

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah keseluruhan unit atau individu dalam ruang lingkup yang ingin diteliti. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *fast disintegrating tablet* (FDT) metoklopramid HCl dengan kombinasi *superdisintegrant sodium starch glycolate* dan *filler-binder ludipress®* dengan metode *simplex lattice design*.

Sampel adalah bagian dari populasi yang ingin diteliti, yang ciri-ciri dan keberadaan diharapkan mampu mewakili atau menggambarkan keberadaan populasi yang sebenarnya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet FDT metoklopramid HCl yang dibuat dalam 3 formula dengan variasi konsentrasi bahan penghancur *sodium starch glycolate* dan bahan pengisi-pengikat *ludipress®* dengan perbandingan F1 (0:100) F2 (50:50) F3 (100:0).

B. Variabel Utama

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel kendali. Variabel dalam penelitian ini adalah formula *fast disintegrating tablet* metoklopramid HCl dengan menggunakan komponen *superdisintegrant sodium starch glycolate* dan *filler-binder ludipress®* dengan proporsi perbandingan yang berbeda-beda.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel bebas adalah variabel yang sengaja direncanakan untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kombinasi variasi konsentrasi *superdisintegrant sodium starch glycolate* dan *filler-binder ludipress®*.

Variabel tergantung adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kemampuan mengalir massa

serbuk, sifat fisik tablet (kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, dan disolusi tablet).

Variabel kendali adalah variabel yang dapat dikendalikan yang mempengaruhi variabel tergantung selain variabel bebas. Variabel kendali dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, lama pencampuran kecepatan putaran mixer) dan tekanan kompresi.

3. Definisi operasional variabel utama

Metoklopramid HCl adalah obat yang digunakan untuk pengobatan mual dan muntah atau sebagai anti emetik. Metoklopramid digunakan untuk menangani gangguan motilitas gastrointestinal, terutama *gastric stasis*, penanganan refluks *gastrophageal*, mempercepat pengosongan lambung, dan untuk mencegah mual dan muntah pasca operasi serta aman dikonsumsi bagi ibu hamil.

Fast Disintegrating Tablet (FDT) merupakan bentuk sediaan padat yang terdisintegrasi dengan sangat cepat saat kontak dengan air liur atau saliva (Pahwa and Gupta 2011). *Fast disintegrating tablet* dibuat dengan kombinasi *superdisintegrant sodium starch glycolate* dan *filler-binder ludipress*[®] yang dibuat dalam 3 formula.

Ludipress[®] merupakan *filler-binder* yang tergolong *co-processing* yaitu pengembangan bahan baku kempa langsung yang terdiri lebih dari 2 bahan. *Ludipress*[®] bahan pengisi-pengikat yang baik karena memiliki sifat higroskopis yang rendah, sifat alir yang baik, dan kekerasan tablet yang tidak bergantung oleh kecepatan mesin.

Sodium starch glycolate digunakan sebagai *superdisintegrant* dengan metode kempa langsung. SSG bekerja dengan mekanisme *wicking* dan *swelling*.

Parameter untuk menentukan sifat fisik sediaan tablet meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, dan disolusi tablet. Parameter sifat fisik sediaan tablet untuk menentukan formula FDT metoklopramid HCl yang optimum berdasarkan *simplex lattice design*. SLD merupakan salah satu metode optimasi dengan menggunakan total bahan adalah konstan.

C. Alat dan Bahan

1. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi metoklopramid HCl, *sodium starch glycolate*, *ludipress*[®], manitol, magnesium stearat, stevia, *orange essence (powder)*, dan *aquadestillata*.

2. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini meliputi mesin pencetak tablet *single punch*, *mixer cube*, *stopwatch*, *moisture balance* (OHAUS MB23), *friabilator* (DiSTEC DF-3), *hardness tester* (AIKHO Model AE-20), *disintegrating tester* (GOUMING BJ-2) spektrofotometer UV-Vis (SHIMADZU Model UV-1800), *dissolution tester* (TDT-08L), corong, jangka sorong, timbangan analitik, mortir, stamper, *petridish*, kertas saring, dan berbagai peralatan gelas (labu tentukur, gelas ukur, pipet volum, dan batang pengaduk).

D. Jalannya Penelitian

1. Rancangan Formula FDT metoklopramid HCl

Tabel 3. Formula Sediaan FDT metoklopramid HCl

Bahan	Formula (mg)		
	I	II	III
Metoklopramid HCl	10	10	10
<i>Sodium starch glycolate</i>	3	7,5	12
<i>Ludipress</i> [®]	87	82,5	78
Manitol	44,75	44,75	44,75
Magnesium stearat	1,5	1,5	1,5
Stevia	2,25	2,25	2,25
<i>Orange essence (powder)</i>	1,5	1,5	1,5
Total	150	150	150

2. Pembuatan campuran serbuk

Sediaan FDT metoklopramid HCl dibuat dengan menggunakan metode kempa langsung dengan formula seperti pada Tabel 3. Bahan-bahan yang digunakan yaitu *sodium starch glycolate*, manitol, *ludipress*[®], *orange essence*, stevia, metoklopramid HCl dilakukan *mixing* selama 15 menit menggunakan *cube*

mixer (Katsuno *et al.* 2013). Serbuk yang telah homogen ditambahkan magnesium stearat dan dilakukan *mixing* kembali selama 5 menit.

3. Evaluasi serbuk campuran sediaan FDT Metoklopramid HCl

Serbuk campuran yang sudah homogen diuji sifat fisiknya agar dapat dihasilkan serbuk yang mempunyai karakteristik sifat alir yang baik. Pengujian sifat fisik tersebut meliputi :

5.1 Uji sudut diam. Uji sudut diam (Θ) ditentukan dengan menggunakan metode corong. Serbuk campuran sediaan FDT metoklopramid HCl kurang lebih 50 gram dituangkan perlahan ke dalam corong pengukur, penutup corong dibuka dan serbuk dibiarkan keluar. Sudut diam yang baik adalah antara 25-40° (*United States Pharmacopoeia* 2012). Persamaan (3) digunakan untuk menghitung sudut diam (Shahtalebi *et al.* 2015).

$$\text{Tan } \Theta = h/r \text{(3)}$$

Θ adalah sudut diam, h adalah tinggi tumpukan serbuk, dan r adalah jari-jari serbuk.

5.2 Bulk density. Campuran serbuk sediaan FDT metoklopramid HCl sebanyak kurang lebih 20 gram dimasukkan ke dalam gelas ukur dengan volume 1000 mL. Permukaan serbuk diratakan tanpa dilakukan pengetapan. Volume bulk (V_b) dan bobot serbuk (M) didapat dan dimasukkan ke dalam persamaan (4) (Satpute and Tour 2013).

$$\text{Pb} = M / V_b \text{(4)}$$

5.3 Tapped density. Serbuk campuran sediaan FDT metoklopramid HCl kurang lebih 20 gram ditimbang dan dimasukkan ke dalam gelas ukur 1000 mL, volume diukur setelah *tapping* selama 10 menit dengan kecepatan 32 rpm. *Tapped Density* (D_t) dihitung dengan menggunakan persamaan (5) (Bhohwmik *et al.* 2009).

$$D_t = M / V_t \text{(5)}$$

M adalah massa dari serbuk dan V_t adalah *tapped* volume dari serbuk.

5.4 Hausner ratio. *Hausner ratio* dihitung menggunakan perbandingan antara nilai dari volume *tapped density* dengan volume *bulk density* dengan menggunakan persamaan (6) (*United States Pharmacopoeia* 2012).

$$\text{Hausner ratio} = \frac{\text{Tapped Volume}}{\text{Bulk Density}} \dots\dots\dots (6)$$

5.5 Carr's Index. Persentase *carr's index* dihitung sebagai 100 kali rasio perbedaan antara *tapped density* dan *bulk density* untuk menentukan kompresibilitas serbuk. *Carr's index* dihitung dengan menggunakan persamaan (7) (Satpute and Tour 2013).

$$\text{Carr's index} = 100\% \times \frac{\text{Tapped Volume} - \text{bulk density}}{\text{Tapped Density}} \dots\dots\dots (7)$$

4. Evaluasi tablet FDT metoklopramid HCl

4.1 Uji kekerasan tablet. Uji kekerasan digunakan sebanyak 10 tablet. Tablet diukur kekerasannya dengan cara memberikan beban pada alat *hardness tester*. Tablet yang pecah pada alat akan terbaca beban/gaya maksimum yang dapat diterima oleh tablet. Kekerasan tablet FDT yang disyaratkan untuk FDT adalah 3-5 kg/cm² (Parigrahi dan Behera 2010). Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali.

4.2 Uji kerapuhan tablet. Sebanyak 20 tablet dari masing-masing formula ditimbang dengan seksama (*Wo*). Permukaan tablet sebelum ditimbang, dibersihkan dari debu/kotoran yang menempel. Tablet dimasukkan ke dalam *friabilator* dan alat dijalankan dengan kecepatan 25 rpm sebanyak 100 kali putaran selama 4 menit. Tablet selanjutnya dikeluarkan, kemudian serbuk pada permukaan tablet dibersihkan. Tablet ditimbang kembali (*Wt*) dan persentase kehilangan bobot sebelum dan sesudah perlakuan dihitung (% kerapuhan). Perhitungan % kerapuhan sediaan FDT yang baik adalah kurang dari 1 % (Satpute and Tour 2013). Persamaan (8) digunakan untuk menghitung kerapuhan tablet (Satpute and Tour 2013). Uji kerapuhan tablet dilakukan replikasi sebanyak 3 kali.

$$F = \frac{(W_o \text{ initial}) - (w \text{ final})}{(w_o \text{ initial})} \times 100 \dots\dots\dots (8)$$

*Keterangan :

F = kerapuhan tablet

W_o initial = bobot mula-mula

W_o final = bobot setelah pengujian

4.3 Uji waktu hancur tablet *in vitro*. Pengujian waktu hancur *in vitro* dilakukan dengan cara tablet dimasukkan ke dalam setiap tabung *apparatus* pada alat *disintegrating tester*. Sebanyak 6 tablet dimasukkan dalam keranjang yang direndam dalam *waterbath* pada suhu $37^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$. Waktu hancur sediaan FDT umumnya kurang dari 1 menit (Velmurugan & Vinushitha 2010). Pengujian waktu hancur dilakukan replikasi sebanyak 3 kali.

4.4 Uji waktu hancur tablet *in vivo*. Pengujian waktu hancur *in vivo* dilakukan bersamaan dengan uji tanggapan rasa, dilakukan pada 20 responden untuk mengetahui waktu hancur *fast disintegrating tablet* metoklopramid HCl. Waktu yang diperlukan sampai tablet hancur di mulut ditetapkan sebagai waktu hancur *in vivo*.

4.5 Uji waktu pembasahan. Lima kertas saring melingkar dengan diameter 10 cm ditempatkan dalam *petridish* dengan diameter 10 cm. Bahan pelarut warna biru (metilen *blue*) ditambahkan ke air sebanyak 10 mL dan diaduk sampai warna air berubah biru, kemudian air dituangkan ke dalam cawan *petridish* dan tablet diletakkan dengan hati-hati di atas kertas tisu. Waktu yang dibutuhkan air untuk membasahi seluruh permukaan tablet tercatat sebagai waktu pembasahan (Bhowmik *et al.* 2009). Uji waktu pembasahan dilakukan replikasi sebanyak 3 kali.

4.6 Uji tanggap rasa. Pengujian pada 20 responden untuk mengetahui respon rasa dari tablet, masing-masing diberikan 1 tablet tiap formula. Hasil dari pengujian rasa tablet responden mengisi angket penilaian. Responden berkumur untuk menetralkan rasa di mulut.

4.7 Uji disolusi. Uji disolusi menggunakan alat *dissolution tester* tipe I metode keranjang atau basket. Medium disolusi yang digunakan yaitu air sebanyak 900 mL pada tiap labu disolusi. Temperatur medium disolusi diatur pada suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan diputar dengan kecepatan 50 rpm. Tablet FDT metoklopramid HCl dimasukkan ke dalam medium disolusi. Uji disolusi dilakukan sampai semua zat aktif terlarut dalam medium. Sebanyak 10 mL sampel diambil pada detik ke 30, 60, menit ke 2, dan 3. Setiap pengambilan sampel, medium baru ditambahkan ke dalam labu disolusi sejumlah dengan volume yang

diambil. Filtrat dianalisis pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan kurva baku dan kadar pelepasan obatnya dapat diketahui. Toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 75% (Q) metoklopramid HCl dari jumlah yang tertera pada etiket (Kemenkes 2014).

4.8 Uji keseragaman kandungan. Sepuluh tablet dipilih secara acak dari masing-masing sampel dan tiap tablet ditetapkan kandungannya dengan cara satu tablet dilarutkan dengan sedikit *aquadestillata* di dalam *beaker glass* setara dengan 10 mg metoklopramid HCl, kemudian dimasukkan ke dalam 100 mL labu tentukur dengan menggunakan *aquadestillata* sampai tanda batas. Larutan tersebut diambil 1 mL dilarutkan dalam *aquadestillata* dalam 10 mL labu tentukur. Serapan absorbansi dibaca pada panjang gelombang 273 nm menggunakan *aquadestillata* sebagai blanko. Hasil absorbansi yang diperoleh dimasukkan ke dalam persamaan kurva baku dan kadar pelepasan obatnya dapat diketahui (Kemenkes 2014).

5. Validasi metode analisis

Validasi metode dilakukan sebelum melakukan analisis sampel dari setiap formula. Validasi yang dilakukan adalah linieritas, akurasi, presisi, LOD dan LOQ.

5.1 Pembuatan larutan stok standar metoklopramid HCl. Konsentrasi 100 ppm dibuat dengan menimbang sebanyak 10 mg serbuk metoklopramid HCl dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL kemudian ditambahkan *aquadestillata* sampai tanda batas.

5.2 Linieritas. Seri pengenceran dibuat dengan konsentrasi 4,52; 9,04; 13,56; 18,08; dan 22,6 ppm dengan cara pipet masing-masing sebanyak 1, 2, 3, 4, dan 5 mL larutan baku metoklopramid HCl dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 25 mL. Larutan dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 273 nm dengan *aquadestillata* sebagai blanko. Parameter adanya hubungan linier digunakan korelasi r pada analisis regresi linier $Y = a + bx$. Hubungan linier tercapai jika nilai $r = +1$ atau -1 (bergantung pada arah baris)

dan nilai $b = 0$, sedangkan sensitivitas analisis seperti instrumen yang digunakan ditunjukkan oleh nilai a .

5.3 Accuracy (ketepatan). Larutan baku metoklopramid HCl dibuat dengan konsentrasi sebesar 80% (9,04 ppm), 100% (13,56 ppm), dan 120% (18,08 ppm) dengan cara pipet masing-masing sebanyak 2, 3, dan 4 mL larutan baku metoklopramid HCl dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL. Serapannya dibaca menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 273 nm dengan *aquadestillata* sebagai blanko. Kadar metoklopramid HCl ditentukan dengan persamaan kurva kalibrasi, serta dihitung terhadap % *recovery* (Harmita 2004).

5.4 Precision (keseksamaan). Konsentrasi larutan baku metoklopramid HCl dibuat pada konsentrasi 100% (13,56 ppm) dengan cara pipet sebanyak 3 mL larutan baku metoklopramid HCl dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 25 mL. Hitung simpangan baku (SD) dan simpangan baku relatif (RSD). Standar deviasi merupakan akar jumlah kuadrat deviasi masing-masing penetapan terhadap *mean* dibagi dengan derajat kebebasan. Rumus SD dapat dicari dengan menggunakan persamaan (9).

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{(N-1)}} \dots\dots\dots (9)$$

*Keterangan :

X = nilai dari masing-masing pengukuran

\bar{X} = Rata-rata (mean) dari pengukuran

N = frekuensi penetapan

Nilai dari $\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{(N-1)}$ disebut sebagai varian (v), jadi $SD = \sqrt{v}$. Nilai SD dari serangkaian pengukuran yang semakin kecil sebanding dengan semakin cepatnya metode yang digunakan (Gandjar & Rohman 2007).

Standar deviasi relatif (RSD) atau *coefficients of variation* (CV) umumnya dinyatakan dalam %. Nilai RSD dari serangkaian pengukuran yang semakin kecil sebanding dengan semakin tepatnya metode yang digunakan. Standar deviasi relatif dinyatakan dengan rumus :

$$\text{RSD} = \frac{100 \times \text{SD}}{\bar{X}} \dots\dots\dots(10)$$

*Keterangan :

RSD = standar deviasi relatif (%)

SD = Standar deviasi

\bar{X} = rata-rata (mean)

5.5 Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ). Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi, dengan persamaan (12) dan (13) (Gandjar & Rohman 2012).

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(11)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(12)$$

$S_{x/y}$ adalah simpangan baku residual dari serapan dan b adalah slope persamaan regresi linier kurva kalibrasi.

6. Penentuan formula optimum FDT metoklopramid HCl

Penentuan formula optimum FDT metoklopramid HCl dilakukan berdasarkan persamaan *simplex lattice design* $Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$ dengan memperhatikan sifat fisik massa tablet yang dihasilkan. Berdasarkan titik kritis yang diinginkan yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi tablet. Penentuan formula optimum dengan menggabungkan *counter plot* pada masing-masing parameter dengan menggunakan *software Design Expert*[®]. Respon diberi kriteria sesuai dengan besarnya pengaruh terhadap sediaan FDT, sehingga diperoleh persamaan dan profil dari masing-masing respon serta prediksi untuk mencapai formula optimum FDT metoklopramid HCl.

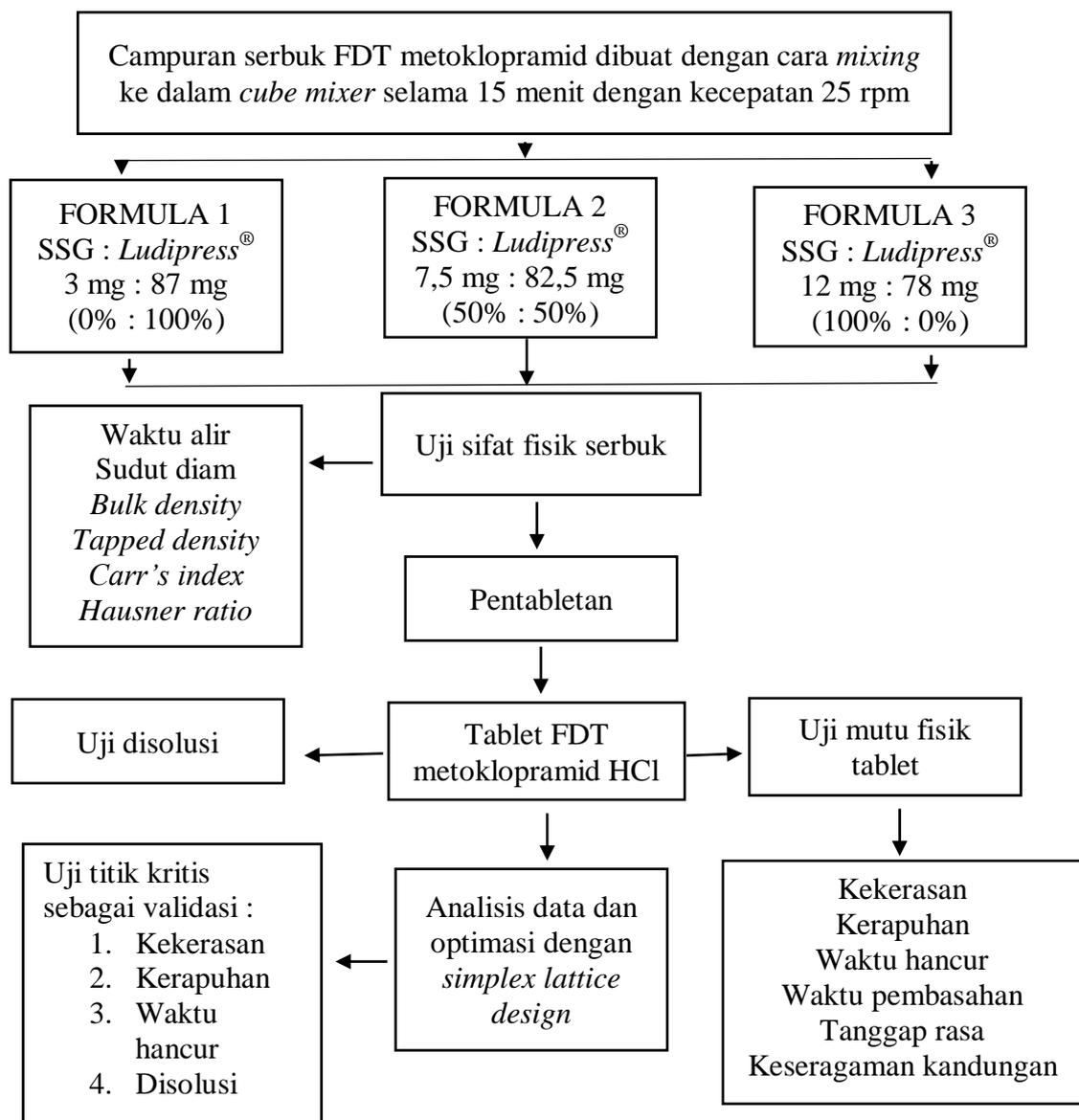
E. Analisis Hasil

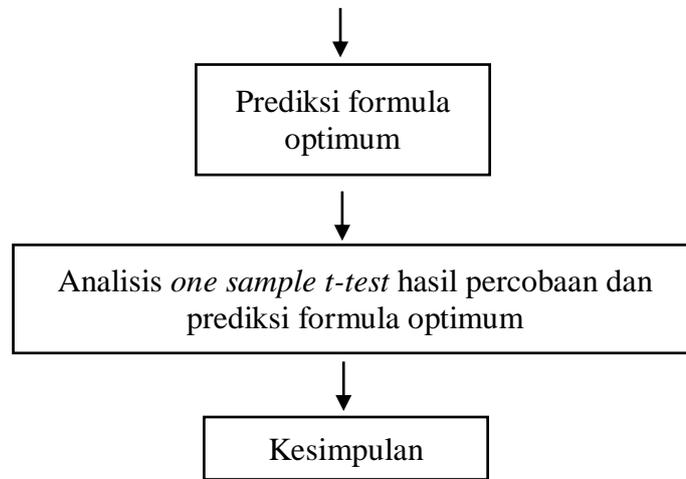
Analisis hasil pengujian berbagai parameter tertentu dilakukan dengan 2 cara. Pertama adalah pendekatan secara teoritis. Data yang diperoleh dari penelitian dilakukan analisis dan dilihat kesesuaian dengan persyaratan yang telah menjadi ketentuan dari sediaan *fast disintegrating tablet* metoklopramid HCl,

misalnya pengacuan data hasil penelitian dengan referensi teori tersebut dibandingkan satu dengan lainnya.

Kedua adalah pendekatan secara statistik. Data hasil pengujian statistik sifat fisik *fast disintegrating tablet* dari optimasi *simplex lattice design* (SLD) terhadap kombinasi *superdisintegrant sodium starch glycolate* dan *filler-binder ludipress*[®] menggunakan *software* SPSS. Pendekatan statistik dengan uji *one sample t-test* dengan taraf kepercayaan 95% untuk validasi hasil teoritis dan percobaan 2 kelompok uji secara statistik. Verifikasi hasil analisa juga dilakukan menggunakan pendekatan statistik dengan uji ANOVA terhadap mutu fisik dari masing-masing formula yang digunakan.

F. Skema Penelitian





Gambar 8. Skema penelitian