

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Populasi dan sampel

Populasi yang digunakan yaitu semua objek yang dapat menjadi sasaran dalam penelitian ini adalah FDT loratadin yang dibuat dengan metode kempa langsung.

Sampel yang digunakan yaitu tablet FDT loratadin yang dibuat dengan variasi kombinasi *crospovidone* dan *croscarmellose* sebagai *superdisintegrant* dengan metode kempa langsung dari 8 formula hasil *run trial & error simplex lattice design*.

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama memuat identifikasi dari semua variabel yang diteliti langsung. Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel kendali. Variabel utama yang digunakan didalam penelitian ini yaitu loratadin, FDT, *crospovidone*, dan *croscarmellose*.

2. Klasifikasi variabel utama

Variabel bebas adalah variabel yang direncanakan dengan sengaja untuk diteliti pengaruhnya terhadap variabel tergantung. Variabel bebas yang digunakan didalam penelitian ini yaitu *crospovidone* dan *croscarmellose* sebagai bahan *superdisintegrant* dari sediaan tablet FDT loratadin.

Variabel tergantung adalah titik kritis persoalan kriteria didalam penelitian. Variabel tergantung yang digunakan yaitu uji kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in-vivo*, waktu pembasahan, dan disolusi

Variabel kendali adalah variabel yang dapat dikendalikan untuk mempengaruhi variabel tergantung dan variabel bebas. Variabel kendali yang digunakan didalam penelitian ini yaitu optimasi pembuatan tablet FDT metode kempa langsung menggunakan *simplex lattice design* sebagai instrumen pengoptimal formula serta laboratorium dan alat-alat yang lainnya (peralatan pembuatan sediaan tablet).

3. Definisi operasional variabel utama

Loratadin merupakan obat yang digunakan untuk meredakan mual muntah atau mabuk perjalanan, alergi, insomnia, gejala pilek hingga gangguan tremor pada pasien *parkinson's disease*.

FDT merupakan tablet dengan kemampuan hancur di dalam mulut dengan waktu yang singkat tanpa bantuan air cukup kontak dengan air liur atau saliva.

Crospovidone merupakan bahan atau *excipient* tablet yang berguna untuk penghancur tablet dalam waktu singkat dengan mekanisme disintegrasi saat penyerapan dengan air dan diikuti dengan pembengkakan yang cepat dan sangat besar.

Croscarmellose merupakan bahan atau *excipient* tablet sebagai super penghancur tablet dengan kemampuan mengembang yang bagus 4-8 kali volume aslinya hanya cukup kontak dengan air (Irawan *et al.*, 2022).

Sifat fisik sediaan terdiri dari tanggapan rasa, kerapuhan, waktu hancur *in-vivo*, waktu pembasahan, dan disolusi.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan didalam penelitian ini yaitu *software Design Expert 13*, mesin kempa tablet *single punch*, *stopwatch*, Spektrofotometri UV-Vis, timbangan analitik, mortar, stamper, berbagai peralatan gelas, mesh 80, *hardness tester*, *friabilator*, alat uji disolusi.

2. Bahan

Bahan yang digunakan didalam penelitian ini yaitu loratadin, *crospovidone*, *croscarmellose*, Mg Stearat, *talc*, manitol, laktosa supertab, metanol, HCl 01 N, dan *aquadest*.

D. Jalannya penelitian

1. Formula dasar tablet FDT loratadin.

Dilakukan penentuan formula dasar untuk pembuatan tablet FDT loratadin untuk dimasukan pada *software Design Expert* untuk mengetahui formula dari proses *run trial & error*. Formula dasar yang akan digunakan sebagai berikut.

Tabel 2. Formula dasar tablet FDT loratadin

| Bahan | Bobot |
|-----------------------|---------|
| Loratadin | 10 mg |
| <i>Crospovidone</i> | 4-10 mg |
| <i>Croscarmellose</i> | 1-10 mg |
| Mg Stearat | 2 mg |
| <i>Talc</i> | 2 mg |
| Manitol | 70 mg |
| Laktosa supertab | 106 mg |
| Total | 200 mg |

2. Run mixture trial & error formula tablet FDT loratadin menggunakan simplex lattice design.

Formula dasar yang telah diinput kedalam aplikasi kemudian dilakukan *trial & error* dengan variabel utama kombinasi *crospovidone* dan *croscarmellose* sebagai pengaruh yang utama yaitu waktu hancur tablet pada formula tablet FDT loratadin.

Tabel 3. Hasil run mixture trial & error simplex lattice design variabel bebas crospovidone & croscarmellose

| Run | Crospovidone | Croscarmellose |
|------------|---------------------|-----------------------|
| 1 | 6 mg | 4 mg |
| 2 | 4 mg | 6 mg |
| 3 | 4 mg | 6 mg |
| 4 | 5 mg | 5 mg |
| 5 | 5 mg | 5 mg |
| 6 | 6 mg | 4 mg |
| 7 | 4,5 mg | 5,5 mg |
| 8 | 5,5 mg | 4,5 mg |

Formula yang dihasilkan dari *run mixture trial & error* terdapat nilai yang sama pada atau replikasi, nilai tersebut guna mendeteksi nilai eror pada pengujian atau *pure error* (Hidayat *et al.*, 2021).

3. Pembuatan tablet FDT loratadin

Pembuatan tablet dari data beberapa formula *trial & error* dilakukan dengan metode kempa langsung. Semua bahan ditimbang dengan akurat kemudian zat aktif dan eksipien mannitol, laktosa supertab, dan *superdisintegrant* dengan bobot masing-masing formula di *mixing* (Prasad Gupta *et al.*, 2019) selama 15 menit. Campuran sebelumnya yang telah homogen ditambahkan Mg stearat dan *talc* dicampur ad homogen selama 5 menit, pencampuran menggunakan *cube mixer* (Legowo *et al.*, 2021). Semua bahan yang telah homogen dikempa menggunakan alat *single punch* dengan ukuran bobot tablet 200 mg (Warota *et al.*, 2018).

Tabel 4. Delapan formula hasil *run mixture trial & error simplex lattice design* variabel bebas *crospovidone* & *croscarmellose*

3.1. Uji waktu alir dan sudut diam. Pengujian menggunakan alat corong *flowmeter*. Uji laju alir serbuk dengan menimbang bahan lalu dimasukan kedalam corong *flowmeter*, saat dilakukan pengujian diukur waktu yang dibutuhkan semua bahan hingga mengalir melewati corong. Uji laju alir dalam satuan gr/detik, dikatakan baik bila dalam 100 gram bahan mengalir dalam kurun waktu kurang dari 10 detik. Pada pengujian sudut diam mengukur sudut dengan pengukuran sudut curam bukit yang terjadi dari aliran uji alir dengan rumus sebagai berikut tan (α) = tinggi kerucut / 0,5 diameter (Suciati & Setiyadi, 2020).

4. Validasi metode analisis

Validasi bertujuan untuk pemastian penggunaan metode analisis pada sebuah laboratorium yang digunakan telah memenuhi persyaratan dan mendapatkan data yang valid (Ramadhan & Musfiroh, 2021). Validasi ini dilakukan dengan menggunakan 2 larutan induk yaitu metanol sebagai pelarut pengujian keseragaman kandungan dan HCl 0,1N sebagai pelarut pengujian disolusi dengan konsentrasi 1000 ppm, kemudian dibuat kurva kalibrasinya. Seharusnya, pada proses validasi metode analisis, pembuatan larutan baku atau induk menggunakan larutan sampel tablet FDT loratadin.

4.1 Presisi. Nilai presisi menggunakan 3 replikasi dengan minimal 3 konsentrasi, toleransi nilai presisi yang baik $< 2\%$ (Ramadhan & Musfiroh, 2021). Konsentrasi dan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum yang didapatkan. Nilai presisi dinyatakan dalam nilai RSD (standar deviasi relatif) dengan rumus (Syahriana *et al.*, 2019) :

Keterangan :

RSD = Standar deviasi relatif

SD = Standar deviasi

\bar{X} = Kadar rata-rata zat aktif

Pada pembuatan larutan 3 konsentrasi, seharusnya dibuat dengan melarutkan 3 konsentrasi sampel pada konsentrasi 30, 45, dan 60 ppm, kemudian dibaca serapannya dan dihitung persentase presisinya.

4.2 Akurasi. Akurasi menggunakan 3 variasi konsentrasi. Konsentrasi digunakan untuk mengukur nilai akurasi (*recovery*) atau perolehan kembali dengan rumus (Syahriana *et al.*, 2019) :

Keterangan :

PK = Perolehan kembali
 Kt = Konsentrasi sampel yang terukur dari pengukuran
 Ks = Konsentrasi sampel sebenarnya

Pada pembuatan larutan 3 konsentrasi, seharusnya dibuat dengan membuat larutan sampel 3 konsentrasi baku yang masing-masing dicampur dengan placebo (Syahruni & Arrisujaya, 2019).

4.3 Penentuan LOD dan LOQ. Persamaan regresi linier dari kurva baku digunakan sebagai perhitungan LOD (batas deteksi) dan LOQ (kuantifikasi) dengan rumus (Ramadhan & Musfiroh, 2021) :

Keterangan :

σ = nilai standar deviasi

S = slope dari kuva baku

Keterangan :

σ = nilai standar deviasi

S = slope dari kuva baku

Pada kurva baku yang akan digunakan, seharusnya menggunakan kurva dari larutan sampel untuk kemudian digunakan sebagai perhitungan regresi linieranya.

5. Uji keseragaman kandungan

5.1 Pembuatan larutan induk. Loratadin baku ditimbang sebanyak 100 mg dan dilarutkan dengan metanol sebanyak 100 ml ad homogen kedalam labu takar 100 ml (Legowo *et al.*, 2021). Pembuatan larutan induk, seharusnya baku yang ditimbang dilarutkan dengan metanol bersama placebo.

5.2 Penetapan panjang gelombang. Panjang gelombang maksimum diukur menggunakan larutan induk dengan alat spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm, absorbansi maksimum yang tertera yang digunakan sebagai panjang gelombang maksimum (Fahira *et al.*, 2021) yang dilihat dari *peak* gelombang (Rosalina, 2008). Panjang gelombang maksimum berdasarkan teoritis berada pada 247 nm (Legowo *et al.*, 2021). Penetapan panjang gelombang maksimum disini seharusnya menggunakan larutan induk yang dilarutkan bersama dengan placebo, kemudian serapan sampel yang dihasilkan dikurangi dengan serapan placebo untuk mengetahui serapan yang sebenarnya tanpa adanya gangguan placebo.

5.3 Penetapan *operating time*. Larutan induk diambil dan diukur absorbansi dengan panjang gelombang yang telah di dapatkan, penentuan *operating time* pada interval waktu tertentu hingga didapatkan absorbansi yang stabil (Rahayu *et al.*, 2021).

5.4 Pembuatan kurva baku. Larutan baku yang digunakan dibuat dari larutan induk, kemudian dilakukan pengenceran dengan konsentrasi 5,0 ppm, 10,0 ppm, 15,0 ppm, 20,0 ppm, 25,0 ppm, dan 30,0 ppm yang dilarutkan pada labu ukur 50 ml menggunakan metanol, kocok ad larut, kemudian diamati absorbansi masing-masing konsentrasi menggunakan spektrofotometri UV-Vis (Legowo *et al.*, 2021).

5.5 Uji keseragaman kandungan. Pengujian ini menggunakan 10 tablet secara acak, dilakukan penimbangan tiap tablet, dinilai rerata dari 10 tablet. Kemudian digerus hingga menjadi serbuk, bobot serbuk harus setara dengan nilai rerata penimbangan 10 tablet. Serbuk dilarutkan menggunakan dapar metanol lalu diencerkan ad 25 ml, diambil sebanyak 0,5 ml untuk diencerkan ad 10 ml, dibaca absorbansinya dengan gelombang maksimum yang didapatkan. Kadar yang didapatkan dihitung menggunakan regresi linier kurva baku (Legowo *et al.*, 2021). Penentuan kadar loratadin menggunakan spektrofotometri UV-Vis (Lestari *et al.*, 2022). Pada pengujian keseragaman kandungan, blangko menggunakan larutan placebo dengan pelarut metanol.

6. Evaluasi mutu fisik sediaan tablet FDT loratadin

5.1. Uji tanggapan rasa. Uji tanggapan rasa diisi oleh responden pada angket yang disediakan, uji ini menggunakan 20 responden yang memberikan respon mengenai penerimaan rasa (Rochman *et al.*, 2019). Metode yang digunakan sebagai pegujian peringkat rasa yaitu uji hedonik yang menilai rentang kesukaan terhadap ukuran tertentu organoleptis, dari pengujian hedonik diberikan peringkat rasa (Hutabarat & Tanuwijaya, 2022) yaitu pahit, sedang, manis, dan sangat manis.

5.2. Uji kekerasan tablet. Uji kekerasan tablet dilakukan dengan menggunakan 10 tablet tiap formula dan diujikan menggunakan alat *hardness tester* dengan satuan kg (Fadhilah & Saryanti, 2019).

5.3. Uji kerapuhan tablet. Uji kerapuhan tablet menggunakan 20 tablet untuk setiap formulanya. Sebelum pengujian menggunakan alat *friability tester*, dilakukan pembersihan pengotor dari tablet dan

ditimbang. Lalu setelah pengujian dilakukan pembersihan pengotor kembali kemudian ditimbang bobot akhirnya. Hitung prosentase dari bobot awal dibagi dengan bobot akhir tablet (Nurdianti *et al.*, 2018).

5.4. Uji waktu hancur *in-vivo*. Pada uji *in-vivo* digunakan pengujian pada 20 responen dengan cara berkumur dahulu sebelum pengujian lalu tablet ditempatkan diatas lidah dengan tidak dikunyah dan ditelan (Wulandari *et al.*, 2019). Waktu hancur disyaratkan hancur dalam waktu tidak lebih dari 60 detik, pada waktu hancur secara aktual berkisar antara 5 sampai 30 detik (Siddiqui *et al.*, 2010).

5.5. Uji waktu pembasahan. Uji pembasahan tablet menggunakan kertas saring lingkar diameter 10 cm, ditambahkan metilen blue sebanyak 10 ml kemudian tablet di tempatkan di atas kertas saring yang telah di tambahkan metilen blue. Lama air hingga mencapai permukaan tablet digambarkan sebagai waktu pembasahan (Warota *et al.*, 2018).

5.6. Uji disolusi. Pengujian disolusi menggunakan medium disolusi HCl 0,1 N sebanyak 900ml dengan kecepatan 50 rpm selama 5 menit dijalankan dengan alat disolusi tipe dayung (*paddle*) (Eryani *et al.*, 2014) dengan suhu 37°C (Wahyuni *et al.*, 2018).

5.6.1 Pembuatan larutan induk. Larutan induk dibuat dengan melarutkan loratadin baku dengan HCl 0,1 N (Nurtanti *et al.*, 2010). Loratadin baku ditimbang 100 mg dan dilarutkan dengan HCl 0,1 N sebanyak 100 ml dalam labu takar. Laruta induk yang dipakai, seharusnya menggunakan larutan induk yang ditambahkan placebo.

5.6.2 Pembuatan kurva baku. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan membuat seri pengenceran dari larutan induk, pengenceran dibuat dalam 5,0 ppm; 10 ppm; 20 ppm; 30 ppm; 40 ppm; 50 ppm; 60 ppm menggunakan pelarut HCl 0,1 N dalam 50 ml pada labu takar 50 ml dan dibaca absorbansinya menggunakan spektrootometri UV-Vis (Nurtanti *et al.*, 2010).

5.6.3 Pembuatan medium disolusi. Pembuatan medium disolusi HCl 0,1 N dengan pengenceran HCl pekat 8,3 ml yang dilarutkan 1000 ml aquadest dalam gelas ukur (Wahyuni *et al.*, 2018).

5.6.4 Pengujian disolusi. Pengujian disolusi dilakukan dengan pengambilan sampel disolusi tiap formula sebanyak 5 ml pada waktu 0,5; 1,0; 2,0; dan 3,0 menit dan 5 menit (Warota *et al.*, 2018). Kemudian dilakukan pemeriksaan sampel yang terdisolusi pada spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang maksimum

loratadin 279 nm (Eryani *et al.*, 2014). Pada pengujian disolusi, seharusnya setiap sampel yang diuji dengan blangko pelarut yang ditambahkan palcebo dan dibandingkan dengan placebo yang diambil sesuai dengan menit disolusi yang digunakan,

7. Optimasi formula tablet FDT loratadin menggunakan *simplex lattice design*.

Penentuan formula yang optimum pada tablet FDT loratadin dilihat dari nilai pengujian mutu fisik tablet. Nilai pengujian mutu fisik tablet meliputi kekerasan dalam batas 1-3 kg, kerapuhan <1%, waktu hancur *in-vivo* < 60 detik, waktu pembasahan yang kecil <1 menit, dan disolusi yang maksimal kemudian dimasukan kedalam *software Design Expert* yang menggunakan metode *simplex lattice design*. Kemudian dilakukan analisis statistik terhadap nilai mutu fisik pada *software* tersebut hingga didapatkan nilai solusi formula yang optimal.

8. Verifikasi formula optimum

Formula yang telah dioptimasi kemudian dibuat kembali sediaan tablet dengan formula tersebut, nilai pengujian yang dihasilkan kemudian di uji statistik uji Paired T-test untuk melihat perbandingan yang dihasilkan dengan nilai uji yang diperoleh dari optimasi SLD. Nilai signifikansi yang kurang dari 0,05 menandakan bahwa sediaan yang diperoleh dari formula optimasi sudah sesuai.

E. Analisis Data

Analisis hasil pengujian dari beberapa parameter tertentu dilakukan dengan dua pendekatan, yaitu :

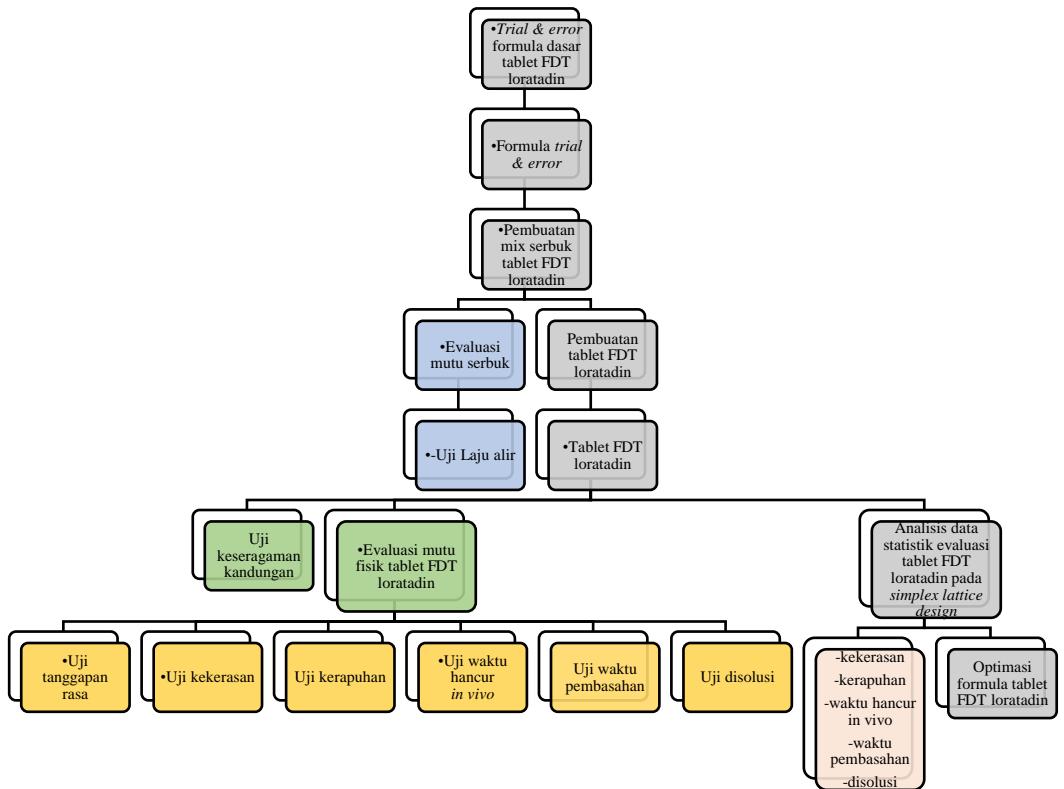
1. Pendekatan secara teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan yang tersedia pada Farmakope Indonesia dan kepustakaan yang lainnya. Data uji mutu fisik tablet seperti tanggapan rasa, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur *in-vivo*, waktu pembasahan, dan disolusi.

2. Pendekatan secara statistik

Data formula yang sudah di optimasi kemudian dilakukan pembuatan tablet dengan formula tersebut, nilai pengujian yang diperoleh kemudian di verifikasi dengan uji *Paired T-test* untuk melihat persamaan atau perbedaan yang dihasilkan dari sediaan dengan formula optimum yang dihasilkan.

F. Skema Penelitian



Gambar 6. Skema penelitian