula optimum			
Kandungan (mg)	Kadar (%)	RSD (%)	NP
17,15 ± 0,83	102,02 ± 0,68	0,675781095	2,54

Keterangan : formula optimum (asam sitrat 15% dan PEG 4000 4 bagian)

Hasil pemeriksaan keseragaman sediaan tablet *effervescent* meloksikam dengan metode keseragaman bobot dan keseragaman kandungan, tidak ada tablet yang bobotnya menyimpang dari 9% dan nilai penerimaan dari keseragaman kandungan adalah $2,54 < 15,0$ dengan simpangan baku relatif sebesar 0,675%. Pemeriksaan keseragaman sediaan tablet *effervescent* meloksikam baik dengan metode keseragaman bobot maupun keseragaman kandungan telah memenuhi persyaratan.

2. Waktu larut

Waktu larut adalah salah satu uji mutu fisik yang penting dilakukan pada sediaan *effervescent*. Waktu larut digunakan untuk mengetahui seberapa lama kemampuan tablet yang dihasilkan akan melarut pada air sesuai dengan penggunaan tablet *effervescent*. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan hasil pemeriksaan uji waktu larut tablet *effervescent* meloksikam dapat dilihat pada Tabel 13.

Tabel 13. Pengujian waktu larut

Replikasi	Hasil pengujian
1	5 menit 10 detik
2	5 menit 11 detik
3	5 menit 15 detik

Waktu larut tablet *effervescent* yang baik adalah ≤ 5 menit, dari hasil uji waktu larut yang telah dilakukan tablet *effervescent* meloksikam masih memenuhi persyaratan uji waktu larut yang berlaku. Waktu larut yang cepat juga dipengaruhi oleh konsentrasi komponen *effervescent* yang digunakan, semakin banyak asam sitrat dan natrium bikarbonat yang digunakan maka reaksi *effervescent* yang diperoleh juga semakin banyak sehingga dapat mempercepat waktu larut dari tablet. Komponen *effervescent* dihitung menggunakan reaksi stoikiometri, dimana

konsentrasi natrium bikarbonat akan mengikuti konsentrasi dari asam sitrat berdasarkan perbandingan mol.

3. Stabilitas tablet

Stabilitas tablet dilakukan untuk mengetahui kestabilan tablet *effervescent* yang disimpan dalam suhu ruang. Tablet *effervescent* sangat mudah bereaksi saat berada dalam ruangan yang lembab, sehingga dengan adanya uji kestabilan ini akan mengetahui seberapa besar peningkatan bobot dari tablet *effervescent*. Hasil pemeriksaan tablet *effervescent* meloksikam secara berurutan yaitu 0,837 %; 0,813% dan 0,818%. Hasil tersebut lebih kecil jika dibandingkan dengan peningkatan bobot dari granul. Hal tersebut terjadi karena luas permukaan tablet lebih kecil jika dibandingkan dengan luas permukaan granul sehingga penyerapan kelembapan juga semakin kecil. Hasil perbandingan dapat dilihat pada Tabel 13 dan 14.

Tabel 14. (%) Peningkatan bobot granul selama 48 jam pada suhu ruang

Waktu (jam)	Peningkatan bobot granul (%)							
	Asam tunggal				Asam teoritis			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
48	1,53	1,4	1,68	1,23	1,67	1,53	1,84	1,35

Tabel 15. (%) Peningkatan bobot tablet selama 48 pada suhu ruang

Waktu	peningkatan bobot tablet (%)		
	rep 1	rep 2	rep 3
48	0,837	0,818	0,813