

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

Populasi adalah jumlah keseluruhan objek yang menjadi target penelitian. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet nifedipin dengan menggunakan metode *liquisolid*.

Sampel adalah bagian dari populasi yang akan diteliti. Sampel yang digunakan adalah tablet *liquisolid* nifedipin yang dibuat dengan variasi konsentrasi bahan tambahan transcutool sebagai pelarut *non-volatile* dan laktosa sebagai *carrier material*.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi Variabel Utama

Pada penelitian ini menggunakan variable bebas, variable tergantung, dan variabel terkendali.

2. Klasifikasi Variabel Utama

Variabel bebas pada penelitian ini adalah membandingkan formula yang paling efektif pada penambahan transcutool sebagai pelarut *non-volatile* dan laktosa sebagai *carrier material*.

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

Variabel terkendali pada penelitian ini adalah nomor pengayak, tempat pemesanan bahan, cara pencampuran bahan, pengaruh cahaya terhadap stabilitas nifedipin, dan alat yang digunakan pada proses pembuatan.

3. Definisi Operasional Variabel Utama

3.1 Sifat Alir Serbuk adalah pengujian untuk mengetahui kualitas dari serbuk. Kualitas serbuk secara fisika dapat diketahui dengan melakukan uji waktu alir serbuk, kecepatan alir serbuk, sudut diam serbuk, dan *Loss on Drying*.

3.1.1 Waktu Alir Serbuk adalah waktu yang diperlukan serbuk/ granul untuk mengalir melalui corong.

3.1.2 Kecepatan Alir Serbuk adalah banyaknya serbuk yang mengalir melalui corong per satuan waktu.

3.1.3 Sudut Diam adalah sudut yang terbentuk antara bidang horizontal dan permukaan serbuk yang membentuk kerucut.

3.1.4 LOD (Loss on Drying) adalah parameter untuk mengetahui jumlah air yang terkandung di dalam granul.

3.2 Sifat Fisik Tablet adalah pengujian untuk mengetahui kualitas tablet. Kualitas tablet secara fisika dapat diketahui dengan melakukan uji keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur.

3.2.1 Keseragaman Ukuran adalah parameter untuk memperlihatkan kesamaan ukuran tablet yang dibuat.

3.2.2 Keseragaman Kandungan adalah parameter untuk memperlihatkan kesamaan kandungan zat aktif dari tablet yang dibuat.

3.2.3 Kekerasan Tablet adalah parameter yang memperlihatkan ikatan antar komponen dalam tablet yang memperlihatkan ketahanan tablet terhadap guncangan.

3.2.4 Kerapuhan Tablet adalah parameter untuk mengetahui kemampuan tablet menahan abrasi pada saat pembuatan tablet.

3.2.5 Waktu Hancur adalah parameter untuk mengetahui waktu yang digunakan tablet untuk hancur sempurna sampai diperoleh masa akhir yang tidak jelas wujudnya.

3.3 Disolusi adalah parameter untuk melihat jumlah pelepasan obat dari formulasi dalam persen dan pola kinetika pelepasannya.

C. Alat dan Bahan

1. Bahan

Bahan-bahan yang akan digunakan pada penelitian ini yaitu, nifedipin, transcutol, laktosa, aerosil, avicel PH 102, explotab, mg stearat.

2. Alat

Alat yang akan digunakan pada penelitian ini yaitu, neraca analitik, mesin cetak tablet *single punch*, mortar dan stamper, *flow tester granul*, *stopwatch*, *jangka sorong*, *moisture balance*, *disintegration taster*, *hardness tester*, *friabilator tester*, *dissolution tester*, Spektrofotometer UV-Vis, dan alat gelas lainnya.

D. Metode Percobaan

1. Pembuatan Tablet *Liquisolid* Nifedipin

Perbandingan komposisi transcutool sebagai bahan pelarut dan laktosa sebagai *carrier material* pada masing-masing formula berbeda. Formula yang digunakan ditunjukkan pada tabel dibawah ini.

Tabel 6. Formula tablet *liquisolid* Nifedipin

Bahan	Jumlah (mg)			
	Formula 0	Formula 1	Formula 2	Formula 3
Nifedipin	10	10	10	10
Transcutol	0	18,4	23	27,6
Laktosa	92	73,6	69	64,4
Aerosil	1	1	1	1
Avicel PH-102	91	91	91	91
Explotab	4	4	4	4
Mg Stearat	2	2	2	2
Total	200	200	200	200

Keterangan :

Formula 0 = formula kontrol

Formula 1 = (20% transcutool : 80% laktosa)

Formula 2 = (25% transcutool : 75% laktosa)

Formula 3 = (30% transcutool : 70% laktosa)

Tablet yang akan dibuat untuk penelitian yaitu sebanyak 200 tablet pada masing-masing formula. Nifedipin yang dibutuhkan pada penelitian sebanyak 2 gram. Transcutol yang dibutuhkan pada formula 0 sebanyak 0 mL, formula 1 sebanyak 3,68 gram, formula 2 sebanyak 4,6 gram, formula 3 sebanyak 5,52 gram, sehingga total transcutool yang dibutuhkan kurang lebih sebanyak 13,8 gram. Laktosa yang dibutuhkan pada formula 0 sebanyak 18,4 gram, formula 1 sebanyak 14,72 gram, formula 2 sebanyak 13,8 gram, dan formula 3 sebanyak 12,88 gram, sehingga total laktosa yang dibutuhkan kurang lebih sebanyak 59,8 gram. Aerosil yang dibutuhkan sebanyak 0,8 gram, avicel pH-102 yang dibutuhkan sebanyak 72,8 gram, explotab yang dibutuhkan sebanyak 0,8 gram, dan mg stearat yang dibutuhkan sebanyak 1,6 gram.

Kemudian bahan ditimbang sesuai dengan formula yaitu 10 mg nifedipin pada setiap formula. Transcutol dan laktosa ditimbang pada formula 0 sebanyak 0 mg transcutool dan 92 mg laktosa, formula 1 sebanyak 18,4 mg transcutool dan 73,6 mg laktosa, formula 2 sebanyak 23 mg transcutool dan 69 mg laktosa, formula 3 sebanyak 27,6 mg transcutool dan 64,4 mg laktosa, Aerosil 1 mg pada setiap formula, avicel pH-102 91 mg pada setiap formula, explotab 4 mg pada setiap

formula, dan mg stearat 2 mg pada setiap formula, dengan bobot pertablet kurang lebih 200 mg.

Pada pembuatan tablet *liquisolid*, nifedipin dilarutkan dengan transcutool di dalam mortar dan diaduk sampai homogen, kemudian ditambahkan laktosa. Serbuk diayak dengan ayakan mesh No.16. Selanjutnya dioven pada suhu 25-30⁰C sampai terbentuk serbuk kering yang homogen. Setelah dioven diayak kembali dengan ayakan mesh No.18, kemudian ditambahkan avicel PH-102 dan *sodium starch glycolate*. Serbuk dimasukkan ke dalam tumbler selama 15 menit. Ditambahkan mg stearat dan aerosil, selanjutnya diaduk selama 5 menit. Dilakukan pengujian sifat alir serbuk, kemudian serbuk dikempa menjadi tablet dengan bobot kurang lebih 200 mg, diuji sifat fisik dan disolusinya.

Pada pembuatan tablet nifedipin untuk formula kontrol, nifedipin dicampur dengan laktosa, kemudian ditambahkan avicel PH-102 dan *sodium starch glycolate*. Serbuk dimasukkan ke dalam tumbler selama 15 menit. Ditambahkan mg stearat dan aerosil, selanjutnya dihomogenkan kembali selama 5 menit. Dilakukan pengujian sifat alir serbuk, kemudian serbuk dikempa menjadi tablet dengan bobot kurang lebih 200 mg, diuji sifat fisik dan disolusinya.

2. Evaluasi Mutu Sifat Alir Serbuk

2.1 Sudut Diam, Waktu, dan Kecepatan Alir Serbuk.

Sebanyak 100 gram serbuk nifedipin dimasukkan ke dalam corong lewat tepi corong yang ujung tangkainya tertutup. Penutup dibuka dan granul dibiarkan mengalir sampai habis. Waktu alir serbuk dicatat dengan *stopwatch* saat ujung tangkai tertutup sampai seluruh granul keluar, kemudian dihitung kecepatan aliran serbuk. Sudut diam dapat diukur dengan cara mengukur diameter dan tinggi granul yang membentuk kerucut dengan menggunakan jangka sorong (Wahyuni *et al.*, 2015).

2.2 Loss on Drying. Disiapkan alat *moisture balance*, alat dinyalakan kemudian ditekan tombol on, suhu diatur pada 105⁰C dan waktu diseting manual atau otomatis. Neraca timbang dimasukkan ke dalam alat dan tombol T ditekan agar posisi 0,00. Sebanyak kurang lebih 2 gram granul ditimbang seksama dan dimasukkan ke neraca timbang, kemudian alat ditutup, tombol on ditekan untuk mengaktifkan, kemudian ditunggu hingga layar menunjukkan angka penurunan berat sampel, jika sudah selesai akan ada bunyi alarm, tombol % ditekan untuk mengetahui presentase air (Ermawati *et al.*, 2017).

3. Evaluasi Mutu Fisik Tablet *Liquisolid*

3.1 Uji Keseragaman Ukuran Tablet. 10 tablet diambil secara acak dari setiap formula, kemudian diukur diameter dan tebal tablet dengan menggunakan jangka sorong (Dwi *et al.*, 2022).

3.2 Uji Keseragaman Kandungan.

3.2.1 Pembuatan Larutan Induk Nifedipin. Pelarut yang dapat digunakan untuk keseragaman kandungan nifedipin adalah metanol (Kemenkes RI., 2020).

Ditimbang 50 mg nifedipin, dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 mL, tambahkan metanol sampai tanda batas dan dikocok sampai homogen, diperoleh konsentrasi 1000 ppm. Dari larutan 1000 ppm dipipet 5 mL, dimasukkan labu tentukur 50 mL, tambahkan metanol sampai tanda batas dan dikocok sampai homogen, diperoleh konsentrasi 100 ppm (Khoirunnisa., 2018).

3.2.2 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum. *Larutan induk* dipipet 3,5 mL dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 25 mL, diencerkan dengan metanol sampai tanda batas, kemudian ditentukan panjang gelombangnya antara 200-400 nm menggunakan Spektrofotometer UV-Vis (Khoirunnisa., 2018).

3.2.3 Penentuan *Operating Time*. Larutan induk 100 ppm dipipet 2 mL dimasukkan ke dalam labu tentukur 25 mL, diencerkan dengan metanol sampai tanda batas, dimasukkan ke dalam kuvet dan dibaca pada panjang gelombang maksimum yang telah didapatkan mulai dari 0 sampai 60 menit sampai diperoleh nilai absorbansi yang stabil.

3.2.4 Pembuatan Kurva Kalibrasi. Dari larutan induk 100 ppm dipipet 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 mL, kemudian ditambahkan dengan metanol 25 mL dan dikocok sampai homogen. Absorbansi ditentukan pada panjang gelombang maksimal nifedipin menggunakan Spektrofotometer UV-Vis (Khoirunnisa., 2018).

3.2.5 Uji Keseragaman Kandungan Nifedipin. Sebanyak 10 tablet nifedipin ditimbang satu persatu. Tablet digerus dan dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, kemudian ditambahkan dengan metanol sampai tanda batas. Selanjutnya disaring dengan kertas whatman, kemudian dipipet 5 mL filtrat dimasukkan ke dalam labu tentukur 50 mL dan ditambahkan dengan metanol sampai tanda batas. Kemudian diukur menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimal yang telah diketahui.

3.3 Uji Kekerasan Tablet. Disiapkan alat *hardness tester* dan diambil 6 tablet secara acak. Tablet diletakkan pada posisi horizontal berhimpit antara jarak landasan dengan baut pegas. Alat diatur kekerasannya pada posisi nol dan dipastikan satuannya kg, kemudian diputar sampai tablet pecah dan skala yang muncul dicatat kemudian di rata-rata (Fadhilah & Saryanti, 2019).

3.4 Uji Kerapuhan Tablet. Diambil sebanyak 33 tablet secara acak, 33 tablet dibersihkan dari debu, kemudian ditimbang dan dimasukkan ke dalam alat friabilator tester. Alat diputar 100x putaran dengan kecepatan 25 rpm. Tablet dikeluarkan, dibersihkan dari debu, dan ditimbang. Angka kerapuhan tablet di hitung dengan menggunakan rumus $f = \frac{a-b}{b} \times 100\%$, a merupakan berat awal sebelum diuji kerapuhan, dan b merupakan berat akhir setelah diuji kerapuhan (Putranti et al., 2021).

3.5 Uji waktu Hancur Tablet. Disiapkan alat disintegration tester, air dipanaskan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, kemudian dimasukkan ke dalam alat penguji. Tablet dimasukkan pada keranjang, kemudian keranjang diletakkan di dalam beaker yang sudah tersisi oleh air. Alat dan stopwatch dihidupkan secara bersamaan, keranjang akan naik turun yang menyebabkan gaya abrasi pada tablet, dan waktu hancur tiap-tiap tablet dicatat. Apabila satu atau dua tablet tidak hancur sempurna, maka harus diulangi menggunakan 12 tablet lainnya, tidak kurang 16 dari 18 tablet harus hancur sempurna (Kemenkes RI., 2020).

4. Uji Disolusi.

4.1 Pembuatan Medium Disolusi. Ditimbang natrium lauril sulfat P sebanyak 2,25 gram, kemudian dimasukkan dalam labu tentukur 900 mL, ditambahkan aquadest sampai tanda batas sebagai pengencer (Kemenkes RI., 2020).

4.2 Pembuatan Larutan Induk. Ditimbang kurang lebih 10 mg nifedipin. Nifedipin yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam labu tentukur 100 mL, dilarutkan dengan metanol kurang lebih 10% dari volume labu tentukur, kemudian ditambahkan larutan *natrium lauril sulfat P* sampai tanda batas (Kemenkes RI., 2020).

4.3 Penentuan Panjang Gelombang. Memipet 2 mL dari larutan induk 100ppm masukkan ke dalam labu tentukur 25 mL, diencerkan dengan larutan Na Lauril Sulfat, kemudian ditentukan panjang gelombangnya antara 200-400 nm menggunakan Spektrofotometer UV-Vis.

4.4 Penentuan *Operating Time*. Memipet 1 mL dari larutan induk 100 ppm masukkan ke dalam labu tentukur 25 mL, tambahkan larutan *na lauril sulfat P* sampai tanda batas. Masukkan ke dalam kuvet dan dibaca pada panjang gelombang maksimum yang telah didapatkan mulai dari 0 sampai 60 menit sampai diperoleh nilai absorbansi yang stabil.

4.5 Pembuatan Kurva Kalibrasi Nifedipin. Dari konsentrasi larutan baku dipipet 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 mL, kemudian ditambahkan dengan larutan *na lauril sulfat P* 25 mL dan dikocok sampai homogen. Ditentukan absorbansinya pada panjang gelombang maksimal nifedipin yang telah diketahui menggunakan Spektrofotometer UV-Vis (Khoirunnisa., 2018).

4.6 Uji Disolusi Tablet Nifedipin. Tablet nifedipin dilakukan uji disolusi menggunakan alat tipe 2 yaitu dengan metode dayung dengan kecepatan 120 rpm pada 900 mL media disolusi larutan *natrium lauril sulfat P* dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Sampel diambil 10 mL sebanyak 5 kali pada waktu ke-5, 15, 30, 45, dan 60 menit, kemudian dihitung menggunakan Spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum untuk mengetahui jumlah obat yang terdisolusi (Kemenkes RI., 2020).

5. Validasi Metode Analisis

5.1 Linearitas. Data dari hasil pengukuran absorbansi kurva kalibrasi dianalisis menggunakan regresi linear konsentrasi vs absorbansi sehingga diperoleh nilai linieritas sebagai koefisien korelasi (r). Linieritas yang baik adalah $0,999 \leq r \leq 1$ (Asra et al., 2016).

5.2 LoD, LoQ. LoD dan LoQ ditentukan berdasarkan hasil regresi kurva baku dari pengukuran linearitas yang diperoleh. Perhitungan nilai LoQ = $\frac{10 \times \text{SD}}{b}$ dan perhitungan LoD = $\frac{3,3 \times \text{SD}}{b}$ (Asra et al., 2016).

5.3 Akurasi. Nilai akurasi menggunakan minimal 9 penetapan dengan cara diambil 3 seri konsentrasi yang berbeda dari seri pengenceran kurva kalibrasi yang masing-masing direplikasi sebanyak 3 kali. Konsentrasi yang digunakan adalah 4, 8, 12 ppm dengan ditambahkan pelarut sampai 25 mL. Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum (Sahumen et al., 2020).

5.4 Presisi. Nilai presisi dilakukan dengan cara mengambil 1 seri konsentrasi dari seri pengenceran kurva kalibrasi yang selanjutnya diuji ketelitian sebanyak 6 kali pengulangan (ICH, 2005). Konsentrasi

yang digunakan adalah 8 ppm dengan ditambahkan pelarut sampai 25 mL. Larutan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum (Sayuthi & Kurniawati., 2017).

6. Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan uji *One way* ANOVA untuk mengetahui perbedaan rata-rata antara 2 variabel atau lebih. Uji *One way* ANOVA dilakukan pada granul dan tablet *liquisolid* meliputi uji mutu fisik *Lod*, waktu alir, kecepatan alir, sudut diam, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, keseragaman kandungan, keseragaman ukuran, dan disolusi menggunakan SPSS. Kemudian dilanjutkan uji Tukey's honest significant difference untuk mendeteksi perbedaan antar formula yang signifikan.