

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental murni (*true experimental design*).

#### **4.2 Variabel Penelitian**

Variabel dalam penelitian ini dibagi menjadi dua kategori, yaitu:

1. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah laju disolusi obat dalam tablet meloksikam.

2. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah polimer hidrofilik.

#### **4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmasetika Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang untuk pembuatan dispersi padat meloksikam dan evaluasi tablet dispersi padat meloksikam. Laboratorium Teknik material dan Metalurgi Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya untuk menganalisis struktur kristal serbuk dispersi padat meloksikam.

## 4.4 Bahan dan Alat

### 4.4.1 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian adalah meloksikam (PT. Bernofarm), magnesium stearat (PT. Bernofarm), talk (PT. Bernofarm), *polyvinylpyrrolidone* (PT. Bernofarm), *microcrystalin cellulose* (PT. Bernofarm), *rosscarmellose sodium* (PT. Panadia), akuades (PT. Panadia), manitol (PT. Makmur Sejati), alkohol 96% (PT. Makmur Sejati), NaOH (PT. Brataco) dan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (PT. Brataco).

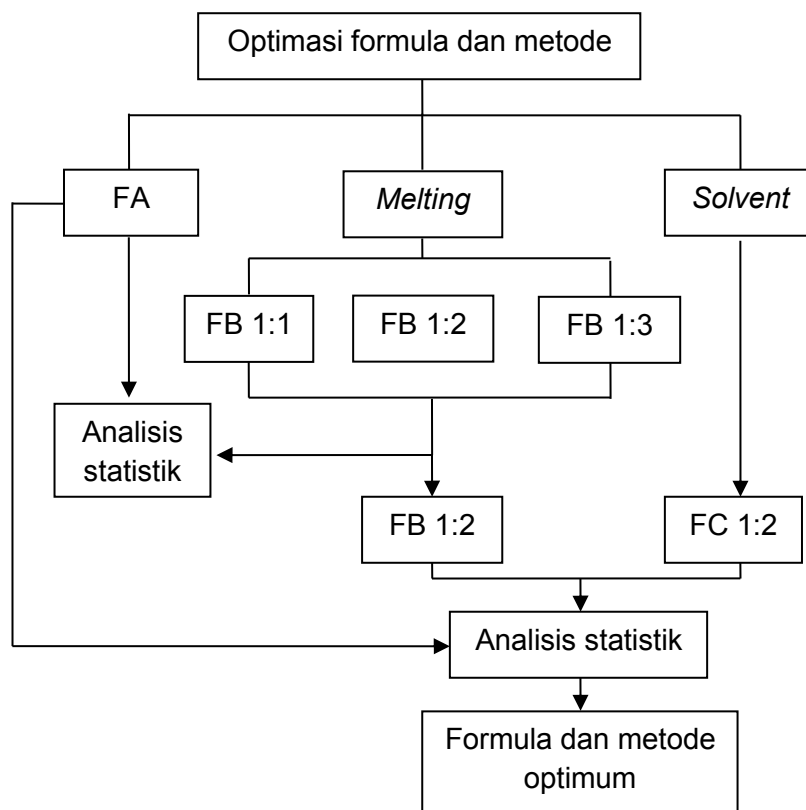
### 4.4.2 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah alat pencetak tablet *single punch* (Lokal), timbangan digital (Shimadzu Uni Bloc), Spektrofotometer (Shimadzu UV-1800), alat uji sifat alir (Flodex P/N 21-101-000), alat uji waktu hancur (Distek Model 3102), alat uji kekerasan tablet (Kraemer Elektronik HC 6.2 Firmware Ver 01.127), alat uji kerapuhan tablet (Charles Ischi AG AE-1 Ver 2.08), alat uji disolusi (Hanson Vision® G2 Classic 6™), pH Meter (TOA DKK Model HM-30R), kaca arloji, ayakan no.sieve 18, kuas, jangka sorong digital, mortir, stamper, *water bath*, *beaker glass* dan XRD *diffractometer* (Phillips Xpert MPD).

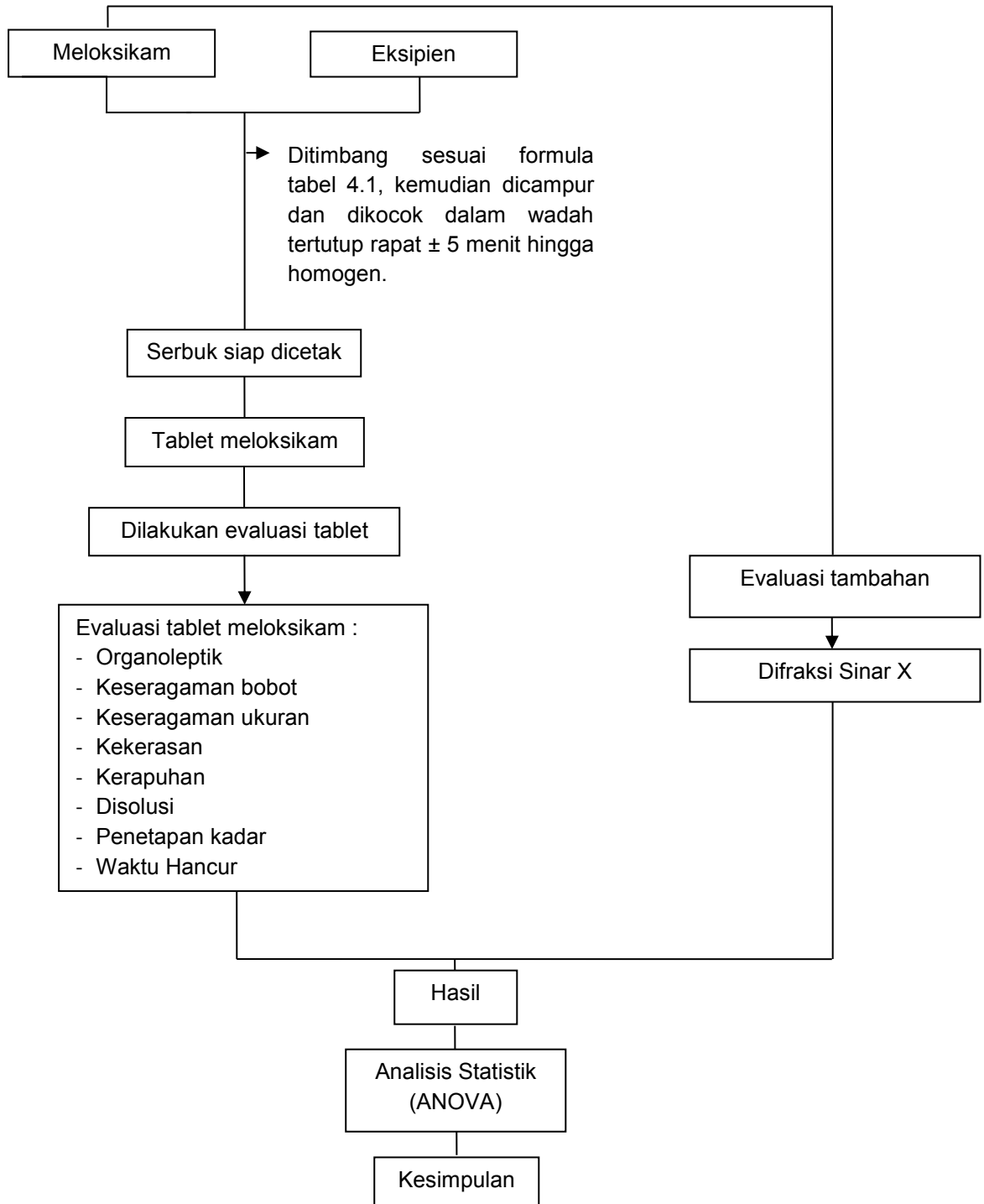
#### 4.5 Definisi Operasional

1. Dispersi padat dapat diartikan sediaan padat yang terdiri paling sedikit dua komponen yang berbeda, umumnya polimer hidrofilik dan obat yang hidrofobik.
2. Polimer hidrofilik merupakan polimer larut air yang akan mengembang setelah mengalami kontak dengan air dan akan terdisolusi.
3. Disolusi obat adalah kecepatan obat per satuan waktu untuk melepaskan zat aktif ke dalam fisiologis tubuh.

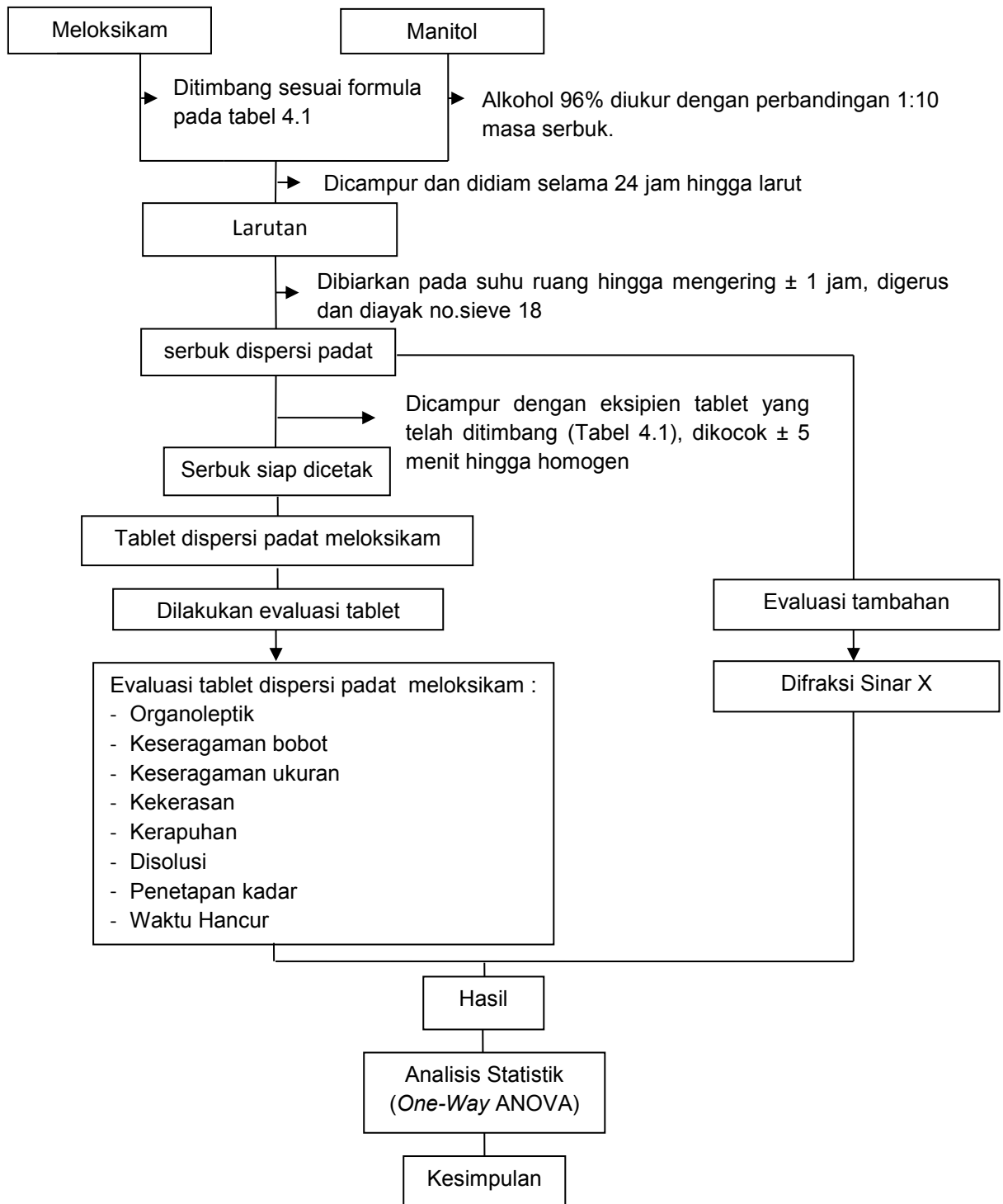
#### 4.6 Skema Kerja



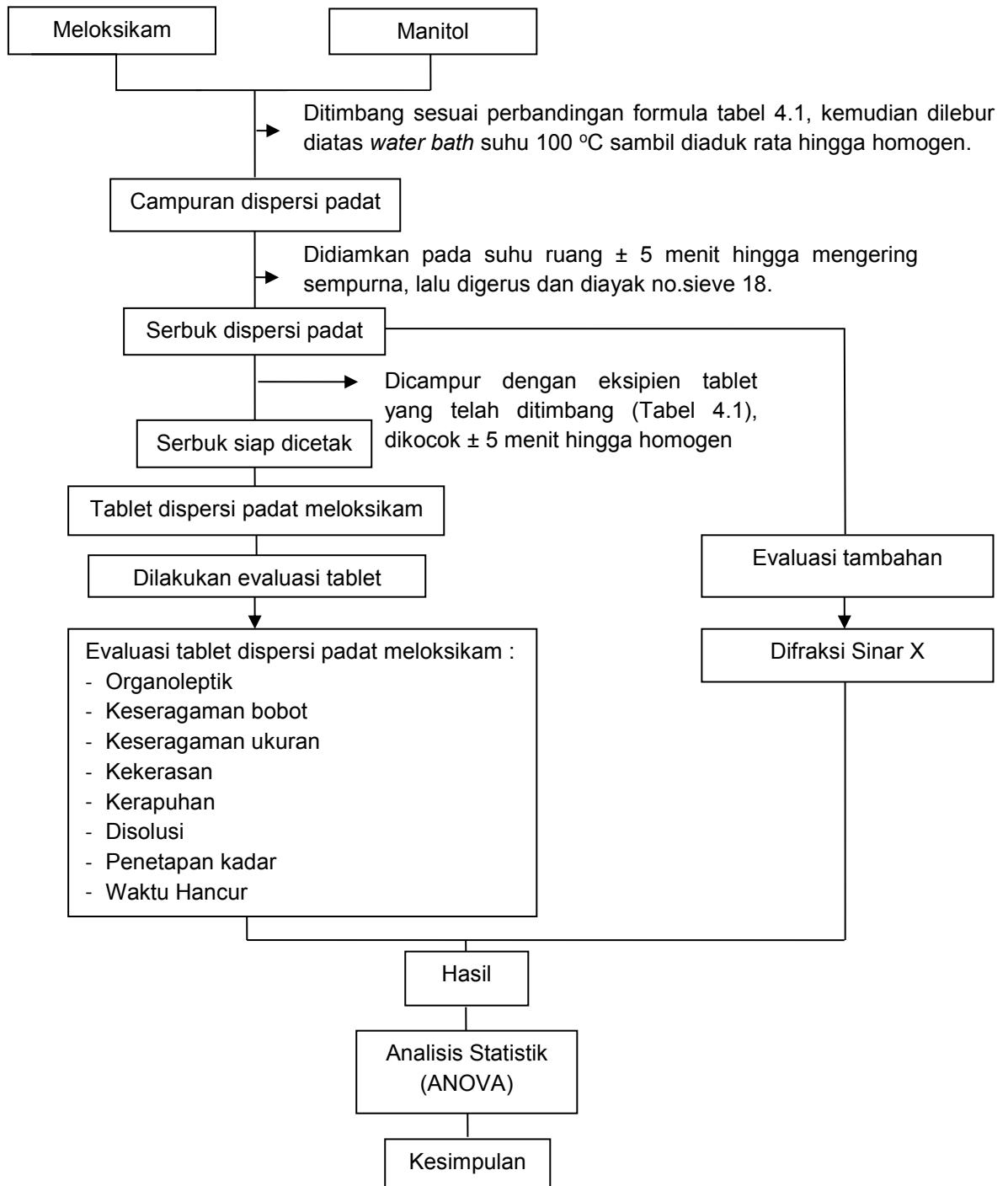
**Gambar 4.1** Kerangka alur kerja optimasi formula dan *metode melting* dan *solvent evaporation*



**Gambar 4.2 Kerangka alur kerja tablet meloksikam murni (FA)**



**Gambar 4.3 Kerangka alur kerja tablet dispersi padat meloksikam dengan metode *solvent evaporation* (FC)**



**Gambar 4.4 Kerangka alur kerja tablet dispersi padat meloksikam dengan metode *melting* (FB)**

## 4.7 Prosedur Penelitian

### 4.7.1 Optimasi Formula dan Metode Tablet Meloksikam

Dalam penelitian ini optimasi formula dan metode tablet meloksikam dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

1. Dibuat tablet meloksikam FA, FB 1:1, FB 1:2, dan FB 1:3 masing-masing tiga batch sesuai perbandingan formula pada tabel 4.1
2. Kemudian hasil absorbansi disolusi (1) dihitung mg zat terdisolusi masing-masing waktu dan dianalisis statistik dengan metode *One-Way Anova*
3. Diperoleh formula yang optimum yaitu FB 1:2
4. Dibuat tablet meloksikam FC 1:2 sebanyak tiga batch, kemudian dilakukan disolusi
5. Hasil absorbansi disolusi (4) dihitung mg zat terdisolusi masing-masing waktu dan dianalisis statistik dengan FA dan FB 1:2 menggunakan metode *One-Way Anova*.
6. Diperoleh metode yang optimum

### 4.7.2 Pembuatan Tablet Meloksikam Murni (FA)

Dalam penelitian ini pembuatan tablet meloksikam murni tanpa manitol dengan dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

1. Meloksikam dan bahan eksipien ditimbang sesuai dengan formula yang terdapat pada tabel 4.1
2. Meloksikam dan *microcrystalline cellulose* dicampur dalam wadah tertutup rapat dan dikocok selama kurang lebih 5 menit hingga homogen.
3. Campuran (2) ditambahkan talk, PVP, *crosscarmellose sodium* dan dikocok kurang lebih 5 menit hingga homogen. Kemudian ditambahkan

magnesium stearat dalam campuran dan dikocok sebentar hingga homogen.

4. Campuran (3) dicetak menjadi tablet dengan mesin pencetak tablet *single punch*.
5. Tablet meloksikam kemudian dilakukan evaluasi

#### **4.7.3 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam Dengan Metode *Solvent Evaporation* (FC)**

Dalam penelitian ini pembuatan dispersi padat meloksikam dengan metode *solvent evaporation* dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

1. Meloksikam, manitol dan eksipien ditimbang sesuai dengan perbandingan formula yang terdapat pada tabel 4.1
2. Meloksikam dan manitol dilarutkan bersama dengan alkohol 96% perbandingan 1:10 kali berat masa dan didiamkan selama 24 jam hingga larut.
3. Larutan (2) kemudian dikeringkan pada suhu ruang kurang lebih 1 jam hingga kering sempurna.
4. Serbuk dispersi padat meloksikam digerus dan diayak dengan ayakan no. sieve 18.
5. Serbuk dispersi padat meloksikam dan *microcrystalline cellulose* dicampur dalam wadah tertutup rapat dan dikocok selama kurang lebih 5 menit hingga homogen.
6. Campuran (5) ditambahkan talk, PVP, *crosscarmellose sodium* dan dikocok kurang lebih 5 menit hingga homogen. Kemudian ditambahkan



magnesium stearat dalam campuran dan dikocok sebentar hingga homogen.

7. Campuran (6) dicetak menjadi tablet dengan mesin pencetak tablet *single punch*.
6. Tablet dispersi padat meloksikam dilakukan evaluasi

#### **4.7.4 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam Dengan Metode *Melting* (FB)**

Dalam penelitian ini pembuatan dispersi padat meloksikam dengan metode *melting* dijelaskan dalam tahap-tahap berikut ini :

1. Meloksikam, manitol dan eksipien ditimbang sesuai dengan perbandingan formula yang terdapat pada tabel 4.1
2. Meloksikam dan manitol dilebur bersama di atas *water bath* pada suhu 100 °C sambil diaduk rata hingga homogen kurang lebih 15 menit.
3. Dispersi padat meloksikam kemudian dikeringkan pada suhu ruang kurang lebih 5 menit.
4. Dispersi padat meloksikam digerus dan diayak dengan ayakan no. sieve 18.
5. Serbuk dispersi padat meloksikam dan *microcrystalline cellulose* dicampur dalam wadah tertutup rapat dan dikocok selama kurang lebih 5 menit hingga homogen.
6. Campuran (5) ditambahkan talk, PVP, *crosscarmellose sodium* dan dikocok kurang lebih 5 menit hingga homogen. Kemudian ditambahkan magnesium stearat dalam campuran dan dikocok sebentar hingga homogen

7. Campuran (6) dicetak menjadi tablet dengan mesin pencetak tablet *single punch*.
8. Tablet dispersi padat meloksikam dilakukan evaluasi

#### 4.8 Rancangan Formula

FA adalah tablet meloksikam murni tanpa manitol, FB adalah tablet dispersi padat meloksikam dan manitol dengan metode *melting* dan FC adalah tablet dispersi padat meloksikam dan manitol dengan metode *solvent evaporation*. Rancangan komposisi formula untuk penelitian ini ditunjukkan melalui tabel 4.1.

**Tabel 4.1. Komposisi Formula Tablet Meloksikam**

Bahan	Fungsi	Jumlah (%)	FA (mg)	FB 1:1 (mg)	FB 1:2 (mg)	FC 1:2 (mg)
Meloksikam	Zat Aktif	-	7,5	7,5	7,5	7,5
Manitol	Polimer hidrofilik	-	-	7,5	15	15
<i>Crosscarmellose sodium</i>	Disintegran	4	20	20	20	20
Magnesium stearat	Lubrikan	1	5	5	5	5
Talk	Glidan	1	5	5	5	5
PVP	Binder	10	50	50	50	50
<i>Microcrystalline Cellulose</i>	Pengisi	Ad 100	412,5	405	397,5	397,5
<b>Berat Tablet</b>		<b>100</b>	<b>500</b>	<b>500</b>	<b>500</b>	<b>500</b>

## 4.9 Evaluasi Massa Serbuk Tablet Meloksikam

### 4.9.1 Uji Kecepatan Alir Massa Serbuk

#### Tujuan

Uji kecepatan alir dilakukan untuk mengetahui massa serbuk dari tablet meloksikam dapat mengalir dengan baik.

#### Metode

Uji ini dilakukan dengan menggunakan *flodex*, pertama yang dilakukan yakni menyiapkan 50 gram serbuk sampel. Kemudian masukkan serbuk dengan hati-hati, tekan dengan perlahan bagian bawah sehingga serbuk masuk ke dalam *flodex*. Setelah serbuk dimasukkan, biarkan selama minimal 30 detik sebelum memulai tes untuk menghindari kemungkinan pembentukan flokulat. Lepaskan tekanan pada bawah *flodex*, biarkan serbuk mengalir selama 10 detik. Waktu diamati dengan stopwatch dari mulai dibukanya lubang *flodex* hingga seluruh massa serbuk mengalir melewati lubang bawah *flodex*. Laju/kecepatan alir dinyatakan dalam gram/detik.

#### Interpretasi Hasil

Kecepatan alir dikatakan baik apabila 50 g massa serbuk mengalir  $\geq 10$  g/detik (Lachman dkk., 1980).

## **4.10 Evaluasi Sediaan Tablet Meloksikam**

### **4.10.1 Uji Organoleptik**

#### **Tujuan**

Uji organoleptik dilakukan dengan tujuan mengetahui bentuk fisik sediaan tablet meloksikam, yang meliputi bentuk tablet, homogenitas warna, dan tekstur permukaan.

#### **Metode**

Uji organoleptik dilakukan secara deskriptif dengan cara mengidentifikasi sediaan. Diambil 10 tablet yang dihasilkan, kemudian diamati secara visual, meliputi bentuk tablet, homogenitas warna, tekstur permukaan cacat atau tidak, dan penampilan fisik bebas dari bintik-bintik atau tidak.

#### **Interpretasi Hasil**

Bentuk : Memiliki bentuk yang bulat dengan permukaan atas dan bawah tablet rata

Warna : Putih, bebas dari bintik-bintik atau noda

Tekstur Permukaan : Halus, tidak cacat

### **4.10.2 Uji Keseragaman Bobot**

#### **Tujuan**

Uji keseragaman bobot tablet meloksikam dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui keseragaman bobot pada masing-masing tablet.

#### **Metode**

Uji keseragaman bobot tablet meloksikam dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet, lalu hitung bobot rata-rata tiap tablet (Depkes RI, 1979).

### Interpretasi Hasil

Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet; tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (Depkes RI, 1979). Syarat keseragaman bobot tablet ditunjukkan pada tabel 4.2.

**Tabel 4.2 Syarat Keseragaman Bobot Tablet**

Bobot rata – rata	Penyimpangan bobot rata – rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

#### 4.10.3 Uji Keseragaman Ukuran

##### **Tujuan**

Uji keseragaman ukuran tablet meloksikam dilakukan dengan tujuan untuk memperoleh ukuran yang seragam pada sediaan tablet.

##### **Metode**

Uji keseragaman ukuran tablet meloksikam dilakukan dengan cara mengukur diameter pada 20 tablet dengan menggunakan jangka sorong digital. Hasil pengukuran dicatat dan kemudian dihitung rata-ratanya (Depkes RI, 1979).

##### **Interpretasi Hasil**

Diameter tablet meloksikam tidak lebih dari 3 kali dan tidak lebih dari 1/3 tebal tablet (Depkes RI, 1979). Untuk penelitian ini diameter tablet tidak boleh lebih dari 15 mm dan tebal tablet tidak boleh lebih dari 0,675 cm.

#### 4.10.4 Uji Kekerasan Tablet

##### **Tujuan**

Uji kekerasan tablet meloksikam dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pemakaian.

##### **Metode**

Uji kekerasan tablet meloksikam dilakukan dengan 10 tablet dari masing-masing formula diukur kekerasannya dengan alat *hardness tester* (Kraemer Elektronik HC 6.2 Firmware Ver 01.127). Kekerasan

tablet yang diperkenankan adalah antara 4 sampai 8 kg/cm<sup>2</sup>. Kemudian mencatat hasil yang didapat. Selanjutnya dilakukan analisis kekerasan tablet (Ansel,1989).

### **Interpretasi Hasil**

Pada umumnya, tablet yang baik dinyatakan mempunyai kekerasan antara 4-10 kg/cm<sup>2</sup>. Namun hal ini tidak mutlak, artinya kekerasan tablet dapat lebih kecil dari 4 atau lebih tinggi dari 8 kg/cm<sup>2</sup>. Kekerasan tablet kurang dari 4 kg/cm<sup>2</sup> masih dapat diterima dengan syarat kerapuhannya tidak melebihi batas yang diterapkan. Tetapi biasanya tablet yang tidak keras akan memiliki kerapuhan yang tinggi dan lebih sulit penanganannya pada saat pengemasan, dan transportasi. Kekerasan tablet lebih besar dari 10 kg/cm<sup>2</sup> masih dapat diterima, jika masih memenuhi persyaratan waktu hancur dan disolusi yang dipersyaratkan (Ansel,1989).

#### **4.10.5 Uji Kerapuhan Tablet**

##### **Tujuan**

Uji kerapuhan tablet meloxikam dilakukan dengan tujuan untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan sewaktu pengemasan dan pengiriman.

##### **Metode**

Uji kerapuhan tablet meloxikam dilakukan dengan 10 tablet dari masing-masing formula ditimbang dengan seksama ( $W_0$ ). Sebelum ditimbang, dibersihkan permukaan tablet dari serbuk atau kotoran yang menempel. Setelah itu tablet dimasukkan ke dalam *friabilator* (Charles

Ischi AG AE-1 Ver 2.08) dan menjalankan alat (25 rpm sebanyak 100 kali putaran selama 4 menit). Setelah selesai, tablet dikeluarkan dan dibersihkan serbuk pada permukaan tablet. Selanjutnya timbang kembali ( $W_t$ ). Dihitung persentase kehilangan bobot sebelum dan sesudah perlakuan (% friabilitas).

$$\% \text{ Friabilitas} = \frac{(W_o - W_t)}{W_o} \times 100 \%$$

$W_o$

(USP XXX, 2007).

#### **Interpretasi Hasil**

Tablet meloksikam dianggap baik bila kerapuhan tidak lebih dari 1% (USP XXX, 2007)

#### **4.10.6 Uji Disolusi Tablet Meloksikam**

##### **Tujuan**

Uji disolusi tablet meloksikam dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui seberapa banyak kadar meloksikam yang terdisolusi dari sediaan secara kuantitatif per satuan waktu.

##### **Metode**

Uji ini dilakukan dengan alat disolusi (Hanson Vision® G2 Classic 6™). Medium disolusi terdiri dari 900 mL dapar fosfat pH 7,4. Disolusi dilakukan pada suhu  $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ , dengan kecepatan rotasi 50 rpm. Sebanyak 5 mL sampel diambil dengan interval waktu yang telah ditentukan (1 jam antara 10, 15, 30, 45, 60 menit) dan volume diganti dengan medium yang segar. Kemudian sampel dianalisis dengan



spektrofotometer (Shimadzu UV-1800) pada panjang gelombang 363 nm (Upendra dkk., 2010).

#### **4.10.7 Uji Penetapan Kadar Meloksikam**

##### **Tujuan**

Uji ini dilakukan untuk mengetahui kadar zat aktif meloksikam dalam tablet agar sesuai dengan dosis yang diinginkan.

##### **Metode**

Uji ini dilakukan dengan menggunakan 10 tablet meloksikam yang dihancurkan hingga menjadi massa serbuk. Sejumlah gram bahan yang setara dengan 7,5 mg zat aktif diambil dilarutkan dalam 100 ml dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas dan dikocok selama 30 menit. Didiamkan beberapa saat, sehingga bagian yang tidak larut mengendap dan disaring dengan kertas saring. Larutan bening dipipet 10 ml ke dalam labu ukur 50 ml, lalu diencerkan dalam dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas dan dikocok selama 30 menit. Larutan dipipet sebanyak 7,5 ml dan dimasukkan dalam labu ukur 50 ml, lalu diencerkan dalam dapar fosfat pH 7,4 sampai tanda batas dan dikocok selama 30 menit. Hasilnya kemudian disaring dengan kertas saring dan ditentukan kadarnya dengan spektrofotometri (Shimadzu UV-1800) dengan panjang gelombang 363 nm (Upendra dkk., 2010).

##### **Interpretasi Hasil**

Kadar meloksikam dikatakan baik apabila kadar yang didapatkan tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% (Depkes RI, 1995).

#### **4.10.8 Uji Waktu Hancur Tablet Meloksikam**

##### **Tujuan**

Uji waktu hancur dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui waktu hancur dari sediaan tablet

##### **Metode**

Uji waktu hancur dilakukan dengan cara memasukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang. Tanpa menggunakan cakram pada tiap tabung, jalankan alat. Gunakan air bersuhu  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$  sebagai media. Angkat keranjang dan amati semua tablet (Depkes RI, 1995).

##### **Interpretasi Hasil**

Tablet meloksikam dinyatakan hancur sempurna bila :

- a. Tidak ada sisa yang tertinggal pada tabung atau,
- b. Bila ada sisa, hanya terdiri dari massa yang lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas atau massa berbusa tanpa inti padat yang memberikan rintangan bila diaduk dengan pengaduk kaca. Kecuali dinyatakan lain, waktu hancur tablet  $\pm 2$  jam (Depkes RI, 1995). Selain itu dalam pustaka lain juga disebutkan bahwa waktu yang diperbolehkan untuk menghancurkan tablet tidak bersalut salut enterik adalah  $\leq 30$  menit (Depkes RI, 1979).

#### **4.11 Spesifikasi Tablet Meloksikam**

Spesifikasi tablet meloksikam ditentukan untuk melihat apakah tablet telah mencapai parameter yang ditentukan seperti yang terlihat pada tabel 4.3.

**Tabel 4.3 Spesifikasi Tablet Meloksikam**

<b>Evaluasi Tablet</b>	<b>Spesifikasi</b>
<b>Meloksikam</b>	
Organoleptik	Bentuk bulat dengan permukaan atas dan bawah tablet rata, warna putih bebas dari bintik-bintik dan noda, tekstur permukaan halus tidak cacat.
Keseragaman Bobot	Bobot rata-rata $\geq 300$ mg, tidak boleh lebih dari 2 tablet masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya $\geq 5\%$ (Depkes RI, 1979).
Keseragaman Ukuran	Diameter tablet meloksikam tidak boleh $\geq 15$ mm dan tebal tablet tidak boleh $\geq 0,675$ cm.
Kekerasan Tablet	Kekerasan tablet antara 4 – 8 kg/cm <sup>2</sup> .
Kerapuhan Tablet	Kerapuhan tablet tidak boleh $\geq 1\%$ .
Penetapan Kadar Zat Aktif	Kadar meloksikam tidak $\leq 90\%$ dan tidak $\geq 110\%$ .

#### 4.12 Analisis Data Statistik

Pengujian statistika yang digunakan untuk menguji apakah ada perbedaan yang bermakna pada hasil uji disolusi obat adalah uji *One-Way ANOVA (Analysis of Variance)* satu arah, dengan syarat uji homogenitas dan uji normalitas memenuhi persyaratan uji *One-Way ANOVA*. Ini dikatakan berbeda bermakna jika nilai  $p < 0,05$  dan tidak berbeda bermakna bila  $p > 0,05$ . Apabila terdapat perbedaan bermakna maka dilanjutkan dengan uji LSD (*Least Significantly Different*) dengan menggunakan program SPSS 16. Jika kedua uji di atas tidak memiliki sebaran normal dan distribusi yang homogen, maka

dilanjutkan dengan uji *Kruskall-Wallis*. Ini dikatakan berbeda bermakna apabila nilai  $p < 0,05$  dan tidak berbeda bermakna bila  $p > 0,05$ , bila terdapat perbedaan bermakna dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* (Dahlan, 2009).

#### **4.13 Difraksi sinar X**

Pola difraksi sinar X merupakan sidik jari dari senyawa kristal. Metode ini umumnya digunakan untuk menentukan struktur kristal bahan. Pada pola difraksi serbuk dispersi padat, sisipan menunjukkan hilangnya puncak difraksi serbuk dispersi padat sedangkan puncak difraksi polimer hidrofilik dapat tetap atau berubah. Metode ini digunakan untuk menguji adanya senyawa baru atau kompleks yang terbentuk dan untuk menentukan konsentrasi komponen kristal dalam campuran (Lestari, 2014).