

BAB III METODE PENELITIAN

A. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi merupakan seluruh subjek atau objek yang mempunyai karakteristik yang telah ditentukan sebelumnya oleh peneliti untuk dipahami dan ditarik kesimpulan. Populasi yang digunakan pada penelitian ini ialah sediaan tablet campuran interaktif ramipril ukuran *host* 18/40 dengan proporsi magnesium stearat dan talk.

2. Sampel

Sampel merupakan bagian kecil dari populasi yang diambil sebagai objek dalam penelitian yang mewakili seluruh populasi. Sampel pada penelitian ini ialah tablet campuran interaktif ramipril ukuran *host* 18/40 dengan proporsi magnesium stearat dan talk yaitu F1 (1,5:2,5), F2 (2,5:1,5), F3 (1:3), F4 (2:2), F5 (3:1), F6 (3:1).

B. Variabel Penelitian

1. Identifikasi Variabel Utama

Variabel utama pada penelitian ini ialah proporsi magnesium stearat dan talk dalam tablet campuran interaktif ramipril dengan ukuran *host* 18/40 terhadap mutu fisik dan profil disolusi tablet.

2. Klasifikasi Variabel Utama

Variabel utama diklasifikasikan menjadi 3 yaitu variabel bebas, variabel tergantung, dan variabel kendali. Variabel bebas merupakan variabel yang ditentukan oleh peneliti yang menyebabkan munculnya variabel lain. Variabel bebas pada penelitian ini ialah magnesium stearat dan talk dengan proporsi F1 (1,5:2,5), F2 (2,5:1,5), F3 (1:3), F4 (2:2), F5 (3:1), F6 (3:1) dalam sediaan tablet.

Variabel tergantung merupakan variabel yang dapat dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel tergantung pada penelitian ini ialah mutu fisik dan profil disolusi tablet campuran interaktif ramipril ukuran *host* 18/40 dengan proporsi magnesium stearat dan talk. Variabel kendali merupakan variabel yang dikendalikan selama proses penelitian agar tidak mempengaruhi variabel tergantung. Variabel kendali pada penelitian ini ialah metode pembuatan tablet campuran interaktif ramipril menggunakan kempa langsung dengan ukuran *host* 18/40.

3. Definisi Operasional Variabel Utama

Campuran interaktif adalah sistem pencampuran obat dengan ukuran *micronized*, di mana partikel-partikel kecil tersebut akan melekat pada permukaan partikel pembawa yang ukurannya lebih besar.

Magnesium stearat adalah eksipien pelicin yang berfungsi meningkatkan kemampuan alir campuran serbuk dan mengurangi gaya gesek pada mesin saat dikempa serta mencegah risiko kerusakan tablet.

Talk adalah eksipien pelicin yang berfungsi mengurangi adhesi antara campuran serbuk dan punch mesin kempa, sehingga mencegah risiko melekatnya serbuk pada punch mesin.

Proporsi magnesium stearat dan talk yang diformulasikan pada sediaan tablet campuran interaktif ramipril yaitu F1 (1,5:2,5), F2 (2,5:1,5), F3 (1:3), F4 (2:2), F5 (3:1), F6 (3:1) yang ditentukan berdasarkan *Simplex Lattice Design*

Ukuran *host* 18/40 adalah granul yang lolos ayakan *mesh* nomor 18 dan tidak lolos pada ayakan *mesh* nomor 40.

Mutu fisik tablet merupakan kumpulan parameter yang digunakan untuk menentukan kualitas fisik tablet untuk menjamin tablet yang dihasilkan telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan. Parameter yang digunakan dalam formulasi, yaitu kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur.

C. Alat dan Bahan

1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini ialah Neraca analitik, Ayakan *mesh* nomor 16, nomor 18 dan nomor 40, Labu ukur (Pyrex), *Cube Mixer*, Pipet volume, Batang pengaduk, Beaker glass (Iwaki), *Hardness tester* (Stokes skala 1-15 kg), Mesin pencetak tablet (*single punch*), *Tapping device*, *Disintegration tester*, *Friability tester* (Erweka tipe Gmb-H), *Dissolution tester* (USP TDT 08L) dan Spektrofotometer UV-Vis (Hitachi U-2009).

2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini ialah ramipril, amilum, laktosa, magnesium stearat, talk, *explotab*, PVP, *avicel* PH 102, *methanol pa* dan HCl 0,1 N

D. Metode Penelitian

1. Formula Tablet Ramipril

Pembuatan formula sediaan tablet ramipril menggunakan *software Design Expert* versi 13 dengan mengkombinasikan magnesium stearat dan talk.

Tabel 3. Hasil dari *software Simplex Lattice Design*

Komposisi	Run 1	Run 2	Run 3	Run 4	Run 5	Run 6
Mg stearat	0,75%	1,25%	0,5%	1%	1,5%	1,5%
Talk	1,25%	0,75%	1,5%	1%	0,5%	0,5%

Tabel 4. Formulasi sediaan tablet ramipril

Komposisi	Formula (mg)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Ramipril	5	5	5	5	5	5
PVP	10	10	10	10	10	10
Explotab	6	6	6	6	6	6
Mg stearat	1,5	2,5	1	2	3	3
Talk	2,5	1,5	3	2	1	1
Host Amilum dan laktosa (1:1)	160	160	160	160	160	160
Avicel PH 102	15	15	15	15	15	15
Bobot Tablet	200	200	200	200	200	200

Keterangan : F1 : Mg stearat : Talk (0,75:1,25)
 F2 : Mg stearat : Talk (1,25:0,75)
 F3 : Mg stearat : Talk (0,5:1,5)
 F4 : Mg stearat : Talk (1:1)
 F5 : Mg stearat : Talk (1,5:0,5)
 F6 : Mg stearat : Talk (1,5:0,5)

2. Pembuatan Granul / Host

Ditimbang bahan amilum dan laktosa sesuai dengan kebutuhan. Masukkan amilum dan laktosa dengan perbandingan 1:1 dan explotab ke dalam mortir, lalu tambahkan PVP dengan dilarutkan *aquadest* dan lakukan campuran hingga terbentuk massa granul yang siap diayak. Massa granul diayak dengan ayakan *mesh* nomor 16, kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 50°C selama kurang lebih 8 jam. Granul yang telah kering pada proses pengeringan, tahap terakhir yang dilakukan yaitu mengayak kembali granul dengan menggunakan ayakan *mesh* nomor 18/40 (Kuncahyo *et al.*, 2009).

3. Proses Pencampuran Interaktif Ramipril-Amilum-Laktosa

Menimbang granul kering lalu ditambahkan 5 gram ramipril dicampur menggunakan *cube mixer* dengan kecepatan 20 rpm hingga campuran homogen (CV < 5%) selama 1 jam. Mengambil 3 titik granul secara *random* setiap interval 30 menit untuk membuktikan campuran tersebut homogen, kemudian dilarutkan ke dalam methanol *pa*. Sampel

yang terlarut dalam larutan methanol *pa* dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang (λ) tertentu, lalu menghitung nilai CV. Bahan pelicin mg stearat dan talk ditambahkan ke dalam campuran interaktif selama 5 menit, serta tambahkan avicel PH 102 (Kuncahyo *et al.*, 2009). Rumus CV :

$$CV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan : CV = *Coefficient of Variation*

SD = Standar simpangan

X = Rata-rata kadar ramipril

4. Pengujian Mutu Fisik Granul

4.1 Uji waktu alir. Menimbang 100 gram granul dan masukkan ke dalam corong dan pastikan bagian bawah corong tertutup, lalu penutup corong dibuka sehingga granul mengalir sampai tidak tersisa. Hitung waktu alir dengan *stopwatch* dan dicatat waktu alirnya dimulai dari dibuka tutup corong hingga granul mengalir. Waktu alir yang baik untuk granul 100 gram yaitu ≤ 10 detik (Syahrina & Noval, 2021).

4.2 Uji sudut diam. Menimbang 100 gram granul dan masukkan ke dalam corong melalui tepi corong dan pastikan bagian bawah corong tertutup, kemudian penutup corong dibuka dan tampung granul yang mengalir menggunakan wadah datar. Menghitung sudut diam dengan cara mengukur tinggi dan diameter dari tumpukan granul, hasil tersebut dicatat (Devi *et al.*, 2018).

4.3 Uji pengetapan. Menimbang 50 gram granul dan masukkan ke dalam gelas ukur volume 100 mL, lalu granul diketuk dengan alat *tapping device* dan catat volume sebelum pengetapan (V_0). Mengatur ketukan alat *tapping device* sebanyak 500 kali hingga volume granul konstan dan catat volume setelah pengetapan (V_t).

$$\text{Rumus uji pengetapan (\%)} = \frac{V_0 - V_t}{V_0} \times 100\% \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan : V_0 = Volume sebelum pengetapan (mL)

V_t = Volume setelah pengetapan (mL)

Nilai indeks pengetapan yang baik < dari 10% menunjukkan granul memiliki sifat alir baik (Soemarie *et al.*, 2017).

5. Pembuatan Tablet Ramipril

Tablet ramipril dicetak dari berbagai variasi formula berdasarkan dari *Simplex Lattice Design*. Perbedaan formula menurut variasi bahan pelicin yang digunakan. Campuran interaktif granul ramipril dikempa

langsung menjadi tablet dengan bobot 200 mg (Herzanti & Suprpto, 2023).

6. Pengujian Mutu Fisik Tablet

6.1 Uji Kekerasan. Diambil 5 tablet, kemudian nyalakan alat *hardness tester* untuk dilakukan uji kekerasan satu persatu tablet. Mencatat skala kekerasan tablet yang muncul pada alat ketika tablet pecah (Saryanti, 2019).

6.2 Uji Kerapuhan. Menimbang tablet dengan total bobot tablet sebesar 6,5 gram lalu bersihkan tablet dari debu yang menempel dan hasil penimbangan tersebut (a gram). Tablet dimasukkan ke dalam alat *friabilator tester* dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit, lalu tablet dikeluarkan dari alat dan dibersihkan dari debu yang menempel dan ditimbang kembali (b gram) (Kusuma & Apriliani, 2018). Menghitung persentasi kerapuhan dengan rumus:

$$f = \frac{a-b}{a} \times 100\% \dots\dots\dots(4)$$

Keterangan : a = berat awal (g)

b = berat akhir (g)

Nilai kerapuhan yang baik yaitu $\leq 1\%$.

6.3 Uji Waktu Hancur. Uji ini dilakukan dengan 6 tablet, nyalakan alat dan atur suhu medium air 36°C - 38°C . Masukkan tablet satu persatu ke dalam keranjang pada alat *disintegration tester* dan *stopwatch* pada saat proses uji. Waktu hancur tablet dicatat bila tidak ada tablet yang tersisa diatas kasa, syarat waktu hancur tablet yaitu ≤ 15 menit (Cahyani *et al.*, 2023).

7. Penentuan Kurva Baku Untuk Keceragaman Kandungan dan Penetapan Kadar Ramipril

7.1 Pembuatan Larutan Induk. Menimbang sebanyak 10 mg serbuk ramipril dan masukkan ke dalam labu ukur 100 mL, lalu tambahkan methanol *pa* sampai tanda batas. Larutan induk dihomogenkan dan dihasilkan konsentrasi 100 ppm (Musiam & Alfian, 2017).

7.2 Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum. Larutan induk dipipet 2 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan tambahkan methanol *pa* sampai tanda batas hingga diperoleh larutan konsentrasi 20 ppm. Lakukan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang 200-300 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Rusli *et al.*, 2023).

7.3 Penentuan *Operating Time*. Larutan induk 100 ppm dipipet sebanyak 2 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan tambahkan methanol *pa* hingga tanda batas, lalu dimasukkan ke dalam kuvet untuk dibaca absorbansinya mulai dari 0 menit hingga waktu tertentu, hingga hasil absorbansi yang didapatkan konstan (Kumar *et al.*, 2020).

7.4 Pembuatan Kurva Baku. Larutan induk 100 ppm diencerkan menjadi 5 seri pengenceran. Setiap seri pengenceran masukkan ke dalam labu ukur dan tambahkan methanol *pa* ad tanda batas, diperoleh konsentrasi 5 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm dan 12 ppm. Absorbansi masing masing larutan diukur pada panjang gelombang maksimum (Rusli *et al.*, 2023).

7.5 Uji Keseragaman Kandungan. Menimbang 10 tablet satu persatu dan digerus hingga halus, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL tambahkan methanol sampai tanda batas dan dihomogenkan. Larutan tersebut disaring dengan kertas saring dan lakukan pemipetan sebanyak 1 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan tambahkan methanol hingga tanda batas. Larutan tersebut diukur serapannya pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum. Kurva kalibrasi digunakan untuk menghitung kadar ramipril dari data serapannya (Arista *et al.*, 2018). Uji keseragaman kandungan ini dilakukan menghitung rata-rata kadar tablet ramipril kemudian dihitung nilai SD untuk menentukan nilai rujukan (M Kasus) yang dapat menghasilkan nilai keberterimaan (NP), dinyatakan memenuhi syarat bila nilai keberterimaan 10 tablet kurang atau sama dengan L1% (15%) (Kemenkes RI., 2020). Rumus nilai keberterimaan (NP) :

$$NP : | M - \bar{x} | + ks \dots\dots\dots(5)$$

Keterangan : NP = nilai keberterimaan

M = nilai rujukan

$\bar{x}$ = rata-rata kadar kandungan

k = konstanta keberterimaan

s = simpangan baku

7.6 Penetapan Kadar. Menimbang 10 tablet dan digerus hingga halus. Serbuk tersebut ditimbang setara 5 mg ramipril, lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 50 mL tambahkan methanol sampai tanda batas dan dihomogenkan. Lakukan pemipetan sebanyak 1 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan tambahkan methanol hingga tanda batas dan didapatkan konsentrasi 10 ppm. Larutan tersebut diukur serapannya pada Spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum yang

telah ditetapkan pada kurva baku dan dihitung menggunakan persamaan $y=a+bx$ (Musiam & Alfian, 2017). Syarat kadar pada sediaan tablet ramipril yaitu 90-105% (Kemenkes RI., 2020). Rumus penetapan kadar:

$$\% \text{ kadar} = \frac{\text{C}_{\text{reg}} \times \text{Volume pembuatan} \times \text{Faktor pengenceran}}{\text{Bobot sampel}} \times 100 \% \dots(6)$$

8. Uji Disolusi Tablet

Uji disolusi menggunakan alat *dissolution tester* USP XXII, uji ini dilakukan dengan cara masukkan tablet ke dalam labu disolusi yang berisi 500 mL medium disolusi *asam hidroklorida* 0,1N dengan suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengaduk dayung 50 rpm. Sampel dipipet 10 mL pada menit ke-5, 10, 15, dan 30 masukkan ke dalam vial. Syarat disolusi tablet ramipril yaitu toleransi dalam 30 menit harus larut $> 80\%$ ke dalam medium disolusi (Kemenkes RI, 2020). Masing-masing sampel yang telah diambil pada alat disolusi tersebut harus diganti dengan 10 mL larutan baru. Absorbansi diukur dengan spektrofotometri UV-Vis dengan panjang gelombang tertentu (Kuncahyo *et al.*, 2009).

8.1 Pembuatan Larutan Induk. Menimbang sebanyak 10 mg serbuk ramipril dan masukkan ke dalam labu ukur 100 mL, lalu tambahkan HCl 0,1 N sampai tanda batas. Larutan induk dihomogenkan dan dihasilkan konsentrasi 100 ppm (Musiam & Alfian, 2017).

8.2 Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Larutan induk dipipet 2 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan tambahkan HCl 0,1 N samapi tanda batas hingga diperoleh larutan konsentrasi 20 ppm. Lakukan pembacaan absorbansi pada panjang gelombang 200-400 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis (Rusli *et al.*, 2023).

8.3 Penentuan Operating Time. Larutan induk 100 ppm dipipet sebanyak 2 mL masukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan tambahkan HCl 0,1 N hingga tanda batas, lalu dimasukkan ke dalam kuvet untuk dibaca absorbansinya mulai dari 0 menit hingga waktu tertentu, hingga hasil absorbansi yang didapatkan konstan (Kumar *et al.*, 2020).

8.4 Pembuatan Kurva Baku. Larutan induk 100 ppm diencerkan menjadi 5 seri pengenceran. Setiap seri pengenceran masukkan ke dalam labu ukur dan tambahkan HCl 0,1 N ad tanda batas, diperoleh konsentrasi 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, dan 20 ppm. Absorbansi masing masing larutan diukur pada panjang gelombang maksimum (Rusli *et al.*, 2023).

9. Validasi Metode Analisis

9.1 Linearitas. Data hasil pengukuran absorbansi pada kurva kalibrasi dianalisis dengan metode regresi linear antara konsentrasi dan absorbansi untuk memperoleh nilai linearitas yang dinyatakan sebagai koefisien korelasi (r) (Kuncahyo *et al.*, 2025).

9.2 Limit of Detection (LOD) dan Limit of Quantitation (LOQ). Membuat larutan induk dengan seri pengenceran konsentrasi 5 ppm, 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm dan 12 ppm. Mengukur absorbansinya pada spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum, lalu menghitung persamaan garis linear $y = a + bx$ dan menghitung simpangan baku residual atau Sy/x (Arista *et al.*, 2018).

9.3 Presisi. Mengambil 1 konsentrasi dari seri pengenceran pada kurva kalibrasi, lalu diukur absorbansinya pada gelombang panjang maksimum dilakukan sebanyak 6 replikasi. Data yang diperoleh dicatat dan dianalisis untuk menentukan nilai presisi (Kuncahyo *et al.*, 2025).

9.4 Akurasi. Membuat larutan ramipril dengan 3 seri konsentrasi. Mengukur masing-masing serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum dilakukan 3 replikasi. Data yang diperoleh dari masing-masing konsentrasi dicatat dan dianalisis untuk menentukan nilai akurasi (Harmono, 2020).

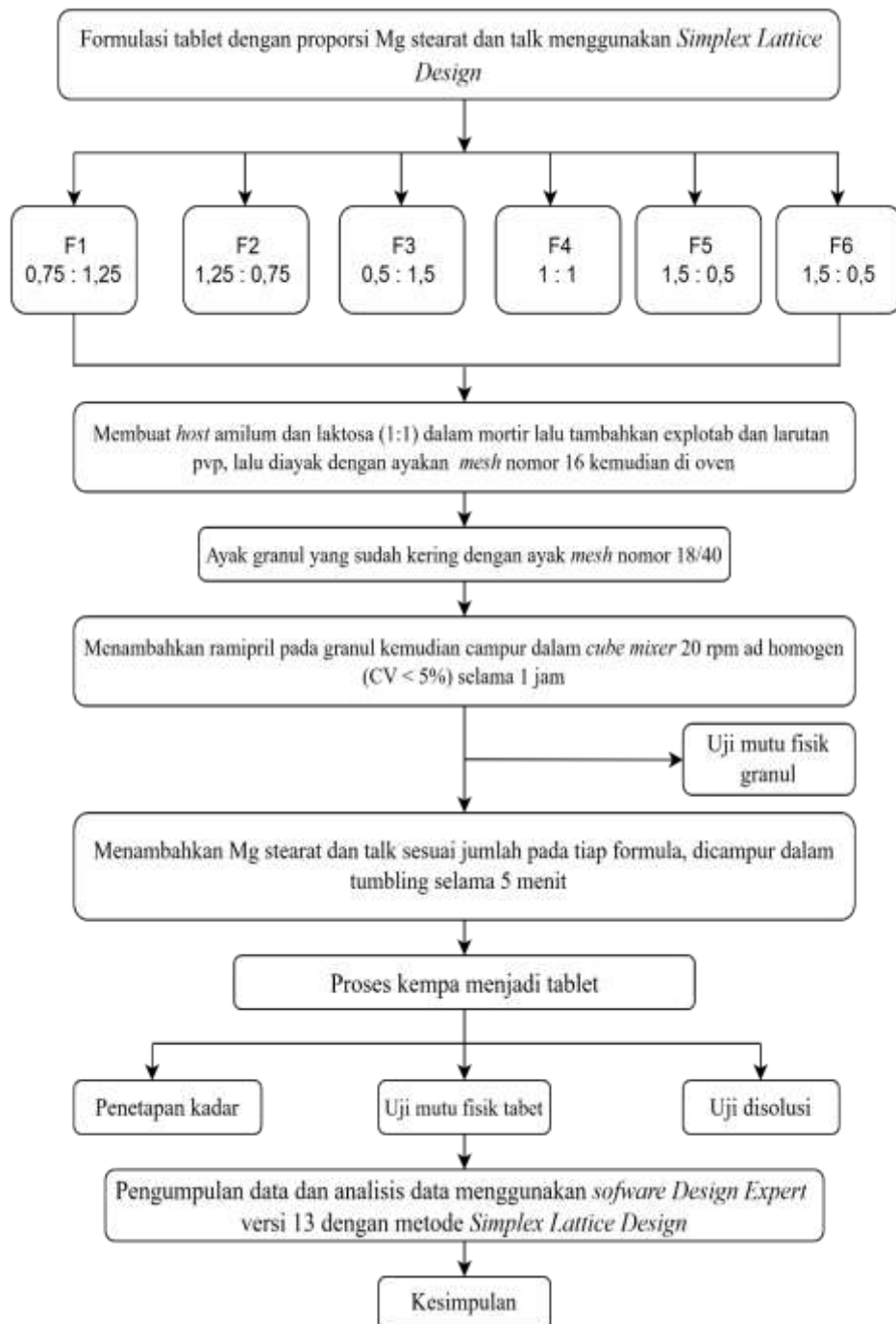
9.5 Spesifisitas. Menimbang 10 tablet dan digerus dalam mortir hingga halus, kemudian ditimbang setara dengan 5 mg ramipril dilarutkan dalam labu ukur 50 mL dan dilakukan pengenceran. Hasil panjang gelombang maksimum dibandingkan dengan panjang gelombang maksimum pada baku ramipril. Syarat perbedaan puncak serapan pada sampel dan baku ramipril tidak lebih dari 2 (Kemenkes RI, 2020).

E. Analisis Data

Hasil pengujian mutu fisik tablet campuran interaktif ramipril ukuran *host* 18/40 yang disusun menggunakan metode *Simplex Lattice Design* dengan bantuan *software Design Expert* versi 13. Parameter pengujian mutu fisik tablet meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur dan disolusi tablet yang dianalisis berdasarkan proporsi magnesium stearat dan talk. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji ANOVA dan permukaan respon digunakan untuk mengevaluasi pengaruh masing-

masing komponen, selanjutnya dilakukan proses optimasi untuk menentukan formula dengan proporsi Mg stearat dan talk yang optimal.

F. Skema Penelitian



Gambar 8. Skema Penelitian