

BAB III METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet Nifedipin. metode *liquisolid*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah obat Nifedipine dengan komponen tambahan propilen glikol sebagai pelarut *non-volatile* dan laktosa sebagai *carrier material* dengan variasi perbandingan formula.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Pada penelitian ini yaitu menggunakan semua variable, variabel pertama dapat diidentifikasi berbagai macam variabel yaitu variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel utama diklasifikasi menjadi 3 variabel anatar lain: variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel terkendali.

Variabel Bebas pada penelitian ini yaitu membandingkan formula yang paling efektif pada penambahan larutan propilen glikol dan laktosa dengan perbandingan formula satu (5% propilen glikol: 95% laktosa), formula dua (10% propilen glikol : 90% laktosa), formula tiga (15% propilen glikol : 85 laktosa).

Variabel tergantung pada penelitian ini yaitu sifat fisik pada tablet *liquisolid* yang terdiri dari kerapuhan, keseragaman kandungan, waktu hancur, kekerasan, dan disolusi. Sifat alir serbuk pada tablet *liquisolid* yaitu terdiri dari sudut diam, kecepatan alir.

Variabel terkendali pada penelitian ini yaitu nomor ayakan, lokasi pemesanan bahan yang akan digunakan, waktu pencampuran bahan, dan nifedipine.

3. Definisi Operasional Variabel Utama

3.1 Sifat fisik tablet adalah suatu parameter yang digunakan sebagai pengukur kualitas tablet yang akan di produksi. Adapun parameter tersebut yaitu berupa uji kerapuhan, uji waktu hancur, uji kekerasan, dan uji keseragaman kandungan pada tablet.

3.1.1 Kekerasan tablet yaitu suatu parameter untuk memperlihatkan interaksi antar komponen berupa keretakan pada tablet dan guncangan pada tablet.

3.1.2 Kerapuhan tablet yaitu suatu parameter untuk memperlihatkan kekuatan pada tablet yang mengalami benturan pada saat proses pembuatan tablet.

3.1.3 Waktu hancur tablet yaitu suatu parameter untuk memperlihatkan waktu yang digunakan tablet yang akan hancur sempurna.

3.1.4 Keseragaman kandungan yaitu suatu parameter untuk memperlihatkan kadar kesamaan tablet yang telah dibuat.

3.1.5 Disolusi yaitu suatu parameter untuk memperlihatkan kecepatan kelarutan tablet yang sempurna.

3.2 Sifat alir serbuk yaitu suatu parameter yang berguna sebagai pengukur kualitas serbuk pada tablet yang terdiri dari kecepatan alir, dan sudut diam.

3.2.1 Sudut diam yaitu sudut pada tumpukan serbuk yang telah dibuat antara serbuk yang telah ditimbun dan terletak pada garis horizontal.

Formula tablet optimum yaitu suatu formula yang sudah mencukupi standar signifikansi tablet yang ditetapkan dan mempunyai kandungan aktif sekitar 98%-120% kerapuhan pada tablet kurang dari 1%, waktu hancur pada tablet kurang dari 15 menit dan tablet terdisolusi sebesar 100% setelah waktu 30 menit.

C. Bahan dan Alat

1. Bahan

Bahan-bahan yang diperluka dalam penelitian ini adalah Nifedipine (PT. Kimia Farma, Jakarta Pusat), Laktosa (DFE Pharma), Aviciel PH-102 (Clorogreen di Bandung, Jawa Barat), Propilen glikol (PT.Karya Mitra), HDK Wacker N20 (CV. Kitachem Ekasedjati), Mg Stearat (H.P Chemicals industries), SSG (PT.konimex).

2. Alat

Hardness tester merk *Pharmatest*, *Volumenometer* merk *Erweka SVM 102*, *disintegran taster* merk *erweka made*, *attrition tester* merk *erweka made*, timbangan analitik merk *VIBRA 6200G-0.01G*, *MELTTER AE260*, mesin cetak tablet *single punch* merk *STH China*, Statif, Mortir dan Stamper merk *One Med*, *Dissolution taster RC-6*, *Spektrofotometer UV* merk *Denovix USA*, *Stopwatch* merk *Anytime XL010*, dan alat-alat gelas lainnya.

D. Metode Percobaan

1. Pembuatan Sediaan Tablet *Liquisolid*

Perbandingan komposisi pelarut propilen glikol dan laktosa sebagai bahan pembawa pada masing-masing formula yang berbeda. Formula yang digunakan dalam pembuatan tablet cair nifedipin ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Formula tablet liquisolid Nifedipin

Bahan	Jumlah (mg)		
	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Nifedipin	5	5	5
Propilen glikol	15,6	31,2	62,9
Laktosa	296,4	280,8	249,6
Aerosil	12	12	12
Avicel PH-102	200	200	200
SSG	17,5	17,5	17,5
Mg Stearat	3,5	3,5	3,5
Total	550	550	550

Semua bahan ditimbang sesuai kebutuhan. Laktosa dikeringkan dalam oven pada suhu 60°C selama 10 menit. Selanjutnya propilen glikol dan nifedipin dimasukkan ke dalam mortar dan diaduk hingga membentuk sluri yang homogen, kemudian ditambahkan laktosa yang dikeringkan dan diaduk hingga membentuk serbuk. Serbuk diayak melalui saringan #16. Serbuk yang telah diayak kemudian ditambahkan Avicel PH-102 dan SSG, diaduk hingga rata dan dimasukkan ke dalam cubical mixer selama 15 menit dengan kecepatan 20 rpm. Tambahkan magnesium stearat dan aerosil, aduk selama 5 menit dengan kecepatan 20 rpm. Selanjutnya campuran serbuk tersebut diuji sifat alirnya kemudian dikompresi menjadi tablet. Tablet terkompresi diuji sifat fisik dan profil disolusinya.

2. Evaluasi Mutu Sifat Alir Serbuk Liquisolid

2.1 Sudut Diam dan Kecepatan Alir. Serbuk nifedipin sebanyak 100 g dimasukkan ke dalam corong dan bukaan bawah corong ditutup, kemudian bukaan bawah corong dibuka kembali hingga semua serbuk keluar dari corong. corong dan laju aliran dicatat. Kemudian menghitung sudut tumpuan tiang pancang dengan menggunakan garis singgung sudut tumpuan yaitu dimensi antara serbuk dengan permukaan dengan tinggi serbuk yang diketahui (Sulaiman, 2007).

2.2 Uji Homogenitas serbuk.

2.2.1 Pembuatan Larutan Induk. Langkah awal yang dilakukan saat membuat larutan induk yaitu menimbang secara seksama 100,0 mg nifedipine kemudian dimasukkan kedalam labu takar 100 ml dan dilarutkan dengan metanol sampai tanda batas (Bilal, *et al.*, 2013).

2.2.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum. Kemudian diambil 300 µl larutan stok yang telah disiapkan, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml dan diisi hingga batas dengan metanol. Larutan kemudian ditempatkan dalam kuvet dan dipantau absorbansinya pada panjang gelombang 200-400 nm (Bilal, *et al.*, 2013).

2.2.3 Penetapan *operating time*. Larutan induk Nifedipine dipipet 300 mikroliter kemudian diencerkan dengan metanol hingga 50 ml. Larutan kemudian ditempatkan dalam kuvet dan dibaca pada panjang gelombang maksimum mulai dari 0 sampai 30 menit sampai diperoleh nilai absorbansi yang stabil.

2.2.4 Pembuatan Kurva Baku. Konsentrasi larutan stok diperkirakan 3,14 ppm ; 4,14 ppm ; 5,14 ppm ; 6,14 ppm ; 7,14 ppm ; 8,14 ppm, kemudian ditambah dengan metanol dalam labu ukur 25 ml sampai tanda batas. Respon tersebut kemudian dihitung dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Selanjutnya hasil yang diperoleh pada setiap pengenceran direpresentasikan

menggunakan kadar dan kurva dengan persamaan garis dan regresi garis linier yang maksimum (Bilal, *et al.*, 2013).

3. Evaluasi Mutu Fisik Tablet *Liquisolid*

3.1 Keseragaman Kandungan. Sejumlah 10 tablet digerus satu persatu lalu diambil 44,0 mg lalu dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml kemudian ditambahkan sampai tanda batas. Kemudian larutan disonifikasi selama 10 menit dan dilakukan penyaringan. Panjang gelombang maksimum kemudian dibaca menggunakan alat Spektrofotometer UV. Langkah terakhir menghitung nilai persamaan dan menghitung kadar hasil serapan pada setiap formula (*Run*) menggunakan persamaan kurva baku nifedipin dalam metanol (Dirjen POM, 2014).

3.2 Uji Kekerasan Tablet. Disiapkan alat uji kekerasan, kemudian ambil 10 tablet dan letakkan secara horizontal satu per satu, maka alat uji kekerasan akan bekerja, yang berarti bagian mesin akan maju untuk menghancurkan tablet, dan alat uji kekerasan akan mengukur ukuran tablet yang dihancurkan. Baca hasilnya kemudian dirata-ratakan (Anilkumar, Arun, Amol, Harinath, 2010).

3.3 Uji Kerapuhan Tablet. Menentukan bobot awal dengan cara mengambil 20 tablet kemudian seluruh tablet ditimbang dan dicatat hasil penimbangan. Setelah itu menyiapkan alat *attrition tester* lalu seluruh tablet dimasukkan dan menghidukan tombol putar alat *attrition tester* selama 25 putaran/menit selama 4 menit. Kemudian tablet dikeluarkan dari alat *attrition taster* dan dibersihkan dari debu lalu dilakukan penimbangan. Setelah itu menghitung kerapuhan tablet menggunakan rumus selisih dari penimbangan awal dengan penimbangan akhir dikali 100 persen (Arulkumaran *et al.*, 2014).

3.4 Uji waktu Hancur Tablet. Buat tester penghancuran, diambil 6 tablet secara acak dan masukkan ke dalam tabung peluruhan. Tabung kemudian dimasukkan ke dalam wadah berisi air yang bersuhu $37^{\circ}\pm 0,2^{\circ}\text{C}$, ketinggian air tidak lebih rendah dari 15 cm, sampai tabung bergerak naik turun pada jarak 7,5 cm. Kemudian catat waktu hancurnya. Biasanya dapat dikatakan bahwa tablet hancur ketika bagian dari tablet tidak ada yang tersisa. Dan waktu hancur suatu tablet dikatakan baik jika kurang dari 15 menit (Dirjen POM, 2014).

4. Uji Disolusi

4.1. Pembuatan Larutan Buffer Fosfat pH 8,5. Langkah pertama yang harus dilakukan yaitu menimbang secara seksama 6,8 gram KH_2PO_4 dan menimbang 1,99 gram NaOH lalu tambahkan aquades kedalam labu takar yang berukuran 900 ml sampai tanda batas labu takar (USPC, 2014).

4.2. Pembuatan Larutan Induk. Langkah pertama dalam pembuatan larutan induk adalah menimbang secara seksama 100,0 mg baku nifedipin kemudian diecerkan dengan metanol 40 ml kemudian

dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml. Sonikasi kemudian dilakukan selama 5 menit, setelah itu media ditambahkan ke dalam labu takar (USPC, 2014).

4.3. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum. Saat menentukan panjang gelombang maksimum, terlebih dahulu diambil 300 mikro liter kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 8,5 sampai 50 ml. Larutan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam kuvet dan diamati panjang gelombang serapannya pada kisaran 200-400 nm untuk mengetahui serapan maksimum (USPC, 2014).

4.4. Penetapan *operating time*. Larutan induk nifedipine dipipet 300 mikro liter kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 8,5 sampai 50 ml. Larutan tersebut kemudian dimasukkan ke dalam kuvet dan dibaca pada Panjang gelombang maksimal dimulai dari menit 0 sampai menit 30 hingga didapatkan nilai absorbansi yang stabil.

4.5. Pembuatan Kurva Baku. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan cara membuat seri konsentrasi larutan baku nifedipin, adapun konsentrasi yang akan digunakan yaitu konsentrasi 12 ppm, 14 ppm, 16 ppm, 18 ppm, dan 20 ppm, kemudian diencerkan 10 ml menggunakan bufer fosfat yang memiliki pH 8,5. Kemudian larutan dibaca menggunakan Spektrofotometer UV-Vis panjang gelombang serapan pengenceran maksimum, kemudian masing-masing dilakukan pengeplotan menggunakan kadar dan membuat kurva regresi linier dan persamaan garis (USPC, 2014).

5. Uji Disolusi Tablet

Langkah pertama yang dilakukan saat uji disolusi tablet yaitu dengan cara mengambil tablet dan memasukkannya kedalam beker glass yang berisi larutan dapar fosfat dengan konsentrasi 0,05 M pada pH 8,5 fungsi dari larutan dapar fosfat tersebut yaitu untuk media disolusi. Adapun jarak gayung pengadukan yang diperlukan yaitu $2,5 \pm 0,2$ cm kemudian pengadukan gayung diputar pada kecepatan 50 rpm. Suhu harus tetap dijaga instan yaitu pada suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan menggunakan volume disolusi sebanyak 900 ml. Setelah itu sampel obat nifedipine yang sudah mengalami pelepasan medium lalu dilakukan pengambilan waktu pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45 dan menit ke 60 dilakukan pengambilan sebanyak 5 ml pada posisi yang ditentukan. Pada setiap saat pengambilan sampel harus diganti menggunakan volume yang sama (5 ml) menggunakan medium dapar fosfat pH 8,5. Lalu hasil serapan dari larutan yang telah di uji langkah selanjutnya yaitu menetapkan kadar menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum (USPC, 2014).

6. Analisis Data

Analisis uji *oneway* ANOVA dilakukan pada uji mutu fisik kekerasan, kerapuhan. Keseragaman kandungan, dan waktu hancur pada tablet liquisolid nifedipine yang menggunakan uji one way anova menggunakan program SPSS. Jika skor-F yang dihitung lebih besar dari tabel-F, perbedaan yang signifikan antara rumus dapat disimpulkan. Perhitungan dilanjutkan dengan uji Tukey's honest significant difference (HSD) untuk mendeteksi perbedaan yang signifikan antar formula.