

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Populasi dan sampel

Populasi yang diteliti mencakup semua objek yang menjadi sasaran dalam penelitian ini, yaitu tablet cepat hancur FDT yang dibuat dengan metode kempa langsung.

Sampel yang digunakan adalah tablet FDT metoklopramid yang diformulasikan dengan variasi kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* sebagai *superdisintegrant* menggunakan metode kempa langsung.

B. Variabel penelitian

1. Identifikasi variabel utama

Variabel utama mencakup identifikasi semua variabel yang diteliti secara langsung. Variabel utama terdiri dari variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel kendali. Penelitian ini, variabel utama yang digunakan adalah metoklopramid, tablet cepat hancur FDT, *croscarmellose sodium*, dan *crospovidone*.

2. Klasifikasi variabel bebas

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

Variabel tergantung adalah titik kritis persoalan kriteria didalam penelitian. Variabel tergantung yang digunakan yaitu karakter mutu fisik meliputi kekerasan,, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, dan disolusi.

Variabel kendali adalah variabel yang dikendalikan untuk mempengaruhi variabel tergantung dan variabel bebas. Variabel kendali yang digunakan didalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, suhu, kelembapan, tekanan, konsentrasi bahan, media uji).

3. Definisi oprasional variabel utama

Metoklopramid HCl adalah antagonis reseptor dopamin yang berfungsi sebagai obat antiemetik dan meningkatkan fungsi gastrointestinal, sering digunakan untuk mengatasi rasa mual dan muntah. Meskipun secara kimia berkaitan dengan procainamide.

FDT adalah jenis sediaan yang dirancang agar tablet dapat larut dengan segera di dalam mulut ketika tablet FDT bersentuhan dengan air liur, obat aktif dapat segera dilepaskan.

Croscarmellose sodium merupakan bahan atau excipient tablet sebagai penghancur yang dapat mengembang 4-8 kali dari ukuran aslinya, sehingga tablet dapat terdisintegrasikan dengan cepat (Farahiyah & Syaifullah Sulaiman, 2021)

Crospovidone adalah bahan atau eksipien dalam tablet yang berfungsi sebagai penghancur tablet dengan cepat melalui mekanisme disintegrasi saat bersentuhan dengan air, yang kemudian diikuti oleh pembengkakan yang cepat dan besar.

Evaluasi sifat mutu fisik sediaan yaitu kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, dan disolusi.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah mesin kempa tablet *single punch*, *stopwatch*, timbangan analitik, *HPLC*, mortar, stamper, *beaker glass*, labu tentukur, micropipet, corong, jangka sorong, *hardness tester*, *dissolution tester*, *HPLC*

2. Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini meliputi metoklopramid HCl, *croscarmellose sodium*, *crospovidone*, Laktosa SuperTab, talk, Mg stearat, mannitol, aspartam, *natrium asetat P*, aquadest, *asetonitril P*, *tetrametilamonium P*, *metanol P*, *asam asetat glasial P*, *methylene blue*

D. Jalannya penelitian

1. Formula FDT metoklopramid

Tabel 1. Formula dasar tablet FDT metoklopramid

Bahan	Komposisi (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
Metoclopramid	10	10	10	10	10
<i>Crospovidone</i>	0	2,5	5	7,5	10
<i>Croscarmellose</i>	10	7,5	5	2,5	0
Mannitol	74	74	74	74	74
Laktosa SuperTab	95	95	95	95	95
Aspartam	5	5	5	5	5
Talc	3	3	3	3	3
Magnesium stearat	3	3	3	3	3
Bobot total	200	200	200	200	200

Tahap ini mencampurkan hasil komposisi dan susunan bahan pada setiap formulasi. Bahan inert dan metoklopramid dicampur terlebih dahulu kecuali talk dan Mg stearat. Bahan dicampurkan menggunakan mixer selama 12 menit dengan kecepatan 25 rpm. Setelah itu, massa yang telah dicampur ditambahkan talk dan Mg stearat, kemudian diaduk kembali menggunakan mixer dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Campuran tersebut diuji aliran sebanyak 3 kali dan nilai rata-ratanya dihitung.

2. Pengujian sifat fisik granul

2.1 Waktu alir dan sudut diam. Massa granul sebanyak 100 gram dilewatkan ke dalam corong. Waktu yang dibutuhkan granul untuk melewati corong disebut waktu alir. Pengujian waktu alir dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung juga puratannya. Pengujian sudut diam dilakukan dengan menggunakan perangkat aliran corong. Pengujian laju alir serbuk dilakukan dengan cara menimbang bahan terlebih dahulu kemudian memasukkannya ke dalam corong aliran, selama pengujian, waktu yang diperlukan semua bahan untuk mengalir melalui corong diukur. Laju alir diukur dalam satuan gram per detik, dinyatakan baik jika 100 gram bahan dapat mengalir dalam waktu kurang dari 10 detik. Pada pengujian sudut diam, sudut diukur dengan mengukur kemiringan bukit yang dihasilkan dari aliran pengujian menggunakan rumus: $\tan(a) = \text{tinggi kerucut} / 0,5 \text{ diameter}$ (Suciati & Setiyadi, 2020) (Depkes, 2020).

3. Pembuatan tablet FDT

Pembuatan tablet FDT metoklopramid menggunakan *direct compression* atau kempa langsung. Metode ini tanpa melibatkan proses granulasi di mana bahan aktif dan eksipien dicampur secara homogen dan langsung dikempa menjadi tablet press. Metode ini umum digunakan karena melihat sifat masing-masing formula yang memiliki sifat alir yang baik. Setelah penimbangan semua bahan, bahan aktif dan bahan inert dicampurkan terlebih dahulu kecuali talc dan Mg stearat yang ditambahkan terakhir. Bahan sudah siap maka bisa dilakukan kempa langsung dengan alat kempa *single-punch*.

Mekanisme pembentukan tablet dilihat dari proses kompresi yang mengakibatkan partikel-partikel saling menempel karena gaya mekanik antara kompaksi dan tekanan, ikatan antarmolekul misalnya Van der Waals, ikatan hidrogen, dan ikatan lainnya, serta deformasi plastis dan elastis dari partikel masing-masing bahan. Kelebihan

metode ini selain cepat dan efisien juga cocok untuk bahan aktif yang sensitif dan tidak membutuhkan pelarut. Hal yang perlu diperhatikan juga permasalahan yang bisa saja muncul seperti debu yang dihasilkan terlalu tinggi, terbatas pada sifat fisik serbuk seperti higroskopis, dan masalah segregasi (Iqubal, 2014).

4. Evaluasi mutu fisik tablet FDT metoklopramid

4.1 Uji kekerasan tablet. Pengujian kekerasan tablet dilakukan dengan menggunakan 10 tablet dari masing-masing formula dengan bantuan alat *hardness tester* satu per satu. Tidak ada spesifikasi baku terkait syarat nilai kekerasan tablet menurut kompendial (Fadhilah & Saryanti, 2019). Spesifikasi kekerasan tablet di industri farmasi umumnya didapatkan berdasarkan trend dan disesuaikan dengan analisis risiko masing-masing produk. Trend nilai kekerasan pada beberapa jenis tablet seperti tablet konvensional: 4 - 8 kg; Tablet kunyah: < 13 kg; Tablet hisap: 7 - 14 kg; Tablet lepas lambat: 10 - 20 kg (Lieberman., 1998).

4.2 Uji kerapuhan tablet. Tablet yang telah ditimbang diuji menggunakan alat *friability tester* dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100x putaran). Jumlah tablet diuji jika bobot < 650 mg maka ambil sejumlah tablet setara dengan minimal 6,5 gram. Jika bobot tablet > 650 mg maka gunakan 10 tablet (Nurdianti *et al.*, 2018). Hasil didapatkan berdasarkan rumus berikut:

$$F = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100\%$$

F adalah persen friabilitas, W_0 adalah bobot awal, dan W_1 sebagai bobot setelah pengujian (Depkes, 2020).

5. Uji waktu hancur

5.1 Uji waktu hancur in vitro. Tablet ditempatkan pada cawan petri berdiameter 10 cm yang sudah berisi air sebanyak 20 mL. Waktu disintegrasi yang diperlukan adalah < 1 menit. Pengujian ini dilakukan menggunakan 6 tablet. (Sri Wulandari *et al.*, 2019).

5.2 Uji waktu pembasahan. Uji pembasahan tablet menggunakan kertas saring dengan lingkaran diameter 10 cm, kemudian tambahkan metilen blue sebanyak 10 ml lalu tablet ditempatkan diatas lidah kertas saring yang telah ditambahkan metilen blue. Lama air hingga mencapai permukaan tablet digambarkan sebagai waktu pembasahan (Watora *et al.*, 2018).

6. Verifikasi metode analisis

6.1 Penyesuaian system HPLC. Sistem HPLC disusun berdasarkan ketentuan yang terdapat dalam Farmakope Indonesia Edisi VI, yaitu dilengkapi dengan detektor UV dan kolom yang memiliki dimensi 4,6 mm x 25 cm yang telah diisi dengan fase gerak. Laju alir yang diterapkan adalah sekitar 1,5 mL per menit

6.2 Pembuatan fase gerak. Ditimbang 2,7 g natrium asetat P, kemudian larutkan dalam 500 mL air, ditambahkan 500 mL asetonitril P diaduk hingga homogen. Ditambahkan 2 mL larutan tetrametilamonium hidroksida P dalam methanol P (1:5), atur pH hingga 6,5 dengan asam asetat glasial P, kemudian saring fase gerak dan diawaudarakan

6.3 Pembuatan larutan induk. Ditimbang metoklopramid murni sejumlah 10 mg lalu dimasukkan kedalam labu takar 100 mL dan ditambahkan dengan asam fosfat 0,01 M hingga tanda batas kemudian homogenkan. Sebanyak 1 mL dipipet dan dimasukkan kedalam labu takar 10 mL lalu tambahkan dengan asam fosfat 0,01 M hingga tanda batas lalu homogenkan, sehingga didapatkan larutan metoklopramid dengan konsentrasi 10 ppm

6.4 Penentuan luas area baku metoklopramid. Larutan induk metoklopramid dengan konsentrasi 10 ppm diinjeksikan kedalam alat HPLC sebanyak ± 20 μ L kemudian dibaca pada panjang gelombang 309 nm

6.5 Pembuatan kurva baku metoklopramid. Larutan baku metoklopramid berkonsentrasi 100 ppm diencerkan hingga menjadi seri pengenceran 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 16 ppm dan 24 ppm, setiap larutan kemudian difilter menggunakan filter 0,45 μ m dan diinjeksikan ke dalam HPLC sebanyak sekitar 20 μ L sambil dibaca pada panjang gelombang tertinggi untuk mendapatkan luas area. Penghitungan dilakukan dengan cara memplot luas area terhadap konsentrasi sehingga diperoleh persamaan regresi linier bersama nilai kolerasinya.

6.6 Linieritas. Linieritas diukur menggunakan hasil persamaan antara absorbansi dan konsentrasi. Dalam penelitian ini, digunakan larutan metoklopramid dengan konsentrasi 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 16 ppm, dan 24 ppm yang telah difilter menggunakan filter 0,45 μ m, disonikasi selama 5 menit, dan kemudian diinjeksikan ke HPLC untuk dibaca pada panjang gelombang yang sesuai. Hasil dari

persamaan tersebut membentuk kurva dan dihitung nilai a, b, serta r. Linieritas yang ideal ditandai dengan nilai r sebesar 0,999 (Kemenkes RI, 2020).

6.7 Akurasi. Penetapan akurasi dilakukan melalui perbandingan antara sejumlah analit murni dan analit yang telah dicampur dengan placebo. Metoklopramid ditimbang sebesar 10 mg kemudian dilarutkan dalam 100 ml aquades untuk memperoleh konsentrasi sebesar 100 ppm. Dari konsentrasi ini, tiga volume sampel diambil, yaitu 5, 10, dan 15 mL. Setiap volume tersebut ditambahkan dengan 1 ml larutan placebo dalam labu takar berukuran 25 mL, kemudian ditambahkan aquades hingga mencapai tanda batas, dan difilter menggunakan saringan berukuran 0,45 µm sebelum disonikasi selama 5 menit. Larutan yang dihasilkan disuntikkan ke HPLC sebanyak sekitar 20 µL, kemudian diukur pada panjang gelombang maksimum metoklopramid untuk mendapatkan respon puncak yang utama.

Akurasi ditentukan berdasarkan nilai penerimaan kembali yang diperoleh dengan menggunakan rumus berikut.

% Penerimaan kembali =

$$\frac{(CF-CA)}{C \times A} \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

CF : Konsentrasi total sampel yang diperoleh dari pengukuran

CA : Konsentrasi sampel sebenarnya

CxA : Konsentrasi analit yang ditambahkan

Presentase kadar perolehan kembali yang baik berada pada rentang 95%-105% (Kemenkes RI, 2020).

6.8 Presisi. Tingkat yang diperlukan untuk memastikan bahwa pengujian akan memberikan hasil yang stabil . Metoklopramid ditimbang 10 mg dan dilarutkan dalam 100 ml aquadest untuk membuat larutan dengan konsentrasi 100 ppm. Larutan ini kemudian diambil 4 ml menggunakan pipet dan dimasukkan ke dalam labu ukur 25 ml , lalu ditambahkan 1 ml larutan placebo, dan aquadest ditambahkan hingga tanda batas. Hasil larutan ini disaring dengan filter 0,45 µL dan disonikasi selama 5 menit, kemudian dibaca pada panjang gelombang maksimum metoklopramid dan diukur respon puncak utama pada panjang gelombang maksimum metoklopramid. Pengujian ini diulang sebanyak 6 kali. Beberapa parameter yang diperlukan dalam

pengujian ini adalah standar deviasi dan standar deviasi relatif (RSD). Penentuan nilai standar deviasi menggunakan rumus berikut.

Keterangan :

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x^i - \bar{x})^2}{n-1}} \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan :

S = simpangan baku

Σ = symbol total penjumlahan

X = nilai masing-masing sampel

$\bar{X}$ = rata-rata sampel

n-1 = derajat kebebasan

Koefesien variasi adalah rasio standar deviasi terhadap rata-rata, nilai koefesien variasi (cv) dinyatakan dalam rumus dibawah ini

$$CV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100 \dots\dots\dots(3)$$

Keterangan :

CV = koefesien variasi

SD = standar deviasi

$\bar{X}$ = rata-rata

Nilai koefesien variasi yang baik yaitu kurang dari sama dengan 2% (Syahriana *et al.*,2019)

6.9 Spesifitas. Mengacu pada pedoman ICH, spesifisitas adalah kemampuan suatu metode untuk mengukur analit dengan tepat meskipun ada komponen lain seperti pengotor, degradasi produk, atau matriks sampel. Pengujian dilakukan dengan lingkungan standar dan larutan sampel secara bergantian ke dalam HPLC. Keduanya lalu direkam pada gelombang panjang 309 nm hingga terlihat waktu retensi dan luas area dari setiap sampel. Dalam analisis kuantitatif, spesifisitas dibuktikan dengan tidak adanya gangguan dari pengotor atau bahan tambahan. Pembuktian secara eksperimental dilakukan melalui metode spiking, yaitu menambah sejumlah eksipien atau cemaran ke dalam sampel obat. Suatu metode dianggap spesifik jika akurasi hasil penetapan kadar tidak dipengaruhi oleh keberadaan zat-zat asing tersebut (Kemenkes, 2020).

6.10 Uji keseragaman kandungan. Sebanyak 10 tablet FDT metoclopramide diambil, kemudian masing-masing tablet digerus dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100 mL , selanjutnya ditambahkan aquades hingga 70 mL. Larutan tersebut disonikasi selama 5 menit ,

lalu ditambahkan aquades hingga tanda batas dan penyaringan menggunakan filter 0,45 µm, hasil penyaringan pertama dibuang. Larutan tersaring kemudian dipipet 1 mL dan diencerkan dalam labu ukur 10 mL menggunakan aquades hingga tanda batas. Larutan uji dan larutan standar diinjeksikan ke dalam HPLC secara terpisah dengan volume ±20 µL, lalu direkam pada gelombang panjang metoklopramid maksimum dan diukur respon puncak utama. Persentase metoklopramid dihitung menggunakan rumus regresi linier untuk mengetahui kandungan metoklopramid pada setiap tablet.

$$\frac{C.Reg \times V \times FP}{Berat sampel} \times 100\% \dots \dots \dots (4)$$

Keterangan :

C Reg = concentration of regression (ppm)

V = Volume pelarutan awal sampel (ml)

Fp = Faktor pengenceran

Berat sampel = Berat sampel metoklopramid tertimbang (mg)

6.11 Uji Disolusi. Pengujian disolusi dilakukan dengan menggunakan alat dissolution tester tipe keranjang sesuai dengan monografi tablet metoklopramid HCl yang tertera dalam Farmakope Indonesia edisi VI. Media yang digunakan adalah air sebanyak 900 mL pada labu disolusi. Pengaduk diputar dengan kecepatan 50 rpm pada suhu 37°-40,5°C. Sampel diambil sebanyak 10 mL pada waktu 15 detik, 1 menit, 5 menit, 15 menit, 30 menit. Setiap pengambilan dilakukan pergantian media disolusi sebanyak 10 ml. Sampel yang diambil untuk diuji kelarutannya kemudian dilewatkan melalui saringan 0,45 µm dan disonikasi selama 5 menit. Larutan hasil pengujian dimasukkan ke dalam HPLC sebanyak kurang lebih 20 µL lalu direkam pada panjang gelombang maksimum metoklopramid dan respon puncak utama. (Depkes, 2020).

E. Analisis Data

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

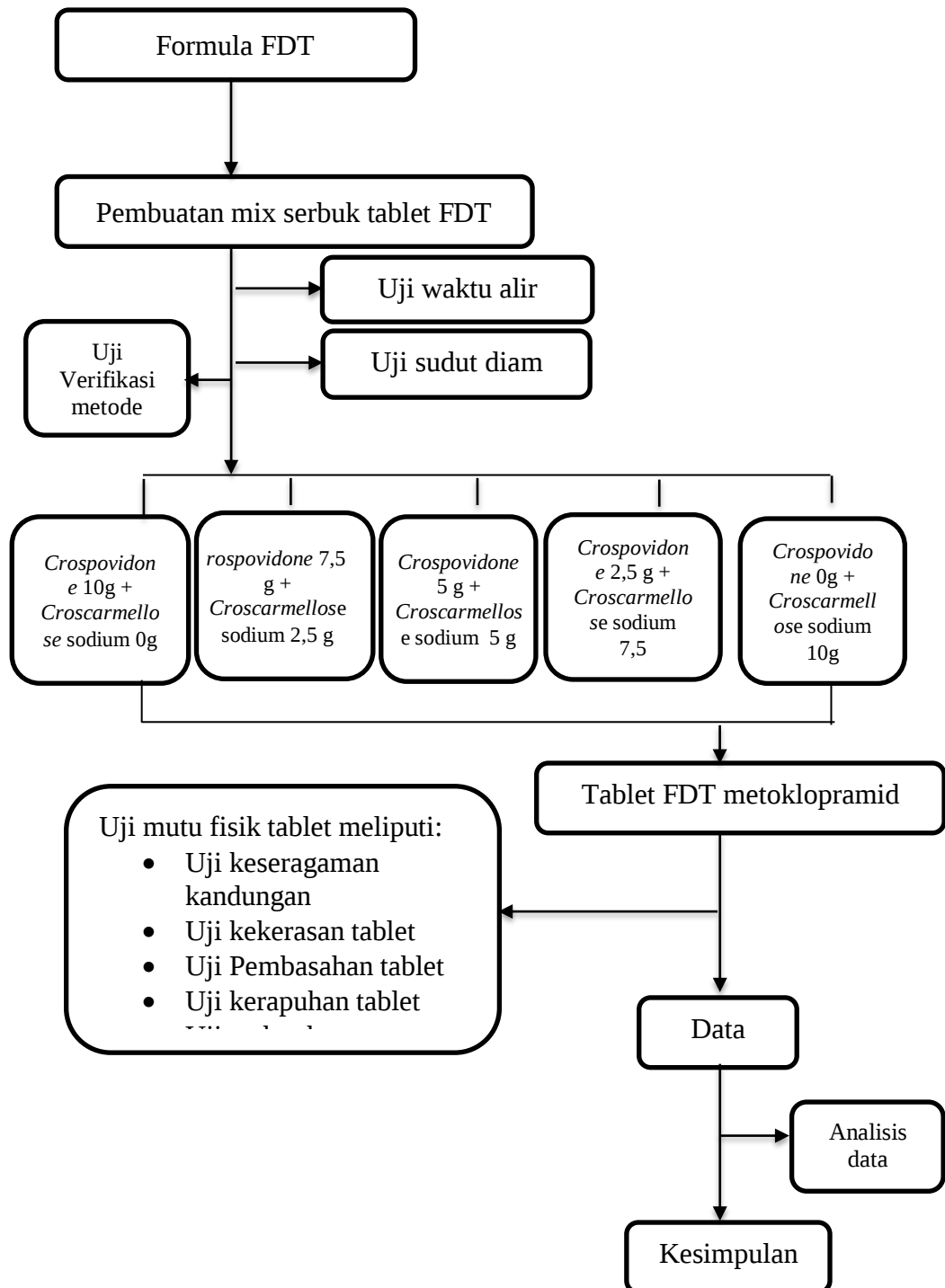
1. Pendekatan secara teoritis

Pendekatan dari segi teori data yang didapat melalui pengujian dibandingkan dengan standar yang terdapat di Farmakope Indonesia serta sumber referensi lainnya. Data mengenai uji kualitas fisik tablet mencakup, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, dan disolusi.

2. Pendekatan secara statistik

Data yang diperoleh dilakukan perhitungan statistik dengan uji normalitas data, jika data terdistribusi normal dilanjutkan dengan uji *Saphiro-Wilk*. Jika terdistribusi normal maka dilanjutkan *one way analysis of variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95%. Apabila nilai signifikan $p \leq 0,05$ maka menandakan adanya perbedaan signifikan secara statistik.

F. Skema Penelitian



Gambar 4. Skema pembuatan, analisis uji tablet FDT