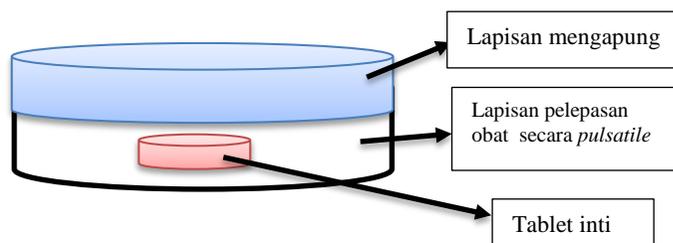


BAB III METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan metode kempa langsung untuk membuat *floating* tablet Piroksikam dengan tiga bagian tablet yang berbeda dan menggunakan metode *SLD* dengan 3 komponen polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M, sehingga mendapatkan 17 formula dengan parameter titik kritis yaitu waktu alir, *floating time*, total *floating lag time* dan uji disolusi. Hasil yang diperoleh dari persamaan *SLD* kemudian dibandingkan dengan hasil dari pengujian sesungguhnya dengan dengan uji *one simplex t-test*.



Gambar 5. *Design floating* tablet piroksikam dengan sistem penghantaran obat CHT

Gambar 5 merupakan design dari *floating* tablet piroksikam dengan sistem penghantaran obat *CHT*. Tiga bagian berbeda dari tablet terdiri dari tablet inti (mengandung zat aktif), kulit terluar yang dapat terkikis, dan lapisan apung penutup pada bagian atas. Tablet salut kering terdiri dari inti yang mengandung obat, kemudian dilapisi oleh polimer hidrofilik yang dapat tererosi, dimana polimer tersebut bertanggung jawab terhadap fase jeda pada permulaan pelepasan pulsatil. Sedangkan lapisan apung, dibuat untuk memberikan daya apung dengan meningkatkan retensi bentuk sediaan oral di perut, sehingga sistem penghantaran tersebut menghasilkan sediaan yang mengapung dengan waktu tinggal di lambung yang lama dan zat aktif lepas dengan cepat dengan dikendalikan waktu (kronopatologi) setelah pecahnya lapisan.

B. Subyek Penelitian

Formula *floating tablet* Piroksikam dengan kombinasi polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M dengan konsentrasi yang berbeda dengan metode *SLD*.

C. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *floating tablet* piroksikam dengan kombinasi polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M dengan konsentrasi yang berbeda.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah formula *floating tablet* piroksikam dengan kombinasi polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M dengan konsentrasi yang berbeda dengan metode *SLD*.

D. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama yang pertama pada penelitian ini adalah formula *floating tablet* piroksikam yang mengandung polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M dengan konsentrasi perbandingan yang berbeda-beda sesuai dengan model *SLD*.

Variabel utama yang kedua dalam penelitian ini adalah sifat fisik massa tablet, keseragaman kandungan, kerapuhan, kekerasan, *floating lag time* & *total floating time*, dan uji disolusi.

Variabel utama ketiga dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, suhu, lama pencampuran, dan kecepatan putaran *mixer*), tekanan kompresi, kekerasan tablet, dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengujian, volume medium dan jenis medium).

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama dalam penelitian ini diklasifikasikan menjadi beberapa variabel antara lain variabel bebas, variabel terkendali, dan variabel tergantung.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah formula *floating tablet* Piroksikam yang mengandung polimer karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M.

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah waktu alir, daya serap air, kekerasan, kerapuhan, *floating lag time* dan *total floating time*, keseragaman kandungan dan uji disolusi.

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, suhu, lama pencampuran, dan kecepatan putaran *mixer*), tekanan kompresi kekerasan tablet, dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengujian, volume medium dan jenis medium).

E. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan yang digunakan piroksikam (PT.Dexa Medica), AC-DI-SOL (PT.Dexa Medica), MCC PH 112 (PT.Dexa Medica), Karagenan, HPMC K4M (ILE Pharmaceutical Materials Co., Ltd), HPMC K100M (Ashland Material), *sodium bicarbonate* (PT. Brataco), asam sitrat (PT. Brataco), *lactose spray dry* (DFE Pharma), *magnesium stearat* (PT. Brataco), HCl pH 1,2 , *aqua dest.* dan semua bahan lainnya dalam derajat farmasi.

2. Alat

Alat yang digunakan *stopwatch*, alat uji daya serap air, alat uji sifat alir, mesin tablet *single punch*, *friabilator*, *hardness tester*, seperangkat alat uji disolusi, neraca analitik, mortir, stamper, pH meter, *spectrophotometer UV-Vis*, beker glass, *software design expert 13* dan sejumlah peralatan gelas lainnya.

F. Jalannya Penelitian

1. Komposisi Formula *Floating Inti Tablet Piroksikam*

Berdasarkan Tabel 1, pembuatan massa inti tablet yaitu piroksikam, AC-DI-SOL, MCC PH 112 dan *lactose spray dry* dicampur selama 20 menit, kemudian ditambahkan *magnesium stearat*. Campuran tersebut kemudian dicampur kembali selama 5 menit. Setelah massa homogen, dievaluasi dengan menggunakan uji massa tablet meliputi waktu alir dan daya serap air. Kempa menjadi 100 mg/tablet dengan mesin tablet *single punch*, kemudian dilakukan evaluasi terhadap tablet meliputi uji kekerasan, uji kerapuhan dan uji keseragaman kandungan (Jagdale et al., 2014a).

Tabel 1. Formula floating inti tablet piroksikam

Komposisi	Formula
Piroksikam	10 mg
AC-DI-SOL	5 mg
Lactose spray dry	65 mg
MCC PH 112	13 mg
Mg stearat	7 mg
Total	100 mg

2. Komposisi Formula *Floating* Tablet Piroksikam dengan SPO secara CHT

Berdasarkan metode *SLD*, untuk mencari koefisien a, b, dan c dalam persamaan $Y = a(A) + b(B) + ab(A)(B)$, maka perlu dilakukan dengan menggunakan 17 formula dengan 3 variabel yaitu perhitungan karagenan, HPMC K4M dan HPMC K100M sebagai bahan polimer.

Tabel 2. Rancangan formula SLD

Formula	A (mg)	B (mg)	C (mg)
F I	40	80	0
F II	80	0	40
F III	60	60	0
F IV	20	20	80
F V	40	40	40
F VI	0	60	60
F VII	60	0	60
F VIII	120	0	0
F IX	60	0	60
F X	0	0	120
F XI	80	40	0
F XII	0	60	60
F XIII	40	40	40
F XIV	0	120	0
F XV	40	40	40
F XVI	20	80	20
F XVII	40	40	40

Keterangan : A = HPMC K4M
 B = HPMC K100M
 C = Karagenan

Tabel 3. Formula *floating* tablet Piroksikam

Komposisi	F I	F II	F III	F IV	F V	F VI	F VII
HPMC K100M	-	120 mg	-	-	60 mg	60 mg	40 mg
HPMC K4M	-	-	120 mg	60 mg	60 mg	-	40 mg
Karagenan	120 mg	-	-	60 mg	-	60 mg	40 mg

Tabel 4. Formula lapisan ke-3

Komposisi	Formula
<i>Sodium bicarbonate</i>	45 mg
Asam sitrat	15 mg
<i>Lactose spray dry</i>	20 mg

3. Pembuatan *Floating* Tablet Piroksikam dengan Sistem Penghantaran Obat secara CHT (Metode Kempa Langsung)

Berdasarkan Tabel 3 untuk masing-masing formula dicampur kemudian sebagian dari campuran tersebut ditimbang dan dipindahkan ke cetakan, kemudian tablet inti ditempatkan di tengah, dan sisa

campuran tabel 2 ditambahkan ke cetakan untuk dikempa.

Tabel 4 untuk formula lapisan 3, semua eksipien dicampur selama 5 menit dengan mortir dan stamper untuk membentuk campuran yang homogen. Tablet dikempa dengan tekanan sekitar 10 kg. Setelah tablet tersebut selesai dicetak, kemudian dilakukan evaluasi meliputi uji kekerasan, uji kerapuhan, keseragaman kandungan, uji disolusi, *floating lag time* & *total floating time* untuk mengetahui formulasi yang menghasilkan waktu penghantaran *CHT* paling optimum. Setelah didapatkan konsentrasi polimer yang optimum maka dibuat tablet yang sama seperti langkah sebelumnya yaitu pembuatan inti tablet piroksikam, pencampuran formula optimum dimana sebagian dari campuran formula optimum tersebut ditimbang dan dipindahkan ke cetakan, tablet inti ditempatkan di tengah cetakan, dan sisa campuran ditambahkan ke cetakan untuk dicetak. Setelah tablet tersebut selesai dicetak, dilanjutkan evaluasi terhadap sifat fisik tablet yaitu dengan menggunakan keseragaman kandungan tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, *floating lag time* & *total floating time* dan uji disolusi (Jagdale, Bari, *et al.*, 2013).

4. Pengujian Massa Tablet

4.1 Waktu Alir. Sebanyak 100 gram massa tablet ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam corong yang ujung tangkainya ditutup. Penutup corong dibuka dan massa tablet dibiarkan mengalir sampai habis. Waktu alirnya dicatat saat dibuka sampai seluruh massa tablet mengalir keluar.

4.2 Daya Serap Air. Satu gram massa tablet diletakkan kedalam botol timbang kemudian dihubungkan dengan kapiler tabung yang berisi air. Setelah 5 menit kemudian massa tablet ditimbang kembali. Selisih antara massa tablet sebelum dan sesudah penyerapan air merupakan kapasitas penyerapan bahan terhadap air.

5. Pembuatan Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode Analisa

5.1. Pembuatan 0,1 HCl pH 1,2. Asam klorida pekat (p.a, 37%, berat jenis 1,19 gram/mL) sebanyak 8,29 mL diencerkan dalam labu takar 1000 mL ditambahkan dengan aqua dest. sampai tanda batas.

5.2. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum. Menimbang 50 mg piroksikam kemudian dilarutkan dalam 100 ml HCl 0,1 N. Larutan tersebut kemudian diambil 1 ml dan diencerkan dalam labu takar sampai 50 ml untuk mendapatkan konsentrasi 10 µg/mL. Konsentrasi 10 µg/mL kemudian dibaca serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 180-380 nm. Nilai serapan yang paling tinggi menunjukkan panjang gelombang

maksimum.

5.3. Penentuan Waktu Inkubasi Maksimum atau Operating Time. Larutan induk 50 µg /100 ml piroksikam diambil 1 ml kemudian diencerkan dalam labu takar sampai 50 ml. Pengukuran serapan dilakukan pada panjang gelombang maksimum piroksikam dan dibaca mulai dari menit 0 sampai 50 menit, sehingga mendapatkan nilai serapan yang stabil. Penentuan operating time bertujuan untuk mengetahui kestabilan reaksi suatu senyawa.

5.4. Pembuatan seri kurva kalibrasi. Larutan induk 50 µg /100 ml piroksikam diambil 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 7,0; 8,0 mL, masing-masing diencerkan dengan HCl 0,1 N dalam labu takar 50 ml sehingga di dapatkan seri konsentrasi 2,0 µg/mL; 3,0 µg/mL; 4,0 µg/mL; 6,0 µg/mL; 7,0 µg/mL; 8,0 µg/mL. Seri larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum piroksikam. Serapan yang diperoleh dibuat persamaan regresi linier antara kadar piroksikam dan serapannya.

5.5. Penentuan Batas Deteksi (LOD) dan Batas Kuantifikasi (LOQ). Batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOQ) ditentukan dari hasil perhitungan persamaan kurva kalibrasi. LOD dan LOQ dapat ditentukan dengan persamaan 7 dan 8.

$$\text{LOD} = 3,3 \times \frac{Sx/y}{b} \dots\dots\dots (7)$$

$$\text{LOQ} = 10 \times \frac{Sx/y}{b} \dots\dots\dots (8)$$

Keterangan : Sx/y = Simpangan baku residua dari serapan

b = slope persamaan regresi linier kurva kalibrasi

5.6. Penentuan Uji Akurasi atau Perolehan Kembali (Recovery). Penentuan recovery dilakukan dengan metode spiking. Semua bahan tambahan formula floating tablet piroksikam dengan sistem penghantaran obat secara CHT ditambahkan dengan 3 kadar piroksikam yang berbeda yaitu 8,0 mg, 10,0 mg dan 12,0 mg dengan berat total 300 mg. Masing-masing seri konsentrasi dimasukkan dalam labu takar 25,0 mL dan ditambahkan dengan metanol sampai 25,0 mL, kemudin disaring dan diambil 1,0 mL ditambahkan HCl 0,1N sampai 10,0 mL. Larutan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kadar piroksikam (mg) ditentukan dengan persamaan kurva kalibrasi, serta dilakukan perhitungan terhadap perolehan kembali (recovery) (%) simpangan baku (SD), dan simpangan baku relatif (RSD).

6. Pembuatan Tablet

Campuran bahan yang telah dicampur hingga homogen dibuat tablet dengan menggunakan mesin *single punch* dengan berat 300 mg.

7. Pengujian Sifat Fisik Tablet

Untuk mendapatkan tablet yang baik dan berkualitas perlu dilakukan pemeriksaan kualitas tablet. Kualitas tablet dapat dievaluasi dari sifat-sifat fisik tablet meliputi: kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, *total floating time*, keseragaman kandungan dan uji disolusi.

7.1 Uji kekerasan tablet. Alat pengujian kekerasan tablet yang digunakan adalah *hardness tester*. Tablet diletakkan secara horizontal kemudian dengan gaya motorik, sebuah beban peluncur bergerak pada sebuah rel mendekati tablet dan akhirnya menekan tablet hingga pecah. Pada saat tablet pecah, peluncur segera berhenti dan tekanan akan ditunjukkan oleh angka digital pada alat. Pada penelitian ini, jumlah tablet yang digunakan dalam uji kekerasan adalah tiga tablet (Kajal D. Chaudhari *et al.*, 2021).

7.2 Uji Kerapuhan Tablet. Duapuluh tablet dibersihkan dari debu yang melekat pada tablet, kemudian ditimbang (a gram). Lalu dimasukkan ke dalam alat friabilator tester. Alat putar selama 4 menit dengan kecepatan 25 rpm (100 kali putaran). Kemudian tablet dikeluarkan dari alat, dibersihkan dari debu, kemudian ditimbang (b gram). Angka kerapuhan dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\text{kerapuhan} = \frac{a - b}{a} \times 100\%$$

Keterangan :

a = bobot tablet mula-mula

b = bobot tablet setelah pengujian

7.3 Floating Lag Time dan Total Floating Time. Tablet dimasukkan dalam beker glass 100 mL yang mengandung cairan lambung pH 1,2 (HCl 0,1 N) dengan suhu 37°C. Waktu yang diperlukan tablet untuk naik ke permukaan dan mengapung dicatat sebagai *floating lag time*. Durasi tablet untuk tetap konstan di permukaan media dicatat sebagai *total floating time* (Salunkhe *et al.*, 2011).

7.4 Keseragaman Kandungan. Sebanyak 10 tablet ditimbang satu persatu kemudian digerus, dimasukkan ke dalam labu takar 25 mL ditambahkan metanol sampai tanda batas, kemudian disaring dan diambil 1 mL diencerkan dalam 10 mL HCl 0,1N. Larutan

kemudian dibaca pada panjang gelombang maksimum piroksikam (Kemenkes, 2014).

7.5 Uji Disolusi. Tablet piroksikam dimasukkan ke dalam chamber USP tipe I (metode paddle) yang berisi media disolusi larutan HCl 0,1 N sebanyak 900 mL dengan wire helix. Suhu dijaga untuk tetap konstan pada $37 \pm 0,5$ °C. Kecepatan pengadukan dilakukan pada 75 rpm selama 6 jam. Sampling diambil sebanyak 5,0 mL pada menit ke-5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, dan 360. Sampel disaring dengan penyaring membran 0,45 m dan diencerkan sampai konsentrasi yang sesuai dengan HCl 0,1 N. Setiap pengambilan sampel, medium diganti dengan volume yang baru sesuai dan suhu yang sama. Sampel diukur absorbansinya pada λ_{max} dengan spektroskopi UV. Persentase pelepasan obat kumulatif dihitung menggunakan persamaan yang diperoleh dari kurva standart (Jagdale, Sali, et al., 2013).

7.6 Penentuan Formula Optimum. Data yang diperoleh kemudian diolah menggunakan metode SLD. Pada penelitian ini respon yang akan digunakan untuk optimasi adalah waktu floating (floating lag time dan total floating time) dan kecepatan pelepasan piroksikam (disolusi) dari tablet. Data respon dimasukkan ke dalam desain, kemudian diperoleh grafik dari masing-masing sifat fisik. Grafik dari Numerical Optimization akan menunjukkan point prediction dari formula optimum terpilih dengan nilai desirability tertinggi.

G. Analisa Data

1. Pendekatan teoritis

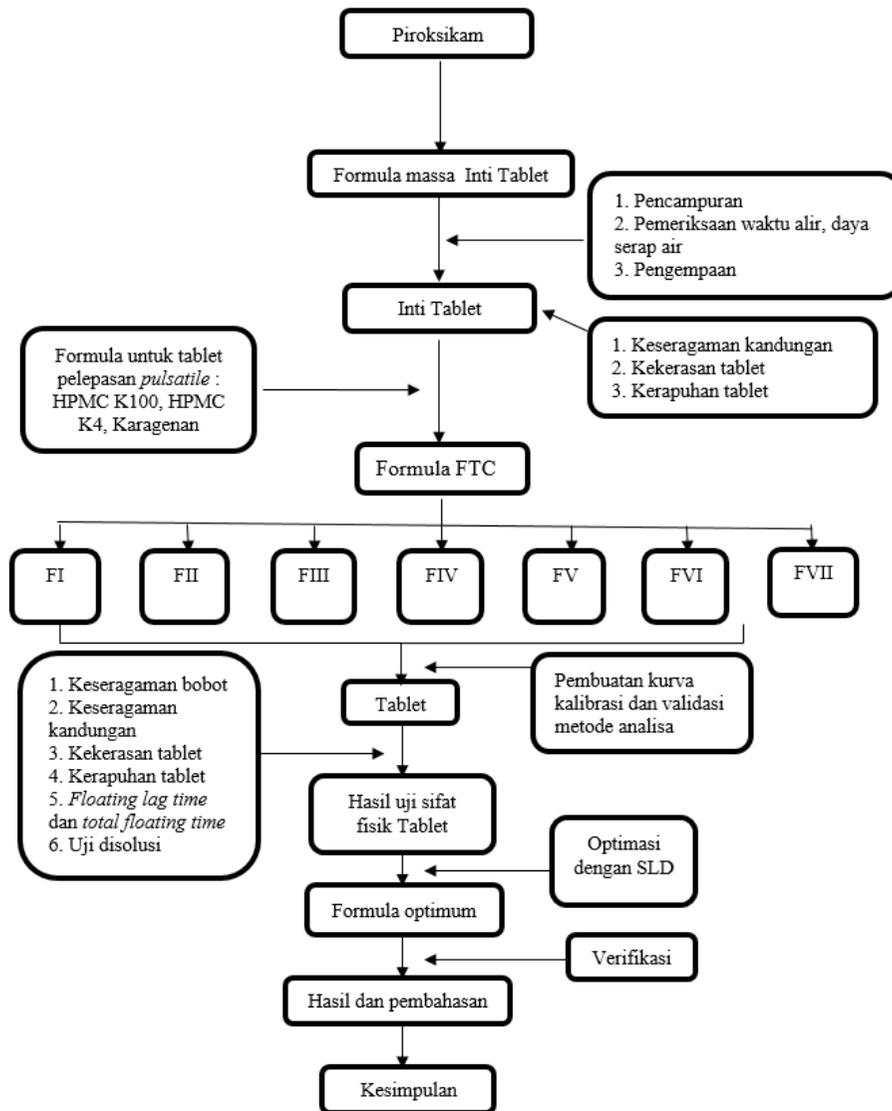
Data evaluasi sifat fisik sediaan *floating tablet* piroksikam meliputi waktu alir, daya serap air, kekerasan, kerapuhan, *floating lag time*, total *floating time*, keseragaman kandungan dan uji disolusi. Data evaluasi kandungan tablet piroksikam meliputi panjang gelombang serapan maksimum piroksikam, pembuatan kurva kalibrasi piroksikam, data uji disolusi kemudian dibandingkan antara literatur dengan hasil penelitian yang telah dilakukan, dan di lihat kesesuaian dengan persyaratan baku yang telah menjadi ketentuan dari sediaan *floating tablet* piroksikam misalnya pengacuan data hasil pengujian dengan referensi secara teori ada, dengan demikian hasil penelitian dengan referensi teori tersebut di bandingkan satu sama lainnya. Pengacuan terhadap referensi teori dilakukan untuk menghindari adanya kesalahan

dalam penelitian.

2. Secara statistik

Data yang diperoleh dari prediksi formula optimum *floating tablet* piroksikam kemudian dianalisis menggunakan *software* SPSS for windows 26. Metode uji menggunakan *one simple t-test* dengan taraf kepercayaan 95% untuk menguji perbedaan nilai mean (rata-rata) dua kelompok uji secara statistik dan mengetahui besarnya signifikansi.

H. Skema Penelitian



Gambar 6. Skema kerja *floating tablet* piroksikam dengan sistem penghantaran obat secara *chronotherapeuti*