

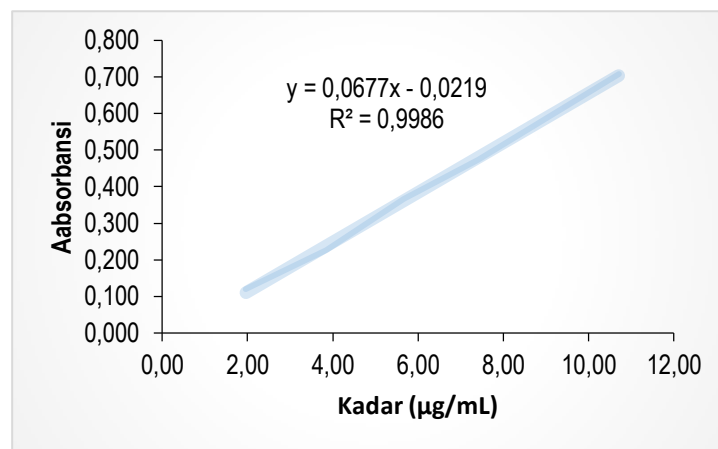
## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Kurva Kalibrasi dan Validasi

##### 1. Kurva kalibrasi

Dari hasil pengukuran dan perhitungan kurva kalibrasi, diperoleh data yang tertera pada lampiran 2. Berdasarkan data tersebut, diperoleh persamaan kurva kalibrasi antara meloksikam dan dapar fosfat pH 6,8 pada gambar 4.



**Gambar 4. Persamaan regresi linier media dapar fosfat pH 6,8**

Sesuai dengan hasil kurva kalibrasi antara meloksikam dan dapar fosfat pH 6,8 diperoleh suatu hubungan yang linier antara konsentrasi dan serapan dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,9986 dan persamaan garis  $Y = 0,0677x - 0,0219$ . Kriteria penerimaan korelasi ( $r$ ) adalah mendekati 1, sehingga dapat memenuhi persamaan hukum Lambert – Beer yaitu  $A = abc$  dimana nilai dari absorbansi ( $a$ ) berbanding lurus dengan konsentrasi ( $c$ ) (Day & Underwood 2002).

##### 2. Metode validasi

Menurut *United States pharma* (USP) validasi dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, reproduibel, dan tahan pada kisaran analit yang akan dianalisis. Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya. Presisi merupakan suatu ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil jika prosedur

diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen (Chan *et al* 2004). Hasil validasi metode dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 5. Validasi metode analisis kurva kalibrasi meloksikam – dapar fosfat pH 6,8**

Parameter	Persyaratan (%)	Hasil (%)
Akurasi	95-105	98,85
Presisi (RSD)	$\leq 2$	1,7

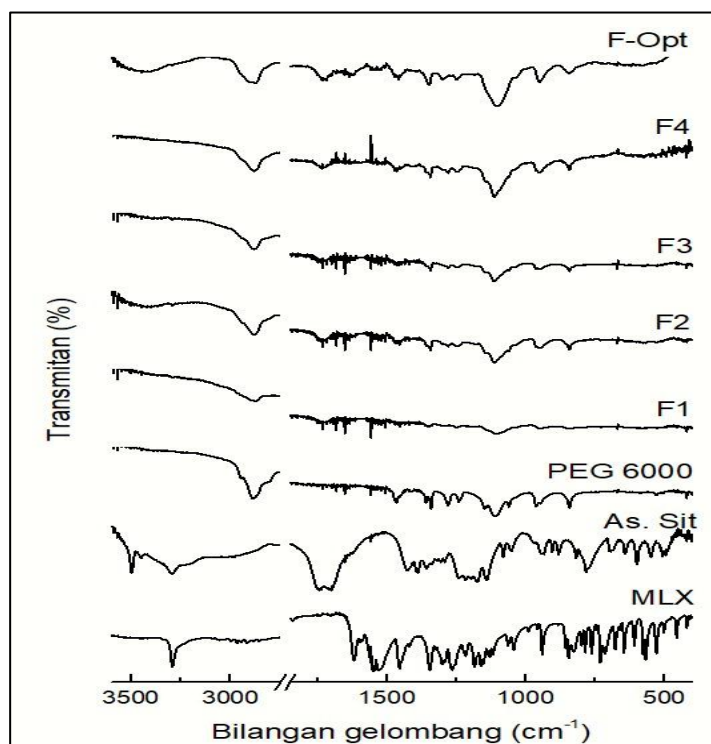
Metode validasi yang digunakan yaitu parameter akurasi dan presisi. Hasil data akurasi dan presisi tersebut memenuhi persyaratan karena nilai yang dihasilkan dibawah dari persyaratan yang ditetapkan dalam literatur (Ahuja 2005). Sesuai dengan hasil validasi metode analisis yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan dalam penelitian ini sesuai.

### **B. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum**

Penentuan panjang gelombang perlu dilakukan terlebih dahulu sebelum melakukan penetapan kadar dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis. Hasil dari penentuan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada lampiran 3. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam yaitu 362 nm dengan serapan yang dihasilkan sebesar 0,5499. Berdasarkan literatur yang telah ada meloksikam memiliki panjang gelombang maksimum sebesar 362 nm (Kulkarni *et al.* 2009).

### **C. Pemeriksaan Dispersi Padat dengan FTIR**

Hasil dari spektrum serapan FTIR antara meloksikam, asam sitrat, PEG 6000, dispersi padat formula 1 sampai formula 4, dan dispersi padat formula optimum dengan metode peleburan ditampilkan pada gambar 5. Karakterisasi spektrum IR menunjukkan bahwa spektrum IR dari dispersi padat formula 1 sampai formula 4 dan dispersi padat formula optimum memiliki serapan yang berbeda dengan spektrum serapan meloksikam, asam sitrat, dan PEG 6000 murni. Hasil dari spektrum IR dispersi padat dapat dilihat pada gambar 5 dan tabel 6.



Gambar 5. Spektra FTIR meloksikam, Asam sitrat, PEG 6000, F1 – F4 dispersi padat, dan formula optimum

Tabel 6. Pemeriksaan gugus fungsi FTIR

Gugus fungsi	Meloksikam (cm <sup>-1</sup> )	PEG 6000 (cm <sup>-1</sup> )	Asam sitrat (cm <sup>-1</sup> )	Dispersi meloksikam (cm <sup>-1</sup> )
O-H	2744-3600		2528-3446	3192-3423
O-H bebas			3495,01	
N-H amin	1622,13 3292,49			
C=O	1529,55 1548,84			
S=O	1346,31			1350,17
C=C aromatis	1456,2			
COOH			1701,22	
C-H stretching		2883,58		2873,94 2875,86 2899,01
C-O stretching	1163,08 1186,22 1265,30	1109,07	1141,86 1176,58 1217,08 1240,23	1103,28 1105,21 1112,93 1114,86 1114,86

Berdasarkan hasil *scanning* IR yang dilakukan menunjukkan adanya perbedaan serapan antara serapan meloksikam murni dengan serapan meloksikam setelah dilakukan proses dispersi dengan PEG 6000. Pada dispersi padat formula 1 sampai formula 4 dan dispersi padat formula optimum gugus khas dari meloksikam berupa N-H amin, C=C aromatis, dan C=O tidak terlihat, tetapi gugus S=O masih terlihat dan terjadi peregangan (*stretching*) dari bilangan gelombang  $1346,31\text{ cm}^{-1}$  menjadi  $1350,17\text{ cm}^{-1}$ . Puncak khas dari meloksikam yang hilang atau tidak terbaca pada spektra dispersi padat disebabkan karena konsentrasi meloksikam yang kecil sehingga dapat terdispersi dan tertutup dengan PEG 6000 yang memiliki konsentrasi besar.

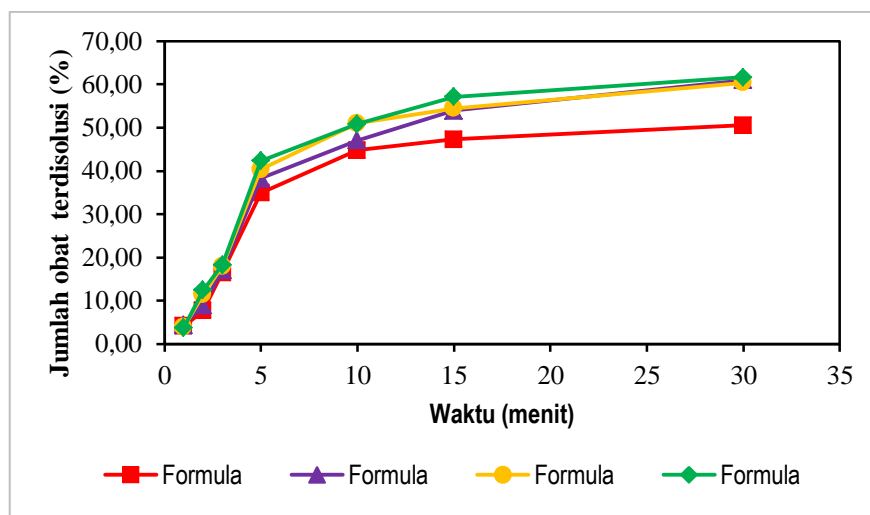
Gugus khas dari PEG 6000 yang terlihat pada dispersi padat yaitu C-O *stretching* dan C-H *stretching*, tetapi dengan puncak yang berbeda. Gugus C-O *stretching* terjadi pergeseran bilangan gelombang dari  $1109,07\text{ cm}^{-1}$  menjadi  $1103,28\text{ cm}^{-1}$ ,  $1105,21\text{ cm}^{-1}$ ,  $1112,93\text{ cm}^{-1}$ , dan  $1114,86\text{ cm}^{-1}$ . C-H *stretching* juga terjadi pergeseran bilangan gelombang dari  $2883,58\text{ cm}^{-1}$  menjadi  $2873,94\text{ cm}^{-1}$ ,  $2875,86\text{ cm}^{-1}$ , dan  $2899,01\text{ cm}^{-1}$ . Pergeseran bilangan gelombang antara puncak PEG 6000 murni dengan puncak dispersi padat menandakan adanya interaksi dan terjadinya ikatan hidrogen atau ikatan *van der waals*. Pergeseran bilangan gelombang diduga terjadi karena adanya ikatan hidrogen antara dua komponen. Pada dispersi padat formula 1 sampai formula 4 dan dispersi padat formula optimum tidak terdapat puncak O-H bebas walaupun pada beberapa formula memiliki konsentrasi asam sitrat yang tinggi, hal ini karena pada dispersi padat tidak terdapat air sehingga puncak O-H bebas tidak terlihat. Pada dispersi formula optimum terdapat gugus OH yang melebar yaitu pada puncak peak sekitar  $3192\text{--}3423\text{ cm}^{-1}$ .

#### **D. Pemeriksaan Mutu Fisik Granul**

Hasil dispersi padat kemudian dilakukan beberapa pengujian mutu fisik granul. Uji mutu fisik granul yang dilakukan antara lain ; uji disolusi Q<sub>3</sub>, DE<sub>15</sub>, peningkatan kelarutan, uji peningkatan kelembaban, dan uji stabilitas granul. Hasil uji disolusi disajikan pada tabel 7 dan gambar 6.

Tabel 7. Uji disolusi dispersi padat

Waktu (menit)	Jumlah obat terdisolusi (%)				Meloksikam murni
	1	2	3	4	
1	4,15±0,29	4,35±0,31	3,89±0,09	3,79±0,02	3,23±0,08
2	7,71±0,36	8,99±0,09	11,38±0,06	12,41±0,02	4,25±0,62
3	16,51±0,53	17,09±0,45	17,97±0,39	18,26±0,05	4,62±0,40
5	34,92±0,95	38,24±0,26	40,35±0,17	42,31±0,85	15,12±2,65
10	44,81±3,11	47,06±0,49	50,99±2,41	50,86±0,22	19,52±1,00
15	47,28±1,98	53,95±0,69	54,45±3,54	57,14±1,13	38,41±1,85
30	50,56±1,12	61,00±1,14	60,42±2,63	61,64±0,50	46,10±1,42
DE 15	39,89±1,69	44,84±0,48	46,24±1,95	47,59±0,38	27,25±1,05
Peningkatan kelarutan	130±4,26	150±1,73	152±5,57	156±1,00	



Gambar 6. Grafik uji disolusi dispersi padat

## 1. Uji disolusi

Pelepasan obat merupakan parameter kualitas dari suatu sediaan padat untuk mengetahui tercapainya suatu efek terapi pada waktu tertentu. Uji disolusi tablet dilakukan untuk mengetahui persentase pelepasan obat terhadap medium tertentu. Pada penelitian ini, uji disolusi berfungsi untuk mengetahui seberapa banyak dan seberapa cepat obat dapat terlarut dengan medium dapar fosfat pH 6,8.

Hasil uji disolusi granul *effervescent* meloksikam yang terdispersi dengan PEG 6000 berdasarkan gambar 6 menunjukkan bahwa keempat formula memiliki pola pelepasan obat yang berbeda. Analisa pelepasan obat meloksikam yang

terdispersi dengan PEG 6000 dilakukan dengan menentukan nilai jumlah obat terlepas (Q) dan *dissolution efficiency* (DE). Proses interpretasi data dilakukan dengan mengamati profil disolusi dari masing–masing formula, yaitu dengan menghubungkan waktu dengan jumlah obat yang terdisolusi. Hubungan antara jumlah obat terdisolusi (%) terhadap waktu (menit) menghasilkan kurva yang berbanding lurus yang menunjukkan terjadinya peningkatan jumlah obat terdisolusi seiring dengan bertambahnya waktu. Pelepasan obat secara perlahan dan terkontrol ditunjukkan oleh peningkatan persen kelarutan meloksikam yang terjadi secara bertahap.

**1.1. Q<sub>3</sub>.** Q<sub>3</sub> merupakan jumlah kumulatif dari obat yang terlepas selama menit ke-3. Dari hasil uji disolusi pada gambar 6 menunjukkan bahwa profil pelepasan obat paling baik yaitu pada formula 4 dengan perbandingan asam sitrat dan PEG 6000 (1:6) yang memberikan nilai Q<sub>3</sub> sebesar 18,26%. Nilai tersebut dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi PEG 6000 dibandingkan dengan formula lain, karena PEG 6000 yang mendispersi zat aktif meloksikam dapat meningkatkan kelarutan dari meloksikam.

Hasil uji ANOVA model persamaan obat yang terlepas pada menit ke-3 (Q<sub>3</sub>) dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan faktor tunggal asam sitrat, PEG 6000, dan kombinasi keduanya menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap Q<sub>3</sub>. Nilai koefisien determinasi dari persamaan Q<sub>3</sub> sebesar 0,8201 (Adj R-squared 0,7527, Pred R-squared 0,5953, dan Adeq Precisor 7,584) menunjukkan model telah memenuhi parameter *goodness of fit*. Nilai koefisien determinasi menunjukkan bahwa faktor-faktor optimasi dapat mempengaruhi besarnya respon Q<sub>3</sub> sebesar 82,01%. Hasil pemeriksaan Q<sub>3</sub> menggunakan *factorial design* diperoleh persamaan 7.

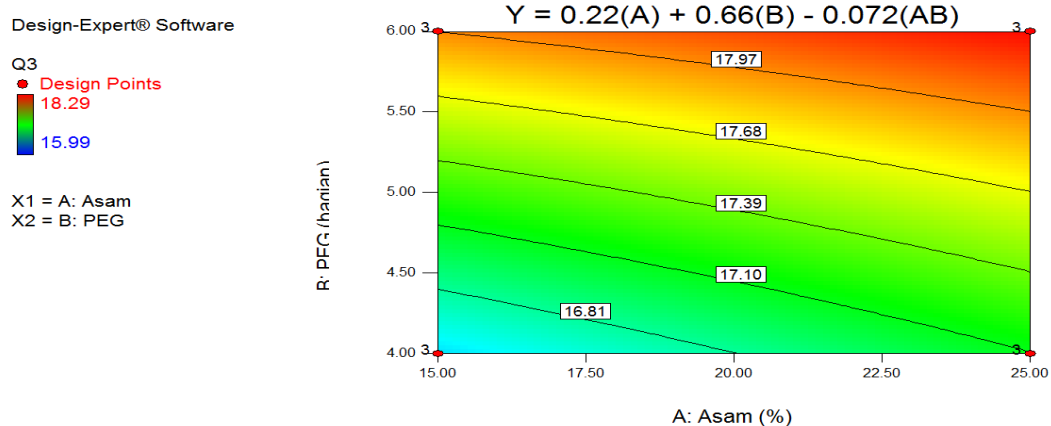
$$Y = 17,46 + 0,22A + 0,66B - 0,072AB \dots\dots\dots(7)$$

**Keterangan : Y = Q<sub>3</sub> (%)**

**A = asam sitrat (aras / level)**

**B = PEG 6000 (aras / level)**

Persamaan 7 menunjukkan pengaruh dari masing-masing faktor maupun interaksi antara kedua faktor terhadap parameter disolusi  $Q_3$ . Pada persamaan tersebut menunjukkan bahwa kombinasi antara asam sitrat dan PEG 6000 dapat menurunkan  $Q_3$  sebesar (-0,072), hal ini berbanding terbalik dengan pengaruh penggunaan asam sitrat secara tunggal yang dapat menaikkan nilai  $Q_3$  sebesar (+0,22) dan penggunaan PEG 6000 secara tunggal yang juga dapat meningkatkan nilai  $Q_3$  sebesar (+0,66).



**Gambar 7. Contour plot  $Q_3$**

*Contour plot* dari parameter disolusi  $Q_3$  dispersi padat ditunjukkan pada gambar 7. *Contour plot*  $Q_3$  menunjukkan bahwa kombinasi asam sitrat dan PEG 6000 berpengaruh terhadap penurunan  $Q_3$  sebesar 7,56%. Penggunaan asam sitrat dan PEG 6000 secara tunggal dapat berpengaruh terhadap peningkatan  $Q_3$  sebesar 23,10% dan 69,32% Hasil *contour plot*  $Q_3$  pada daerah berwarna merah menunjukkan  $Q_3$  tertinggi dengan konsentrasi asam sitrat aras tinggi dan PEG 6000 aras tinggi, sedangkan pada daerah berwarna biru muda menunjukkan  $Q_3$  terendah dengan konsentrasi asam sitrat aras rendah dan PEG 6000 aras rendah. Peningkatan  $Q_3$  lebih dominan dipengaruhi oleh penggunaan PEG 6000 secara tunggal dibandingkan dengan penggunaan asam sitrat secara tunggal, karena sifat dari PEG 6000 sebagai media pembawa yang mudah larut dalam air sehingga dapat meningkatkan disolusi obat pada menit ke 3 ( $Q_3$ ).

**1.2. DE<sub>15</sub>.** *Dissolution efficiency* (DE) merupakan perbandingan antara luas area dibawah kurva AUC dengan luas total secara keseluruhan dari persentase jumlah obat yang terdisolusi (Fudholi 2013). Dari hasil uji disolusi pada gambar 6 menunjukkan bahwa profil pelepasan obat paling baik yaitu pada formula 4 dengan perbandingan asam sitrat dan PEG 6000 (1:6) yang memberikan nilai DE<sub>15</sub> 47,59%. Nilai tersebut dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi PEG 6000 dibandingkan dengan formula lain, karena PEG 6000 yang mendispersi zat aktif meloksikam dapat meningkatkan kelarutan dari meloksikam.

Hasil uji ANOVA model persamaan jumlah obat yang terlepas selama 15 menit (DE<sub>15</sub>) dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan faktor tunggal asam sitrat, PEG 6000, dan kombinasi keduanya menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap DE<sub>15</sub>. Nilai koefisien determinasi dari persamaan DE<sub>15</sub> sebesar 0,8784 (Adj R-squared 0,8329, Pred R-squared 0,7265, dan Adeq Precisor 10,061) menunjukkan model telah memenuhi parameter *goodness of fit*. Nilai koefisien determinasi menunjukkan bahwa faktor-faktor optimasi dapat mempengaruhi besarnya respon DE<sub>15</sub> sebesar 87,84%. Hasil pemeriksaan DE<sub>15</sub> menggunakan *factorial design* diperoleh persamaan 8.

$$Y = 44,64 + 1,57A + 2,27B - 0,90AB \dots\dots\dots(8)$$

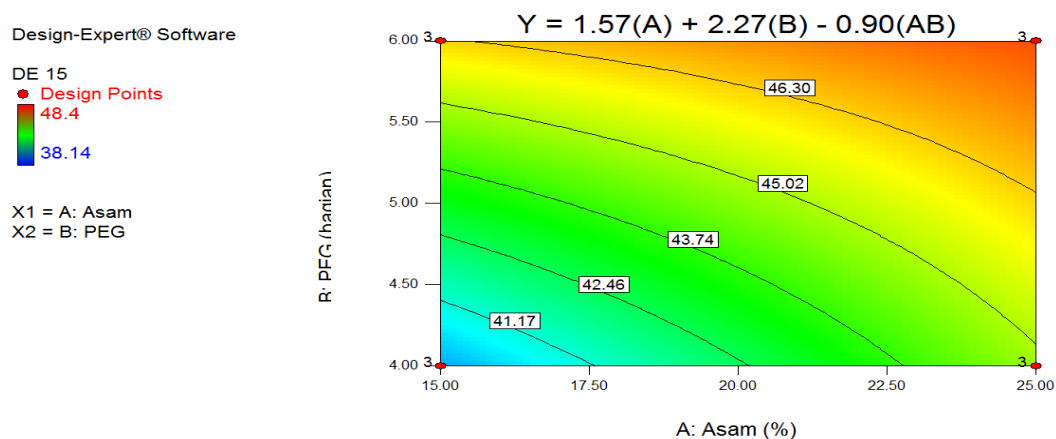
**Keterangan : Y = DE<sub>15</sub> (%)**

**A = asam sitrat (aras / level)**

**B = PEG 6000 (aras / level)**

Persamaan 8 menunjukkan pengaruh dari masing-masing faktor maupun interaksi antara kedua faktor terhadap parameter disolusi DE<sub>15</sub>. Pada persamaan tersebut menunjukkan bahwa kombinasi antara asam sitrat dan PEG 6000 dapat menurunkan DE<sub>15</sub> sebesar (-0,90). Hal ini berbanding terbalik dengan pengaruh penggunaan bahan secara tunggal yaitu dengan asam sitrat dan PEG 6000 masing-masing dapat meningkatkan DE<sub>15</sub> sebesar (+1,57) dan (+2,27).





**Gambar 8. Contour plot DE<sub>15</sub>**

*Contour plot* dari parameter disolusi DE<sub>15</sub> dispersi padat ditunjukkan pada gambar 8. *Contour plot* DE<sub>15</sub> menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi antara asam sitrat dan PEG 6000 berpengaruh terhadap penurunan disolusi DE<sub>15</sub> sebesar 18,98%. Penggunaan asam sitrat dan PEG 6000 secara tunggal dapat berpengaruh terhadap peningkatan DE<sub>15</sub> sebesar 33,12% dan 47,89%. Hasil *contour plot* DE<sub>15</sub> pada daerah berwarna merah menunjukkan DE<sub>15</sub> tertinggi dengan konsentrasi asam sitrat aras tinggi dan PEG 6000 aras tinggi, sedangkan pada daerah berwarna biru muda menunjukkan DE<sub>15</sub> terendah dengan konsentrasi asam sitrat aras rendah dan PEG 6000 aras rendah. Peningkatan DE<sub>15</sub> lebih dominan dipengaruhi oleh PEG 6000 tunggal dibandingkan asam sitrat tunggal, karena sifat dari PEG 6000 sebagai media pembawa yang mudah larut dalam air sehingga dapat meningkatkan disolusi efisiensi obat selama waktu 15 menit (DE<sub>15</sub>).

**1.3. Peningkatan kelarutan.** Parameter peningkatan kelarutan berfungsi untuk mengetahui peningkatan kelarutan obat yang terdispersi PEG 6000 dibandingkan kelarutan obat meloksikam murni. Dari hasil uji disolusi pada gambar 6 menunjukkan bahwa profil pelepasan obat paling baik yaitu pada formula 4 dengan perbandingan asam sitrat dan PEG 6000 (1:6) yang memberikan nilai peningkatan kelarutan sebesar 156% atau 1,56 kali dari kelarutan obat meloksikam murni. Nilai tersebut dipengaruhi oleh besarnya konsentrasi PEG 6000 dibandingkan dengan formula lain, karena PEG 6000 yang mendispersi zat aktif meloksikam dapat meningkatkan kelarutan dari meloksikam.

Hasil uji ANOVA model persamaan peningkatan kelarutan dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan faktor tunggal asam sitrat, PEG 6000, dan kombinasi keduanya menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap peningkatan kelarutan. Nilai koefisien determinasi dari persamaan peningkatan kelarutan sebesar 0,9225 (Adj R-squared 0,8935, Pred R-squared 0,8257, dan Adeq Precisor 12,610) menunjukkan model telah memenuhi parameter *goodness of fit*. Nilai koefisien determinasi menunjukkan bahwa faktor-faktor optimasi dapat mempengaruhi besarnya respon peningkatan kelarutan sebesar 92,25%. Hasil dari pemeriksaan peningkatan kelarutan menggunakan *factorial design* diperoleh persamaan 9.

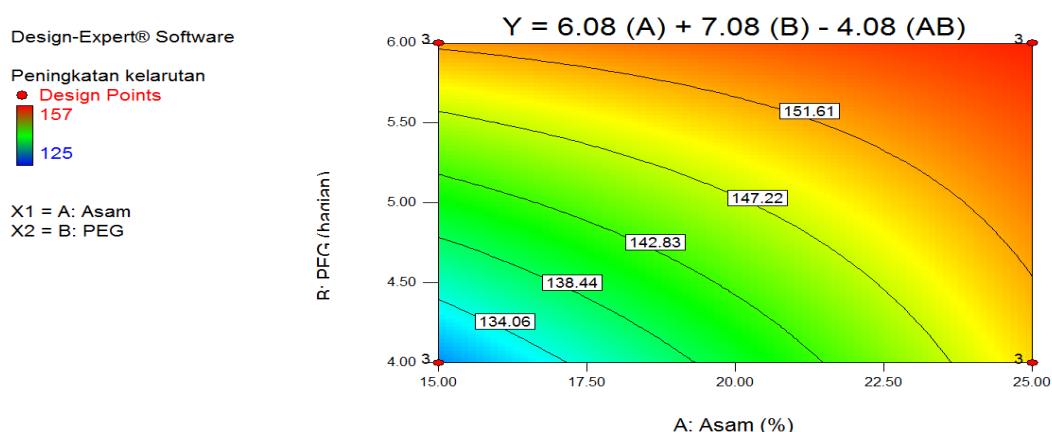
$$Y = 146,92 + 6,08A + 7,08B - 4,08B \dots\dots\dots(9)$$

**Keterangan : Y = peningkatan kelarutan**

**A = asam sitrat (asam / level)**

**B = PEG 6000 (aras / level)**

Persamaan 9 menunjukkan pengaruh dari masing-masing faktor maupun interaksi antara kedua faktor terhadap parameter peningkatan kelarutan. Pada persamaan tersebut menunjukkan kombinasi antara asam sitrat dan PEG 6000 dapat menurunkan nilai peningkatan kelarutan sebesar (-4,08). Hal ini berbanding terbalik dengan pengaruh penggunaan asam sitrat dan PEG 6000 secara tunggal yang dapat meningkatkan nilai peningkatan kelarutan sebesar (+6,08) dan (+7,08).



**Gambar 9. Contour plot peningkatan kelarutan**

*Contour plot* dari parameter peningkatan kelarutan dispersi padat ditunjukkan pada gambar 9. *Contour plot* peningkatan kelarutan menunjukkan

bahwa penggunaan kombinasi antara asam sitrat dan PEG 6000 berpengaruh terhadap penurunan kelarutan sebesar 23,66%. Penggunaan asam sitrat dan PEG 6000 secara tunggal dapat berpengaruh terhadap peningkatan kelarutan sebesar 35,26% dan 41,06%. Hasil *contour plot* peningkatan kelarutan pada daerah berwarna merah menunjukkan terjadi peningkatan kelarutan tertinggi dengan konsentrasi asam sitrat aras tinggi dan PEG 6000 aras tinggi, sedangkan pada daerah berwarna biru menunjukkan terjadi peningkatan kelarutan terendah dengan konsentrasi asam sitrat aras rendah dan PEG 6000 aras rendah. Penggunaan asam sitrat dan PEG 6000 secara tunggal dapat meningkatkan kelarutan, tetapi lebih dominan pada PEG 6000 tunggal karena bersifat mudah larut dalam air sehingga dapat membantu menaikkan kelarutan dari obat meloksikam yang memiliki sifat sukar larut dalam air.

## 2. Uji peningkatan kelembaban

Hasil dari uji peningkatan kelembaban dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Uji peningkatan kelembaban								
Uji peningkatan kelembaban (%)								
Uji	F1		F2		F3		F4	
	Hari	Hari	Hari	Hari	Hari	Hari	Hari	Hari
	1	2	1	2	1	2	1	2
Kelembaban	1,5	2,0	1,8	2,8	1,8	3,4	1,8	1,9
Peningkatan kelembaban	33,3		54,6		88,9		9,5	

Kandungan lembab pada granul dapat berpengaruh terhadap sifat fisika kimia tablet *effervescent*. Kandungan lembab juga dapat mempengaruhi aliran dan kompresi serbuk, kekerasan granul, dan stabilitas obat. Menurut Fausett *et al.* (2000) syarat kandungan lembab dari tablet *effervescent* antara 0,4% - 0,7%. Hasil nilai kelembaban dari keempat formula tidak memenuhi persyaratan, hal ini disebabkan oleh kondisi ruangan yang kurang memadai dari segi suhu ruang dan tidak dapat mengontrol RH ruangan sehingga asam sitrat dan PEG 6000 yang bersifat higroskopis akan terpengaruh oleh uap air yang berada pada lingkungan penyimpanan granul dan dapat mempengaruhi kadar air dari granul *effervescent*. Suhu ruang yang digunakan untuk menyimpan granul *effervescent* ini berkisar 25°C dan RH ruangan berkisar 70%.

Hasil uji ANOVA model persamaan peningkatan kelembaban dengan 2 faktor menunjukkan model yang signifikan ( $p < 0,05$ ), dengan faktor tunggal asam

sitrat, PEG 6000, dan kombinasi keduanya menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap peningkatan kelembaban. Nilai koefisien determinasi dari persamaan peningkatan kelembaban sebesar 0,9972 (Adj R-squared 0,9961, Pred R-squared 0,9936, dan Adeq Precisor 72,157) menunjukkan model telah memenuhi parameter *goodness of fit*. Nilai koefisien determinasi menunjukkan bahwa faktor-faktor optimasi dapat mempengaruhi besarnya respon peningkatan kelembaban sebesar 99,72%. Hasil pemeriksaan peningkatan kelembaban menggunakan *factorial design* diperoleh persamaan 10.

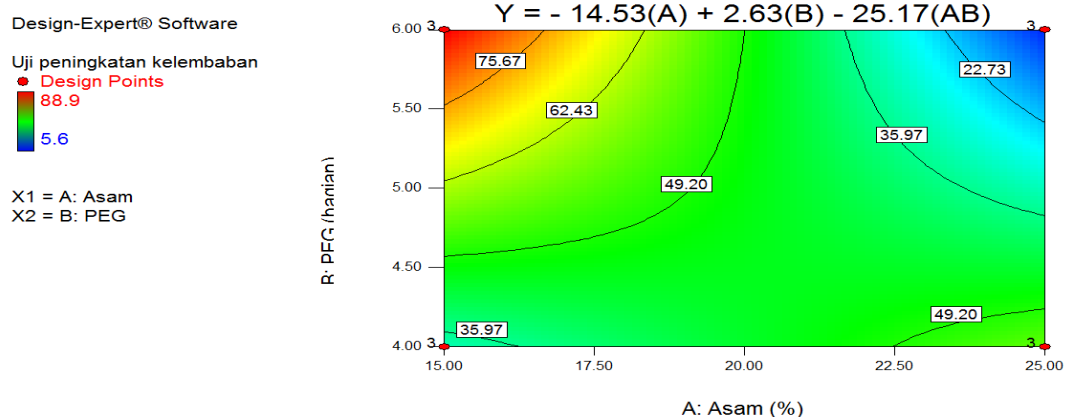
$$Y = 46,58 - 14,53A + 2,63B - 25,17AB \dots\dots\dots(10)$$

**Keterangan : Y = peningkatan kelembaban (%)**

**A = asam sitrat (aras / level)**

**B = PEG 6000 (aras / level)**

Persamaan 10 menunjukkan pengaruh dari masing-masing faktor maupun interaksi antara kedua faktor terhadap peningkatan kelembaban formula optimum. Pada persamaan tersebut menunjukkan bahwa kombinasi dispersi asam sitrat dan PEG 6000 dapat menurunkan peningkatan kelembaban sebesar (-25,17). Hal ini berbanding lurus dengan pengaruh dari penggunaan asam sitrat secara tunggal yang dapat menurunkan peningkatan kelembaban (-14,53) dan berbanding terbalik dengan penggunaan PEG 6000 secara tunggal yang dapat meningkatkan peningkatan kelembaban sebesar (+2,63).



**Gambar 10. Contour plot uji peningkatan kelembaban**

*Contour plot* dari peningkatan kelembaban dispersi padat formula optimum ditunjukkan pada gambar 10. *Contour plot* peningkatan kelembaban

menunjukkan bahwa kombinasi antara asam sitrat dan PEG 6000 akan berpengaruh dominan terhadap penurunan peningkatan kelembaban sebesar 59,46%. Penggunaan asam sitrat secara tunggal dapat menurunkan peningkatan kelembaban sebesar 34,32% dan PEG 6000 tunggal dapat meningkatkan peningkatan kelembaban sebesar 6,21%. Hasil *contour plot* peningkatan kelembaban pada daerah berwarna merah menunjukkan terjadi peningkatan kelembaban tertinggi dengan konsentrasi asam sitrat aras rendah dan PEG 6000 aras rendah, sedangkan pada daerah berwarna biru menunjukkan terjadi peningkatan kelembaban terendah dengan konsentrasi asam sitrat aras tinggi dan PEG 6000 aras tinggi. Semakin rendah peningkatan kelembaban akan berpengaruh baik terhadap kualitas granul.

### 3. Uji stabilitas granul

Profil persen kenaikan bobot pada penyimpanan suhu ruang dan suhu AC F1 sampai dengan F4 dapat dilihat pada tabel 9 dan 10.

**Tabel 9. Profil persen kenaikan bobot suhu ruang**

Suhu Ruang								
Jam	Kenaikan bobot asam tunggal (%)				Kenaikan bobot asam teoritis (%)			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,12	0,06	0,06	0,09	0,13	0,06	0,07	0,1
2	0,21	0,09	0,15	0,13	0,23	0,1	0,17	0,14
3	0,28	0,14	0,21	0,18	0,3	0,15	0,23	0,2
24	0,67	0,44	0,74	0,57	0,74	0,48	0,8	0,62
48	1,59	1,33	1,71	1,29	1,74	1,45	1,88	1,41

**Tabel 10. Profil persen kenaikan bobot suhu AC**

Suhu AC								
Jam	Kenaikan bobot asam tunggal (%)				Kenaikan bobot asam teoritis (%)			
	F1	F2	F3	F4	F1	F2	F3	F4
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,02	0,01	0,04	0,02	0,02	0,01	0,04	0,02
2	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03	0,06	0,04
3	0,05	0,04	0,07	0,05	0,06	0,05	0,08	0,05
24	0,21	0,18	0,17	0,15	0,23	0,2	0,19	0,17
48	0,3	0,32	0,25	0,21	0,33	0,35	0,27	0,23

Hasil uji stabilitas formula 1 sampai dengan formula 4 pada suhu ruang dan suhu AC selama 2 hari penyimpanan berturut-turut dari jam ke-0 sampai jam ke-48 dengan suhu ruang berkisar 24°C dan RH berkisar 70%, sedangkan pada suhu AC berkisar 23°C dan RH berkisar 40% masing-masing diperoleh hasil terjadi peningkatan persen kenaikan bobot asam teoritis dan persen kenaikan bobot asam tunggal yang naik secara signifikan. Persen kenaikan bobot bertambah sedikit demi sedikit dari jam ke-0 sampai dengan jam ke-48. Persen kenaikan bobot pada suhu ruang dan suhu AC formula 1 sampai dengan formula 4 lebih besar pada asam teoritis daripada asam tunggal.

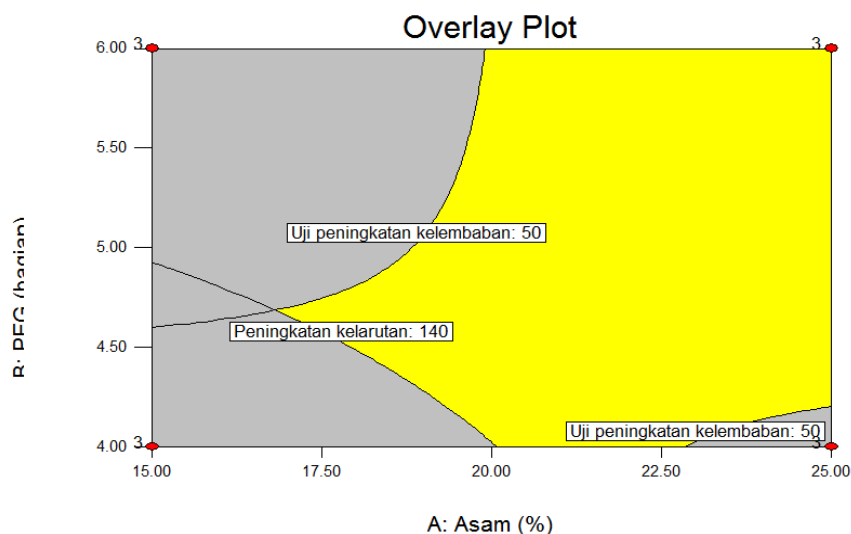
Dari keempat formula diperoleh hasil persen kenaikan bobot suhu ruang dan suhu AC yang paling rendah yaitu pada formula 4, karena pada formula 4 konsentrasi PEG 6000 lebih besar 6x lipat dibandingkan dengan konsentrasi asam sitrat sehingga asam sitrat akan tertutup atau terdispersi oleh PEG 6000 yang menyebabkan sifat higroskopis dari asam sitrat berkurang dan kenaikan bobot tidak bertambah drastis.

### E. Penentuan Formula Optimum

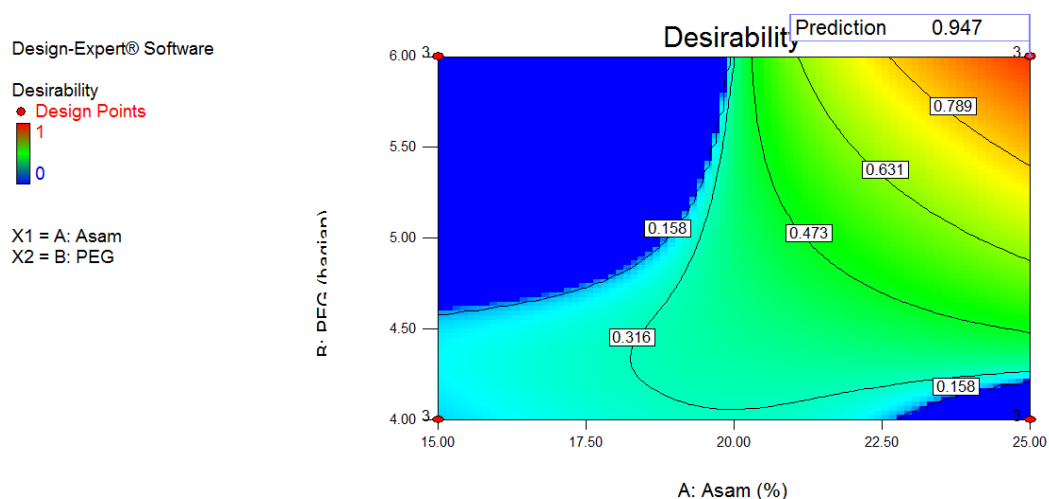
Penentuan formula optimum dilakukan dengan menggunakan metode *factorial design* pada *Software Design Expert versi 7.1.6 trial version*. Beberapa parameter yang sudah ditentukan kemudian diberi bobot dan *goal* yang bertujuan untuk mendapatkan suatu daerah optimum. Parameter bobot dan *goal* dapat dilihat pada tabel 11. Hasil penentuan daerah optimum dan nilai desirability dapat dilihat pada gambar 11 dan 12.

**Tabel 11. Proporsi bobot dan *goal* pada penentuan formula optimum**

Parameter	Bobot	Lower limit	Upper limit	Goal
Q <sub>3</sub>	+++	15,99	18,29	Maximize
DE <sub>15</sub>	+++	38,14	48,4	Maximize
Peningkatan kelarutan	+++	140	157	Maximize
Peningkatan kelembaban	+++	5,6	50	Minimize



Gambar 11. Overlay plot daerah optimum (kiri), daerah optimum (kanan)



Gambar 12. Desirability formula optimum

Hasil penentuan daerah optimum menurut *superimposed contour plot* dapat dilihat pada gambar 11. Berdasarkan dari hasil *superimposed contour plot* menunjukkan bahwa formula optimum yang diprediksi diperoleh dengan konsentrasi faktor komponen asam sitrat sebesar 25% dan faktor PEG 6000 sebesar 6x dari asam sitrat akan menghasilkan nilai  $Q_3$  sebesar 18,26%,  $DE_{15}$  sebesar 47,58%, peningkatan kelarutan sebesar 156% atau 1,56 kali, peningkatan kelembaban sebesar 9,5%, dan nilai desirability sebesar 0,947. Hasil penentuan

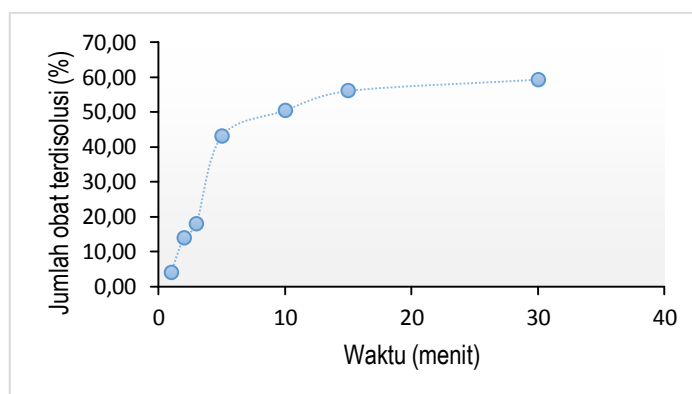
daerah optimum kemudian dibuat kedalam dispersi padat, kemudian dilakukan pengujian mutu fisik granul untuk penentuan proses verifikasi selanjutnya.

### F. Uji Mutu Fisik Granul Formula Optimum

Sesuai dengan konsentrasi formula optimum hasil program optimasi *factorial design*, kemudian dilakukan pembuatan formula optimum dan dilakukan pengujian mutu fisik granul dengan tujuan agar diperoleh data yang diharapkan sesuai dengan data yang ada pada program optimasi *factorial design*. Berikut hasil dari pengujian mutu fisik granul formula optimum tertera pada tabel 12.

**Tabel 12. Uji disolusi formula optimum**

Waktu	Jumlah obat terdisolusi (%)	
	Formula optimum	Meloksikam murni
1	3,97±0,95	3,23±0,08
2	13,91±0,18	4,25±0,62
3	17,97±0,41	4,62±0,40
5	43,04±0,16	15,12±2,65
10	50,43±0,25	19,52±1,00
15	56,03±0,48	38,41±1,85
30	59,29±0,50	46,10±1,42
DE15	46,89±0,30	27,25±1,05
Peningkatan kelarutan	152±1,10	



**Gambar 13. Grafik uji disolusi formula optimum**

#### 1. Uji disolusi

Hasil formula optimum yaitu pada formula 4, karena pada formula ini dipengaruhi oleh konsentrasi dari PEG 6000 sebesar 6x dari konsentrasi



komponen asam sitrat 25%. Semakin banyak kandungan PEG 6000 dalam formula maka akan semakin tinggi persen obat terdisolusi dan peningkatan kelarutannya, karena PEG 6000 berfungsi sebagai medium pendispersi yang suka terhadap air sehingga semakin besar konsentrasinya akan semakin meningkatkan kinerja pelepasan obat dalam medium pendispersi yaitu dapar fosfat pH 6,8.

Hasil uji disolusi granul *effervescent* meloksikam yang terdispersi dengan PEG 6000 berdasarkan gambar 13 menunjukkan hasil bahwa pada formula optimum memiliki pola pelepasan obat yang naik secara signifikan. Nilai uji disolusi pada  $Q_3$  sebesar 17,97%, nilai  $DE_{15}$  sebesar 46,89%, dan peningkatan kelarutan sebesar 152% atau 1,52 kali dari kelarutan meloksikam murni.

## 2. Uji peningkatan kelembaban

Hasil uji peningkatan kelembaban dari formula optimum dapat dilihat pada tabel 13.

Tabel 13. Uji peningkatan kelembaban formula optimum		
Uji peningkatan kelembaban (%)		
Uji	Hari 1	Hari 2
Kelembaban	1,8	2,0
Peningkatan kelembaban	9,3	

Menurut Fausett *et al.* (2000) syarat kandungan lembab dari tablet *effervescent* yaitu antara 0,4%-0,7%. Nilai peningkatan kelembaban selama penyimpanan 2 hari sebesar 9,3%. Hasil nilai kelembaban dari formula optimum tidak memenuhi persyaratan, hal ini disebabkan oleh keterbatasan kondisi ruangan yaitu dari segi suhu dan RH ruangan yang tidak bisa dikontrol sehingga asam sitrat dan PEG 6000 yang bersifat higroskopis akan terpengaruh oleh uap air yang berada pada lingkungan penyimpanan granul dan dapat mempengaruhi kadar air dari granul *effervescent*. Suhu ruang yang digunakan untuk menyimpan granul *effervescent* formula optimum ini berkisar 24°C dan RH ruangan berkisar 70%, sedangkan sesuai dengan persyaratan suhu ruang harus berkisar 25°C dan RH ruang kurang dari 25%.

### G. Verifikasi Formula Optimum

Verifikasi formula optimum dilakukan dengan menggunakan metode analisis statistik. Hasil pemeriksaan mutu fisik granul yang dibuat berdasarkan formula optimum tersebut dapat dilihat pada tabel 14.

**Tabel 14. Verifikasi formula optimum**

Parameter	Prediksi (%)	Hasil percobaan (%)
Q <sub>3</sub>	18,26	17,97*
DE <sub>15</sub>	47,58	46,89*
Peningkatan kelarutan	156	152*
Peningkatan kelembaban	9,5	9,3*

**Keterangan :** (\*) tidak ada perbedaan ( $p > 0,05$ ), (\*\*) ada perbedaan ( $p < 0,05$ )

Analisa statistik dilakukan menggunakan SPSS *versi 21* dengan uji *one-sample t-test* menunjukkan hasil bahwa parameter Q<sub>3</sub>, DE<sub>15</sub>, peningkatan kelarutan, dan peningkatan kelembaban dari hasil uji prediksi program optimasi *design expert* tidak berbeda secara bermakna dengan hasil uji dari formula optimum yang dilakukan. Hasil analisa dengan SPSS menunjukkan hasil bahwa formula optimum telah terverifikasi dengan nilai signifikansi sebesar  $p > 0,05$ .

### H. Uji Mutu Fisik Tablet Formula Optimum

#### 1. Keseragaman bobot

Hasil pemeriksaan keseragaman bobot tablet pada formula optimum tablet *effervescent* meloksikam dapat dilihat pada tabel 15 dan 16.

**Tabel 15. Uji keseragaman bobot tablet**

Replikasi	Bobot tablet (mg)
1	496
2	495
3	495
4	490
5	489
6	489
7	489
8	489
9	484
10	480
Rata-rata	489,6
SD	4,993328883
RSD	1,019879265

**Tabel 16. Persyaratan keseragaman bobot (FI V)**

Persyaratan	9% x 489,6 mg	44,064 mg
Batas atas	489,6 mg + 44,064 mg	533,66 mg
Batas bawah	489,6 mg - 44,064 mg	445,54 mg

Berdasarkan Depkes RI (2014) tablet dengan bobot 300 mg – 1.500 mg memiliki persyaratan di mana tidak boleh ada lebih dari 2 tablet yang bobotnya menyimpang dari persyaratan 9% dan tidak boleh ada satupun tablet yang menyimpang dua kali lipat dari 9%. Berdasarkan data pada tabel 14 dan 15 dapat disimpulkan bahwa pada 10 tablet memenuhi persyaratan karena bobot semua tablet tidak menyimpang dari persyaratan yang telah ditentukan dalam Farmakope Indonesia Edisi V. Tidak ada satupun tablet yang bobotnya melebihi nilai batas atas dan tidak ada satupun tablet yang bobotnya kurang dari nilai batas bawah.

## 2. Keseragaman kandungan

Hasil pengujian keseragaman kandungan dari formula optimum tablet *effervescent* meloksikam dapat dilihat pada tabel 17.

**Tabel 17. Uji keseragaman kandungan  
Keseragaman kandungan**

Rata-rata	104,17
SD	1,06
RSD	1,02
Nilai penerimaan	5,22

Menurut Depkes RI (2014) mensyaratkan keseragaman kandungan pada sediaan tablet dikatakan terpenuhi apabila nilai penerimaan (NP) dari 10 tablet yang diuji lebih kecil atau sama dengan 15. Keseragaman kandungan dalam sediaan ini berfungsi untuk menjamin bahwa kandungan zat aktif dalam tiap tablet relatif seragam (memiliki variasi yang kecil). Sesuai data pengujian keseragaman kandungan yang terdapat pada tabel 17 menunjukkan bahwa nilai penerimaan dari ke-10 tablet yang merupakan formula optimum sebesar 5,22 dikatakan memenuhi persyaratan keseragaman kandungan yaitu lebih kecil dari 15 yang merupakan nilai ketetapan dalam literatur.

## 3. Waktu larut

Hasil pengujian waktu larut dari formula optimum tablet *effervescent* meloksikam dapat dilihat pada tabel 18.

Tabel 18. Uji waktu larut

Waktu larut (menit)	
Replikasi	Waktu
1	4,5
2	5,05
3	4,5
Rata-rata	4,55

Berdasarkan hasil dari pengujian waktu larut formula optimum tablet *effervescent* meloksikam diperoleh hasil bahwa dari ketiga replikasi tablet dapat terlarut dalam waktu ; 4,50 menit, 5,05 menit, dan 4,50 menit. Rata-rata dari ketiga replikasi tersebut yaitu 4,55 atau dapat dikatakan tablet dapat melarut dalam air dalam waktu kurang lebih 4,55 menit atau kurang dari 5 menit. Sesuai persyaratan Depkes RI (2014) dinyatakan bahwa waktu melarut sempurna untuk dua tablet *effervescent* asetosal adalah 5 menit dalam 180 ml air pada suhu  $17,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ . Konsentrasi natrium bikarbonat yang semakin besar akan menghasilkan gas  $\text{CO}_2$  lebih banyak. Menurut Siregar & Wikarsa (2010) natrium bikarbonat dalam sistem *effervescent* merupakan sumber utama karbondioksida dengan hasil kurang lebih 52%, dimana  $\text{CO}_2$  yang dihasilkan akan berperan dalam proses pemecahan dan pelarutan granul *effervescent*. Sehingga akan mempercepat waktu larut dari sediaan tablet *effervescent* meloksikam formula optimum dan dapat memenuhi persyaratan yang ditetapkan.

#### 4. Uji Stabilitas tablet

Hasil pengujian stabilitas tablet dari formula optimum tablet *effervescent* meloksikam dapat dilihat pada tabel 19.

Tabel 19. Uji stabilitas tablet

Stabilitas tablet						
Waktu	Replikasi 1		Replikasi 2		Replikasi 3	
	Bobot tablet (mg)	Kenaikan bobot (%)	Bobot tablet (mg)	Kenaikan bobot (%)	Bobot tablet (mg)	Kenaikan bobot (%)
0	505	0,00	489	0,00	484	0,00
1	505	0,00	489	0,00	484	0,00
2	506	0,20	490	0,20	485	0,21
3	506	0,20	490	0,20	485	0,21
4	507	0,40	491	0,41	486	0,41
24	508	0,59	492	0,61	487	0,62
48	510	0,99	493	0,82	488	0,83

Berdasarkan hasil uji stabilitas tablet *effervescent* meloksikam formula optimum pada suhu ruang selama 2 hari penyimpanan berturut-turut dari jam ke-0 sampai jam ke-48 dengan suhu berkisar 24°C dan RH berkisar 70%, diperoleh hasil bahwa kenaikan bobot dapat meningkat secara signifikan. Pada pengamatan jam ke-0 dan jam ke-1 belum terjadi kenaikan bobot, kenaikan bobot mulai terjadi pada jam ke-2 sampai jam ke-48 secara signifikan. Nilai stabilitas tablet lebih kecil atau lebih lebih bagus dibandingkan dengan nilai stabilitas granul *effervescent*, hal ini dikarenakan luas permukaan tablet lebih kecil daripada luas permukaan granul sehingga tablet dapat mengabsorpsi air lebih sedikit daripada granul *effervescent*.