

BAB III METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet lepas lambat kaptopril dengan perbandingan HPMC K4M dan Na. CMC sebagai matriks.

2. Sampel

Sampel yang digunakan adalah tablet lepas lambat kaptopril dengan tambahan HPMC K4M dan Na. CMC sebagai matriks dengan variasi perbandingan formula menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama yang pertama dalam penelitian ini adalah kombinasi HPMC K4M dan Na. CMC dengan proporsi konsentrasi yang berbeda-beda yang sesuai dengan model *simplex lattice design*.

Variabel utama yang kedua dalam penelitian ini adalah sifat fisik tablet, kekerasan, kerapuhan dan disolusi.

Variabel utama ketiga dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, jumlah bahan, suhu dan lama pengeringan granul, lama pencampuran dan ukuran ayakan), tekanan kompresi, kekerasan, kerapuhan, dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengadukan, volume medium dan jenis medium)

2. Klasifikasi variabel utama

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

Variabel bebas yang dimaksudkan adalah variabel yang dirancang sedemikian rupa untuk dipelajari pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah HPMC K4M dan Na.CMC dan sifat fisik dengan model *simplex lattice design*.

Variabel tergantung yang dimaksudkan adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung dari penelitian ini adalah kecepatan alir, sudut diam, kandungan lembab, kekerasan, kerapuhan, dan pelepasan tablet kaptopril

Variabel terkontrol yang dimaksudkan adalah variabel yang dapat dikendalikan yang dipengaruhi variabel terikat selain variabel bebas. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, jumlah bahan, suhu dan lama pengeringan granul lama pencampuran dan ukuran ayakan), tekanan kompresi, kekerasan, kerapuhan dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengadukan, volume medium dan jenis medium).

3. Definisi operasional variabel utama

Pertama, tablet lepas lambat kaptopril merupakan tablet dengan pelepasan yang bertahan di lambung menggunakan sistem lepas lambat dengan HPMC K4M dan Na.CMC sebagai matriks dengan model *simplex lattice design*.

Kedua, HPMC K4M merupakan bahan yang digunakan sebagai pengikat. HPMC K4M larut dalam air dingin membentuk koloid kental, HPMC K4M bubuk berserat yang tidak berbau dan tidak berasa, berwarna putih atau krem.

Ketiga, Na.CMC merupakan agen pelapis, penstabil dan pengikat. Na. CMC berwarna putih hingga hampir putih, tidak berbau dan bubuk granular yang larut dalam air.

Keempat, *simplex lattice design* merupakan metode yang dapat digunakan untuk menentukan formula optimum dengan 2 faktor (HPMC K4M dan Na.CMC).

Kelima, sifat fisik granul adalah pengukur kualitas dari granul yang akan dikempa menjadi tablet. Parameter yang diukur yaitu uji kecepatan alir, sudut diam dan kandungan lembab.

Keenam, Kecepatan alir merupakan pengukuran sifat alir menggunakan metode corong. Kecepatan alir merupakan waktu yang diperlukan granul melewati corong.

Ketujuh, Sudut diam merupakan sudut tetap saat sejumlah granul melewati corong pada tumpukan partikel yang berbentuk kerucut dengan bidang horizontal.

Kedelapan, Kandungan lembab merupakan kualitas granul, stabilitas yang diukur berdasarkan bobot kering dan menunjukkan jumlah air yang terkandung dalam granul.

Ke sembilan, sifat fisik tablet lepas lambat kaptopril merupakan suatu pengujian untuk mengetahui kualitas dari tablet yang dihasilkan. Parameter yang dilakukan meliputi keragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan disolusi.

Kesepuluh, keragaman bobot merupakan metode yang dilakukan untuk memastikan bahwa masing-masing zat aktif memiliki kandungan dalam suatu sediaan dalam batasan yang ditentukan.

Kesebelas, kekerasan merupakan parameter yang memperlihatkan interaksi antar komponen membentuk tablet. Komponen pembentuk tablet yang dilihat berupa interaksi kekuatan tablet terhadap guncangan.

Keduabelas, kerapuhan merupakan parameter yang memperlihatkan waktu yang diperlukan suatu tablet untuk pecah menjadi partikel penyusunnya.

Ketigabelas, disolusi merupakan suatu proses bahan obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut. Uji disolusi memperlihatkan kelarutan tablet yang menjamin efektivitas obat saat digunakan dalam pengobatan.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian antara lain neraca analitik (*Shimadzu Corporation ATX224*), alat-alat gelas (*Pyrex*), oven (*Memmert Models 30-1060*), pengayak (*Sieve Shaker SS-200*), alat kandungan lembab (*Moisture balance*), alat uji sifat alir (*Granule Flow Tester GFT-100-AU*), alat kempa tablet single punch, alat uji kekerasan (*Hardness Tester*), alat uji kerapuhan (*Friability Tester TFT-2-D*), alat disolusi tipe 2 dan Spektrofotometer UV-Vis.

2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian antara lain Kaptopril, HPMC (*ILE Pharmaceutical Materials Cc, Ltn*), Na. CMC (*Ashland Material*), Mg. stearat, PVP, Avicel pH 101, Alkohol 96%.

D. Jalannya Penelitian

1. Formula tablet

Formula rujukan yang digunakan pada penelitian ini merujuk pada penelitian lepas lambat sebelumnya, yang dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Formula rujukan tablet lepas lambat Ranitidin HCl

Bahan	F1	F2	F3	F4
Ranitidin	300	300	300	300
HPMC K4M	45,5	62,545	79,625	96,705
Na. CMC	113,75	96,705	79,625	62,545
NaHCO ₃	79,16	79,16	79,16	79,16
Mg. Stearat	1	1	1	1
Talk	9	9	9	9
Asam sitrat	66	66	66	66
Carbomer 940	35,59	35,59	35,59	35,59
Bobot tablet	650	500	500	500

Rancangan formula tablet lepas lambat kaptopril dibuat dengan berat 200 mg, dengan menggunakan bahan kaptopril 50 mg, HPMC 4-12%, Na. CMC 4-12%, Mg. Stearat 3 mg, PVP 30 mg dan Avicel pH 101 101mg. Tabel rancangan formula dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rancangan Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril

Bahan-bahan	Jumlah
Kaptopril	50 mg
HPMC K4M	4-12 mg
Na. CMC	4-12 mg
Mg. Stearat	3 mg
PVP	30 mg
Avicel pH 101	101 mg

Tablet lepas lambat kaptopril dibuat dengan berat 200 mg

Rancangan formula untuk optimasi dengan metode *simplex lattice design* (SLD) dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Rancangan Formula Untuk Optimasi Optimum dengan metode Simplex Lattice Design (SLD)

Run	HPMC (mg)	Na. CMC (mg)
1	8	8
2	4	12
3	6	10
4	10	6
5	8	8
6	12	4
7	12	4
8	4	12

2. Pembuatan tablet dengan metode granulasi basah

Langkah- langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah yaitu dengan menimbang semua bahan. Kaptopril, HPMC K4M, Na. CMC, dan Avicel pH 101 dihomogenkan dalam tumbler selama 15 menit. PVP dilarutkan dengan alkohol 96%. Masukkan campuran serbuk dalam mortar tambahkan larutan PVP sedikit demi sedikit sampai terbentuk massa granul yang elastis. Massa granul dilewatkan pada ayakan no 16 mesh dan dioven pada suhu 50°-

60°C. Granul diayak menggunakan ayakan no 18 mesh. Timbang granul yang diperoleh. Tambahkan Mg. Steart dicampur pada tumbler selama 5 menit. Lakukan uji mutu fisik granul. Kempa granul menjadi tablet dengan bobot 200 mg. Lakukan evaluasi sifat fisik pada tablet.

3. Pemeriksaan Sifat Fisik Granul

3.1 Uji Kecepatan Alir dan Sudut Diam. Kecepatan alir granul diukur dengan alat uji sifat alir. Ditimbang 100 gram granul, dimasukkan ke dalam corong yang tertutup, lalu buka penutupnya, membiarkan granul mengalir. Waktunya dicatat sebagai waktu alirnya. Mengukur diameter dan tinggi graul yang terbentuk adalah cara untuk mengetahui sudut diamnya.

3.2 Uji Kandungan Lembab. Sebanyak 2 gram granul ditambahkan ke dalam alat *moisture balance* sampai alat selesai beroperasi. Alat ini kemudian menunjukkan angka % konstan. Nilai kandungan lembab granul ditunjukkan dengan persentase angka. Pengujian dilakukan tiga kali.

4. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet

4.1 Uji Keragaman bobot. Uji keragaman bobot dilakukan dengan menggunakan sepuluh tablet ditimbang satu per satu. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet (dalam persen) dari jumlah yang tertera, kemudian hitung nilai keberterimaan.

4.2 Uji kekerasan. Mengambil 8 tablet, letakkan tablet dengan posisi tegak pada landasan alat (*Hardness Tester*). Atur landasan dan pegas di atasnya agar tablet terhimpit. Kekerasan tablet tetap nol. Beri beban mulai dari yang paling ringan dan catat berapa banyak beban yang menyebabkan kerusakan pada tablet (Irfan *et al.*, 2016).

4.3 Uji kerapuhan. Mengambil 33 tablet kemudian ditimbang (W_1). Kemudian masukkan tablet ke dalam alat *friability tester* dengan kecepatan 25 rpm selama empat menit. Setelah itu, keluarkan tablet dan bersihkan dari serbuknya, kemudian tablet ditimbang (W_2). Kemudian hitung presentase kerapuhan (%) nilai kerapuhan yang baik kurang < 1% (Putri dan Forestryana, 2017 ; Noorjannah dan Noval, 2020).

5. Uji Disolusi Tablet

Uji pelepasan obat dari matriks atau uji disolusi pada penelitian ini menggunakan alat disolusi model apparatus II USP yaitu model *paddle*. Tablet lepas lambat kaptopril dimasukkan dalam media disolusi yang berisi *asam hidroklorida* 0,01 N sebanyak 900 mL, jarak antara pengaduk dayung dari dasar labu yaitu $2,5 \pm 0,2$ cm, pengaduk dayung

diputar dengan kecepatan 50 rpm (Kemenkes RI, 2020). Suhu medium dipertahankan $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, uji disolusi dilakukan selama 6 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke-5, 10, 15,30, 60, 90, 120, 150,180, 210, 240, 270, 300, 330 dan 360, setiap pengambilan sampel sebanyak 10 mL. Untuk memastikan bahwa medium tetap konstan, setiap pengambilan medium diganti dengan yang baru dengan volume yang sama. Pengambilan sampel pada daerah tengah antara permukaan atas dayung dengan jarak kurang dari 1 cm dari dinding labu. Alat spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum digunakan untuk memeriksa serapan setiap sampel yang diambil (Pratiwi dan Hadisoewignyo, 2010). Pada penelitian ini pengukuran serapan sampel tablet lepas lambat kaptopril menggunakan blanko HCl 0,01 N. Seharusnya pengukuran serapan menggunakan blanko placebo.

6. Pembuatan Kurva Kalibrasi dan Validasi Metode

6.1 Pembuatan larutan stok baku. Larutan induk kaptopril dibuat dengan menimbang 100 mg kaptopril dan kemudian dilarutkan dengan HCl 0,01 N sampai 100 mL. Kemudian, 1 mL larutan induk diambil dan diencerkan sampai 50 mL dengan HCl 0,01 N, sehingga larutan induk memiliki kadar 20 ppm.

6.2 Penetapan panjang gelombang maksimum. Larutan induk kaptopril dibaca pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang 200-300 nm. Spektrofotometer UV-Vis akan menunjukkan panjang gelombang yang maksimum pada serapan dengan nilai yang paling tinggi.

6.3 Penetapan operating time. Larutan induk kaptopril dibaca pada panjang gelombang maksimum kaptopril dari awal menit sampai diperoleh serapan yang stabil.

6.4 Pembuatan seri larutan kurva kalibrasi. Larutan induk kaptopril diambil seri 2,0; 4,0; 6,0; dan 8,0; masing-masing seri diencerkan sampai 10 mL dengan larutan HCl 0,01 N. Masing-masing seri larutan diukur dan dibaca serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum kaptopril dan *operating time*. Serapan yang diperoleh dari masing-masing seri dihitung persamaan regresi linear antara kadar kaptopril dan serapannya. Pada penelitian ini validasi metode analisis dilakukan dengan menggunakan baku kaptopril. Seharusnya validasi dilakukan dengan menggunakan sampel tablet kaptopril.

6.5 Penetapan Kadar. Penetapan kadar ditentukan dengan menimbang tablet sebanyak 10, tablet ditimbang satu persatu dan dihitung bobot rata-ratanya, kemudian tablet digerus dan ditimbang setara dengan 50 mg kaptopril dan dilarutkan dengan 50 ml methanol, saring kemudian diambil 0,4 mL dan diencerkan dalam 25 mL larutan HCl 0,01 N. Larutan dibaca pada panjang gelombang maksimum dan *operating time* kaptopril, kadar dihitung dari hasil serapan menggunakan persamaan kurva kalibrasi. Pada penelitian ini penetapan kadar dilakukan dengan menggunakan blanko HCl 0,01N. Seharusnya menggunakan blanko placebo.

6.6 Akurasi dan Presisi. Pada penelitian ini validasi metode analisis dilakukan dengan menggunakan baku kaptopril. Seharusnya validasi dilakukan dengan menggunakan sampel tablet lepas lambat kaptopril.

6.6.1 Akurasi. Larutan induk kaptopril 20 ppm digunakan untuk mengukur akurasi, tiga seri konsentrasi (6 ppm, 8 ppm, dan 10 ppm) diambil dengan tiga replikasi, dan absorbansi larutan induk diukur dengan panjang gelombang kaptopril maksimum. Jumlah yang diterima adalah 98–102 persen.

6.6.2 Presisi. Presisi ditentukan dengan menyiapkan larutan induk kaptopril 20 ppm, 8 ppm diambil dari kurva kalibrasi, dan absorbansi diukur dengan panjang gelombang maksimum kaptopril. Semua pembacaan ini dilakukan enam kali menggunakan blanko HCl 0,01 N dan nilai rata-rata dan standar deviasi kemudian dihitung.

6.7 Linearitas. Linearitas dilakukan dengan mengukur absorbansi dari satu seri konsentrasi larutan induk kaptopril dengan pelarut HCl 0,01 N terdiri dari 4 konsentrasi yaitu 2 mL, 4 mL, 6 mL dan 8 mL pada panjang gelombang maksimum. Persamaan regresi linear antara absorbansi dan konsentrasi larutan induk digunakan untuk menganalisis hasil. Nilai korelasi (r) dihitung, dan untuk metode analisis yang baik, respon linear yang diharapkan ditemukan, yang hampir sama dengan angka 1 (Harmita *et al.*, 2004).

6.8 LOD dan LOQ. Setelah memperoleh kurva kalibrasi larutan baku kaptopril, lakukan pengukuran dari konsentrasi tertinggi ke konsentrasi terendah sampai alat spektrofotometer UV-Vis tidak lagi memberikan respon (Harmita *et al.*, 2004).

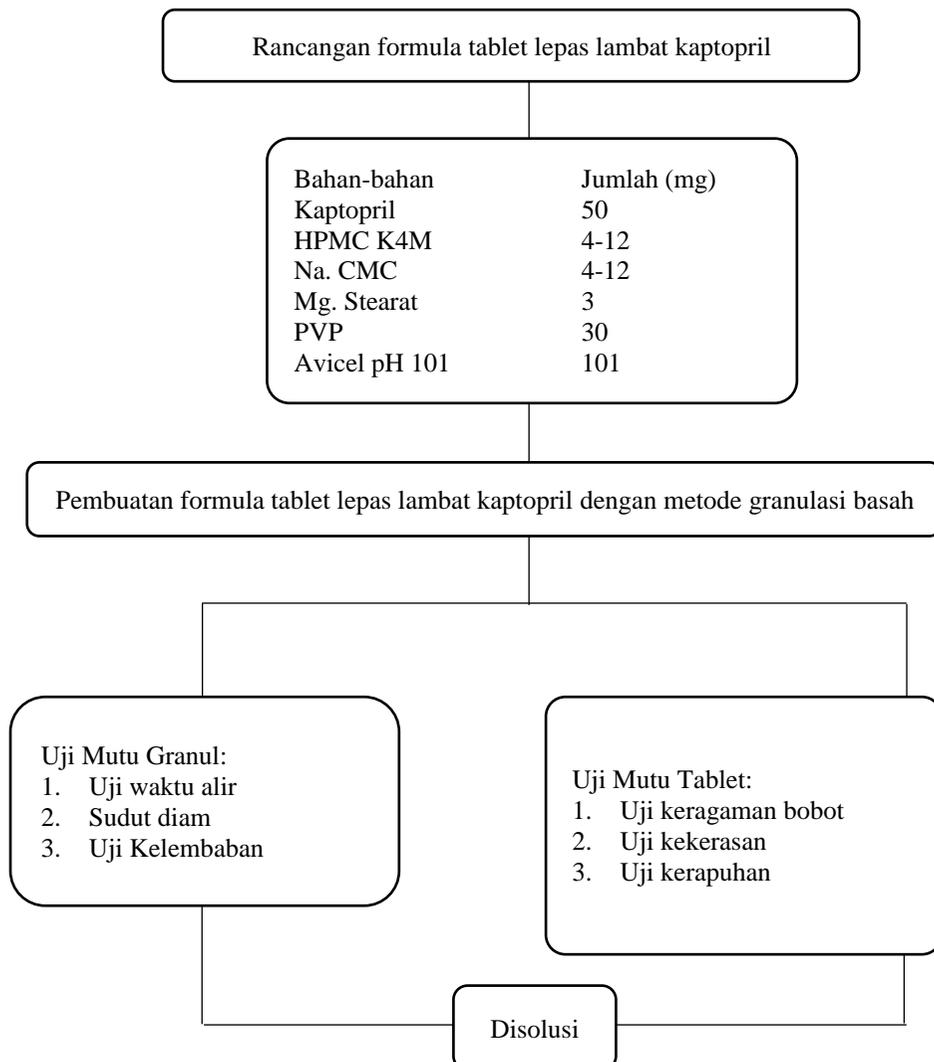
7. Optimasi Formula dengan *Simplex Lattice Design* (SLD)

Optimasi dilakukan dengan menggunakan *software* Design Expert. Nilai *lower limit* dan *upper limit* dimasukkan dalam *software*

sehingga diperoleh sebanyak 8 run formula. Formula dibuat sesuai variasi yang ditentukan oleh *software*, kemudian dilakukan pengujian sifat fisik meliputi, keragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan disolusi dari tablet lepas lambat kaptopril. Hasil uji dimasukkan sebagai parameter respon untuk menentukan formula optimum tablet lepas lambat kaptopril dengan menggunakan metode *Simplex Lattice Design* (SLD).

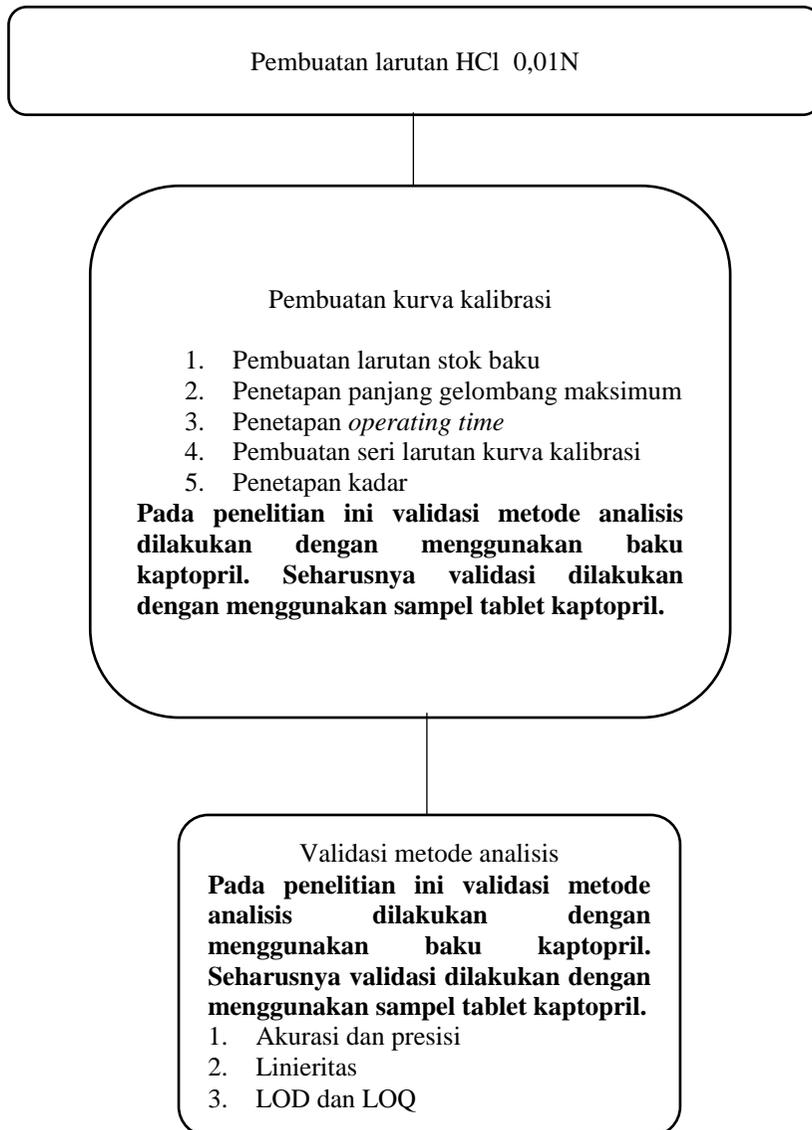
E. Skema Jalannya Penelitian

1. Skema Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril



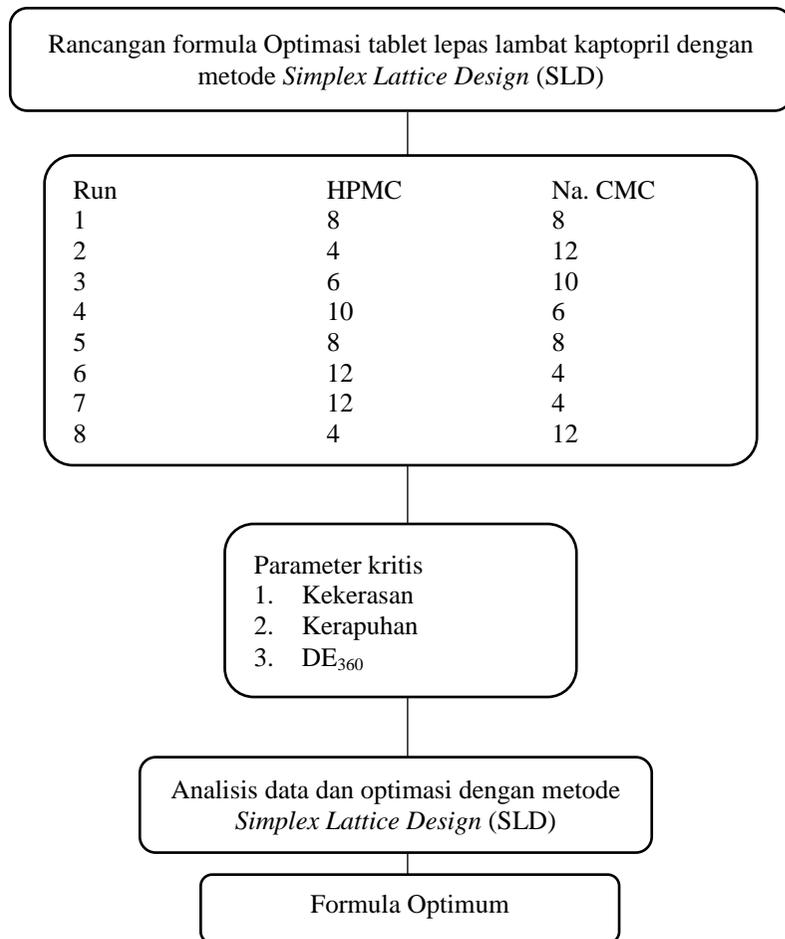
Gambar 8. Skema Formula Tablet Lepas Lambat Kaptopril

2. Skema Metode Validasi



Gambar 9. Skema metode validasi

3. Skema Penentuan Formula Optimum



Gambar 10. Skema Penentuan Formula Optimum

F. Analisis Hasil

Analisis dari hasil penelitian ini adalah untuk mengetahui formula optimum dari kombinasi matriks HPMC dan Na. CMC dengan variasi formula menggunakan *software design expert 11 trial* dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD), sehingga dapat diperoleh hasil formula yang optimum tablet lepas lambat kaptopril.