



**OPTIMASI FORMULA TABLET *EFFERVESCENT*
DISPERSI PADAT MELOKSIKAM MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

Oleh:

Tiara Berlianti

NIM 132210101085

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017



**OPTIMASI FORMULA TABLET *EFFERVESCENT*
DISPERSI PADAT MELOKSIKAM MENGGUNAKAN
DESAIN FAKTORIAL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Studi Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

Tiara Berlianti

NIM 132210101085

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2017

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda Drs. Suharsono, M.Pd. dan Ibunda Murdli'ah, S.Pd., SD. tercinta yang telah mencurahkan seluruh perhatian, pengorbanan, cinta dan kasih sayang, pengorbanan, serta mendoakanku dengan penuh kesabaran berharap yang terbaik selalu hadir dalam hidupku.
2. Adikku Rahardyan Furqon Darajati yang selalu menjadi penyemangat sejati dan inspirasi dalam hidupku.
3. Para pahlawan tanpa tanda jasa yang telah membagi ilmunya tanpa pamrih di SDN Ngrojo, SMPN 01 Jatirogo-Tuban, SMA 01 Bojonegoro, dan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
4. Almamater tercinta, Fakultas Farmasi Universitas Jember, semoga skripsi ini dapat menambah manfaat.

MOTTO

Adigang, adigung, adiguna, adiwicara.

Times is not measured by the passing of years but by what one does, what one feels,
and what one achieves.

(Jawaharlal Nehru)

I am only one; but still I am one. I cannot do everything, but still I can do something.

I will not refuse to do something I can do.

(Helen Keller)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tiara Berlianti

NIM :132210101085

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Optimasi Formula Tablet *Effervescent* Dispersi Padat Meloksikam Menggunakan Desain Faktorial” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi yang sudah saya sebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan dalam institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 3 Mei 2017
Yang menyatakan,

Tiara Berlianti
NIM 132210101085

SKRIPSI

**OPTIMASI FORMULA TABLET *EFFERVESCENT* DISPERSI PADAT
MELOKSIKAM MENGGUNAKAN DESAIN FAKTORIAL**

Oleh
Tiara Berlianti
NIM 132210101085

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, SF.,M.Sc.,Apt

Dosen Pembimbing Anggota : Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Optimasi Formula Tablet *Effervescent* Dispersi Padat Meloksikam Menggunakan Desain Faktorial” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Rabu, 3 Mei 2017

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember

Tim Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Lusia Oktora R.K.S, SF.,M.Sc.,Apt.
NIP.197910032003122001

Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt.
NIP.197503092001121001

Tim Penguji

Tim Penguji I

Tim Penguji II

Viddy Agustian R, S.Farm., M.Sc., Apt.
NIP. 198608302009121007

Lidya Ameliana, S.Si.,Apt., M.Farm.
NIP. 198004052005012005

Mengesahkan

Dekan,



Lesty Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm.

NIP. 197604142002122001

RINGKASAN

Optimasi Formula Tablet *Effervescent* Dispersi Padat Meloksikam Menggunakan Desain Faktorial: Tiara Berlianti, 132210101085; 62 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Meloksikam merupakan salah satu obat AINS yang dapat digunakan dalam pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya (BNF, 2009). Bentuk sediaan seperti tablet adalah sediaan yang paling banyak digunakan dalam pemberian obat, namun kebanyakan pasien lanjut usia banyak mengalami kesulitan menelan sehingga akan menolak apabila diberikan bentuk sediaan tablet. Salah satu cara untuk menghindari hal tersebut adalah dengan mengembangkan meloksikam dalam bentuk sediaan tablet *effervescent*. Tantangan dalam formulasi sediaan tablet *effervescent* meloksikam adalah kelarutan meloksikam yang sangat rendah dalam air. Strategi yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan meloksikam adalah dengan pengembangan dalam bentuk dispersi padat. Dispersi padat dibuat menggunakan PEG 6000 sebagai pembawa, perbandingan meloksikam-PEG 6000 (1:8), dispersi padat dengan metode peleburan sesuai penelitian Shenoy dan Pandey (2008).

Tablet *effervescent* adalah tablet yang menghasilkan gas karbondioksida (CO_2) sebagai hasil reaksi antara senyawa asam dan senyawa karbonat dengan air. Formula tablet *effervescent* membutuhkan komponen asam dan basa sebagai pembentuk gas. Komponen asam dan basa yang digunakan adalah asam sitrat dan natrium bikarbonat. Komponen tersebut selanjutnya dioptimasi dengan tujuan untuk mengetahui formula optimum dari komponen asam dan basa serta interaksi keduanya terhadap respon yang telah ditentukan dengan menggunakan desain faktorial. Pada metode desain faktorial dibuat empat rancangan formula (formula 1, formula a, formula b, formula

ab) dengan jumlah asam sitrat aras rendah 6 mg dan jumlah aras tinggi 35 mg serta jumlah natrium bikarbonat aras rendah 18 mg dan aras tinggi 105 mg. Respon yang digunakan yaitu kekerasan tablet, waktu larut, dan persen obat terlepas pada menit ke-30. Masing-masing respon dianalisis dengan *software Design Expert trial version 10.0.5* untuk memperoleh konsentrasi optimum sesuai kriteria respon yang diharapkan. Kriteria yang diharapkan adalah kekerasan 2-4 kg, waktu larut ≤ 300 detik, dan persen obat terlepas pada menit ke-30 $\geq 70\%$.

Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa kekerasan yang dimiliki tablet secara urut dari yang paling keras yaitu formula ab > formula b > formula a > formula (1). Urutan waktu larut tablet *effervescent* dari yang paling cepat yaitu formula (1) > formula b > formula ab > formula a. Hasil persen obat terlepas pada menit ke-30 dari jumlah paling banyak adalah formula b > formula ab > formula 1 > formula a.

Berdasarkan hasil pengolahan data respon kekerasan, waktu larut, dan obat terlepas pada menit ke-30, maka diperoleh data efek faktor asam sitrat, natrium bikarbonat, dan interaksi keduanya terhadap masing-masing respon. Kekerasan diketahui meningkat dengan semakin banyak asam sitrat dan natrium bikarbonat yang digunakan dalam formula, sedangkan interaksi kedua bahan akan menurunkan kekerasan tablet. Waktu larut dipersingkat dengan penambahan natrium bikarbonat dan interaksi kedua bahan, sebaliknya penambahan asam sitrat akan memperpanjang waktu larut. Semakin banyak asam sitrat yang digunakan dalam formula akan menurunkan persen obat terlepas. Sebaliknya penambahan natrium bikarbonat dan interaksi kedua bahan dapat meningkatkan persen obat terlepas. Konsentrasi optimum asam sitrat adalah 6 mg dan konsentrasi natrium bikarbonat adalah 105 mg.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Optimasi Formula Tablet *Effervescent* Dispersi Padat Meloksikam Menggunakan Desain Faktorial”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ibu Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
2. Ibu Lusia Oktora Ruma Kumala Sari, SF., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Eka Deddy Irawan, S.Si., M.Sc., Apt. selaku Dosen Pembimbing Anggota yang penuh kesabaran memberi bimbingan, dorongan, meluangkan waktu, pikiran, perhatian dan saran kepada penulis selama penyusunan skripsi ini sehingga bisa terlaksana dengan baik;
3. Bapak Viddy Agustian Rosyidi, S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Dosen Penguji I dan Ibu Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm. selaku Dosen Penguji II, terima kasih atas saran dan kritik yang diberikan demi kesempurnaan skripsi ini;
4. Ibu Nia Kristiningrum, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing dan memberikan arahan selama penulis menjadi mahasiswa;
5. Seluruh Dosen Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis;

6. Ibu Solihatus Sallamah, A.Md. dan Ibu Titin Nur Farida, S.Farm., Apt. selaku teknisi Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi, terima kasih atas segala bantuannya selama proses penyelesaian skripsi ini;
7. Ibuku yang mengajarkanku kasih sayang, kesabaran, dan keikhlasan, Bapakku yang mengajarkanku keberanian, kerja keras, dan kemandirian;
8. Adikku yang telah mengajarkanku makna kedewasaan dan yang telah mencurahkan dukungan serta perhatian walaupun terpisah 12.607 km;
9. Sahabatku Fitri Wulan Andriyani terima kasih atas waktu, perhatian, pengertian serta pundak yang selalu ada untuk bersandar;
10. Partner kerjaku Eunike Aprilianio terimakasih atas kerja sama, semangat dan kebersamaan menjalani suka duka selama penelitian ini;
11. Teman-teman skripsi farmasetika Muflikhatun Nisa', Firda Ratna Safitri, Fikriatul Hidayah, Nindi Dipamela Yuniar, Amirotu Sajidah, Maulidia Maharani, Fatimah Azzahra, Stella Christa, Meiliyah, Rifi, Friska, dan Mbak Sol yang selalu mehadirkan keceriaan di dalam lab dan selalu siap memberi bantuan tenaga serta pikiran, terima kasih kawan;
12. Teman-teman yang selalu ada Carina Puspita Kadarwenny, Adisty Nurwildani, dan Wahyu Agustina, terima kasih atas segala bantuannya sehingga salah satu prioritas hidupku dapat tercapai;
13. Teman-teman KKN 039 Ida, Mbak Yeni, Zulfa, Tia, Retno, Yofan, Ardy, dan Idris, yang selalu menghadirkan tawa dan bersedia diganggu setiap saat, terima kasih atas semua pengalaman yang kalian berikan;
14. Teman-teman seperjuangan angkatan 2013 Farmasetamol yang telah berjuang bersama-sama demi sebuah gelar Sarjana Farmasi dan yang akan selalu hidup menjadi sebuah keluarga;
15. Teman-teman kos Anisa Hanif R.A., Adina Puspita, dan Fariyah Yuliana yang memberikan kenyamanan, semangat dan perhatian kepada penulis;

16. Karyawan umum, akademik, kemahasiswaan, teknisi laboratorium dan satpam Fakultas Farmasi;
17. Semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung memberikan bantuan dan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan pada skripsi ini sehingga penulis juga menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 3 Mei 2017

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Meloksikam	6
2.2 Tablet Effervescent.....	7
2.2.1 Definisi	7
2.2.2 Reaksi <i>Effervescent</i>	8
2.3 Bahan Tambahan Tablet <i>Effervescent</i>.....	9
2.3.1 Sumber Asam.....	9
2.3.2 Sumber Basa	10
2.3.3 Bahan Pengisi	10
2.3.4 Bahan Pelincir.....	11
2.4 Dispersi Padat	11
2.5 Metode Kempa Langsung.....	12
2.6 Desain Faktorial.....	13
BAB 3. METODE PENELITIAN	16
3.1 Rancangan Penelitian.....	16
3.2 Variabel Penelitian	18
3.2.1 Variabel Bebas.....	18
3.2.2 Variabel Terikat	18
3.2.3 Variabel Terkendali	18

3.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	18
3.4	Alat dan Bahan Penelitian	19
3.4.1	Alat	19
3.4.2	Bahan	19
3.5	Prosedur Penelitian	19
3.5.1	Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	19
3.5.2	Uji Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam.....	20
3.5.3	Karakterisasi Dispersi Padat	23
3.5.4	Susunan Formula Penelitian	23
3.5.5	Pencampuran Bahan	25
3.5.6	Evaluasi Campuran Serbuk.....	25
3.5.7	Pencetakan Tablet <i>Effervescent</i>	27
3.5.8	Evaluasi Tablet <i>Effervescent</i>	28
3.6	Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum	30
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	31
4.1	Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam	31
4.2	Evaluasi Hasil Dispersi Padat Meloksikam	32
4.1.1	Pengujian FTIR Dispersi Padat Meloksikam	32
4.2.1	Pengujian Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam.....	33
4.3	Pembuatan Campuran Serbuk <i>Effervescent</i> Meloksikam.....	38
4.4	Evaluasi Campuran Serbuk	39
4.4.1	Pengujian Laju Alir dan Sudut Diam	39
4.4.2	Pengujian Bulk Density dan Tapped Density	41
4.4.3	Pengujian Homogenitas Meloksikam dalam Campuran Serbuk	42
4.5	Pencetakan Tablet <i>Effervescent</i>.....	43
4.6	Evaluasi Tablet <i>Effervescent</i>.....	44
4.6.1	Pengujian Keseragaman Ukuran Tablet	44
4.6.2	Pengujian Kekerasan Tablet	44
4.6.3	Pengujian Kerapuhan Tablet.....	45
4.6.4	Pengujian Waktu Larut	46
4.6.5	Pengujian Keseragaman Kandungan	47
4.6.6	Pengujian Pelepasan Obat secara <i>In Vitro</i>	48
4.7	Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum	49
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	56
5.1	Kesimpulan	56
5.2	Saran.....	56
	DAFTAR PUSTAKA	57
	LAMPIRAN.....	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial.....	24
3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial.....	24
3.3 Susunan formula tablet <i>effervescent</i>	24
3.4 Hubungan sudut diam dengan sifat alir	25
3.5 Hubungan kecepatan alir dengan sifat alir serbuk.....	26
3.6 Persyaratan indeks Carr dan <i>Hausner's ratio</i> terhadap sifat alir.....	27
4.1 Hasil FTIR meloksikam murni, PEG 6000, dan dispersi padat.....	32
4.2 Hasil pengujian homogenitas dan penetapan kadar meloksikam dalam dispersi padat.....	37
4.3 Susunan formula tablet <i>effervescent</i>	38
4.4 Hasil uji laju alir campuran serbuk.....	39
4.5 Hasil uji sudut diam campuran serbuk	40
4.6 Nilai indeks Carr dan <i>Hausner's ratio</i> campuran serbuk.....	41
4.7 Hasil pengujian homogenitas meloksikam dalam campuran serbuk.....	42
4.8 Hasil uji keseragaman ukuran tablet.....	44
4.9 Hasil uji kekerasan tablet.....	45
4.10 Hasil uji kerapuhan tablet.....	45
4.11 Hasil uji waktu larut tablet <i>effervescent</i>	46
4.12 Hasil uji keseragaman kandungan tablet	47
4.13 Nilai efek faktor asam sitrat, natrium bikarbonat, dan interaksinya.....	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur meloksikam.....	6
2.2 Proses disolusi tablet <i>effervescent</i>	8
2.3 Ilustrasi interaksi pada desain faktorial	14
3.1 Rancangan kerja pembuatan dispersi padat meloksikam	16
3.2 Skema rancangan kerja penelitian	17
4.1 Hasil analisis FTIR	33
4.2 Kurva penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam dalam dapar fosfat pH 6,8±0,05	34
4.3 Kurva baku meloksikam dalam dapar fosfat pH 6,8±0,05	35
4.4 Kurva pengaruh PEG 6000 terhadap serapan meloksikam	36
4.5 Tablet <i>effervescent</i> meloksikam	43
4.6 Profil pelepasan meloksikam dari ntablet tiap satuan waktu.....	48
4.7 <i>Contour plot</i> respon kekerasan	52
4.8 <i>Contour plot</i> respon waktu larut.....	53
4.9 <i>Contour plot</i> respon obat terlepas.....	54
4.10 <i>Overlay plot</i>	55

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
4.1 Tabulasi Rendemen Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 (1:8).....	63
4.2 Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH 6,8±0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum.....	63
4.3 Hasil Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH 6,8±0,05	64
4.4 Tabulasi Hasil Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Meloksikam dalam Dispersi Padat	65
4.5 Tabulasi Penetapan Kadar dan Pengujian Homogenitas Meloksikam dalam Dispersi Padat	66
4.6 Karakterisasi Dispersi Padat	68
4.6.1 Spektra FTIR Meloksikam	68
4.6.2 Spektra FTIR Matriks PEG 6000	69
4.6.3 Spektra FTIR Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000	70
4.7 Tabulasi Pengujian Sifat Campuran Serbuk	71
4.7.1 Tabulasi Pengujian Sudut Diam dan Laju Alir Serbuk	71
4.7.2 Tabulasi Pengujian <i>Bulk</i> dan <i>Tapped Density</i>	71
4.8 Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk	72
4.8.1 Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk Formula 1	72
4.8.2 Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk Formula a	72
4.8.3 Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk Formula b	73
4.8.4 Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk Formula ab	73
4.8.5 Contoh Perhitungan Homogenitas Meloksikam dalam Campuran Serbuk	73
4.9 Tabulasi Hasil Pengukuran Keseragaman Ukuran Tablet	74
4.10 Tabulasi Hasil Pengukuran Kekerasan Tablet	75
4.11 Tabulasi Hasil Pengukuran Kerapuhan Tablet	75
4.12 Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Larut Tablet	75
4.13 Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet.....	76
4.13.1 Tabulasi Hasil Keseragaman Kandungan Tablet Formula 1	76
4.13.2 Tabulasi Hasil Keseragaman Kandungan Tablet Formula a	76
4.13.3 Tabulasi Hasil Keseragaman Kandungan Tablet Formula b	77
4.13.4 Tabulasi Hasil Keseragaman Kandungan Tablet Formula ab	77

4.13.5	Contoh Perhitungan Keseragaman Kandungan Tablet.....	78
4.14	Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>In Vitro</i>	79
4.14.1	Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>In Vitro</i> Formula 1	79
4.14.2	Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>In Vitro</i> Formula a	80
4.14.3	Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>In Vitro</i> Formula b	81
4.14.4	Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara <i>In Vitro</i> Formula ab	82
4.14.5	Contoh Perhitungan Persen Pelepasan Obat.....	83
4.15	Hasil Analisis Desain Faktorial	84
4.15.1	Perhitungan Nilai Efek Asam Sitrat, Natrium Bikarbonat, dan Interaksi Keduanya	84
4.15.2	Hasil Analisis Respon Kekerasan	85
4.15.3	Hasil Analisis Respon Waktu Larut	87
4.15.4	Hasil Analisis Respon Pelepasan Obat	88
4.15.5	Hasil Analisis Penentuan Formula Optimum	90
4.16	Dokumentasi Penelitian	91
4.16.1	Tampilan Dispersi Padat dan Campuran Serbuk Formula Tablet	91
4.16.2	Pengujian Sifat Alir Serbuk	92
4.16.3	Tampilan Fisik Tablet.....	92
4.16.4	Larutan <i>Effervescent</i>	93
4.16.5	Pencetakan Tablet dan Pengujian Keseragaman Ukuran	94
4.16.6	Pengujian Kekerasan dan Kerapuhan Tablet.....	94
4.16.7	Pengujian Waktu Larut Tablet dan	95
4.16.8	Pengujian Pelepasan Obat secara <i>In Vitro</i>	95

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meloksikam merupakan salah satu obat AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) dari golongan oksikam yang digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, *ankylosing spondylitis* dan penyakit sendi lainnya. Meloksikam bekerja secara lebih poten menghambat sintesis enzim siklooksigenase 2 (COX-2) dibandingkan siklooksigenase 1 (COX-1). Enzim ini berperan dalam mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin H_2 yang merupakan mediator inflamasi. Meloksikam lebih tidak mengiritasi lambung jika dibandingkan dengan AINS golongan lain, misalnya golongan asam salisilat (Kumar dan Mishra, 2006a). Keuntungan utama dari golongan oksikam adalah waktu paruhnya yang panjang sehingga memungkinkan untuk pemberian dosis sekali dalam sehari (The UK Health Departments, 2009).

Meloksikam termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas 2 dengan karakteristik kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Eroglu dkk., 2010). Kelarutan meloksikam yang rendah dalam air salah satunya dikarenakan meloksikam memiliki struktur berbentuk kristal (Umesh dkk., 2012). Obat dalam bentuk kristal akan lebih sukar larut daripada bentuk amorf (Swarbrick, 2007). Studi kelarutan meloksikam menyebutkan meloksikam praktis tidak larut air dengan kelarutan dalam air hanya sebesar $12 \mu\text{g/mL}$ (Elbary dkk., 2012). Bioavailabilitas meloksikam dinyatakan cukup baik yaitu sebesar 89%, tetapi meloksikam tidak dapat larut dalam air yang menyebabkan absorpsi dan disolusinya terhambat. Hal tersebut menyebabkan onset meloksikam akan tertunda (Singh dan Singh, 2009).

Beberapa upaya yang telah dikembangkan untuk meningkatkan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan kecil antara lain adalah teknik mikronisasi, pembentukan inklusi kompleks dengan siklodekstrin, kosolvensi, pembentukan

garam, dan dispersi padat (Yadav dan Yadav, 2009). Dispersi padat merupakan metode yang paling efektif untuk meningkatkan laju disolusi obat serta bioavailabilitas obat dengan kelarutan rendah (Jafar dkk., 2010). Dispersi padat diformulasikan untuk obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah dalam air dengan menggunakan polimer hidrofilik, sehingga dapat meningkatkan kadar obat di dalam tubuh (Vasconcelos dan Costa, 2007). Metode yang paling umum digunakan untuk pembuatan dispersi padat adalah metode peleburan (*melting method*) dan metode pelarutan (*solvent method*). Kedua metode ini memiliki kekurangan dan kelebihan masing-masing (Umesh dkk., 2012). Keuntungan metode peleburan dibandingkan dengan metode lainnya adalah proses pembuatan yang relatif sederhana dan ekonomis (Swarbrick, 2007). Pembuatan dispersi padat meloksikam dengan pembawa polietilen glikol 6000 (PEG 6000) (1:8) menggunakan metode peleburan dapat menghasilkan pelepasan meloksikam sebanyak 95,21% dibandingkan dengan formula pembanding yang hanya 40% (Shenoy dan Pandey, 2008). Kumar dan Mishra (2006b) mengungkapkan bahwa kelarutan meloksikam dalam dispersi padat akan meningkat seiring dengan penambahan jumlah PEG 6000.

Bentuk sediaan seperti tablet dan kapsul adalah cara yang paling banyak digunakan dalam pemberian obat, meskipun memiliki beberapa kelemahan seperti absorpsi yang lambat sehingga menyebabkan onset menjadi lebih lama. Pemberian obat dalam bentuk cair dapat digunakan sebagai solusi untuk meningkatkan absorpsi obat, akan tetapi beberapa bahan aktif obat tidak dapat dibuat dalam bentuk cair. Tablet *effervescent* dapat berperan sebagai sebuah bentuk sediaan alternatif apabila bahan aktif obat tidak dapat dibuat dalam bentuk cair (Patel dkk., 2012). Tablet *effervescent* diberikan dengan cara ditambahkan ke dalam gelas berisi air, kemudian larutan atau dispersi obat segera diminum. Tablet *effervescent* dapat terlarut atau terdispersi secara keseluruhan dalam beberapa menit, tanpa perlu ditelan maupun dikunyah (Patel dkk., 2012).

Tablet *effervescent* adalah tablet yang menghasilkan gas karbondioksida (CO_2) sebagai hasil reaksi antara senyawa asam dan senyawa karbonat dengan air. Keuntungan penggunaan tablet *effervescent* diantaranya adalah memiliki onset yang cepat karena produk sudah dalam bentuk larutan saat dikonsumsi sehingga tidak perlu waktu untuk disintegrasi dan disolusi dalam saluran pencernaan seperti tablet konvensional. Manfaat penting yang dapat diperoleh dari sistem ini adalah dosis yang diberikan lebih akurat dibandingkan bentuk sediaan konvensional seperti tablet atau kapsul. Hal ini disebabkan karena gas karbondioksida yang dihasilkan dari reaksi *effervescent* dapat meningkatkan permeabilitas bahan aktif (Patel dkk., 2012). Keuntungan lainnya adalah penggunaannya lebih mudah dan tidak perlu ditelan seperti tablet konvensional atau kapsul, serta dapat menghasilkan gas karbondioksida yang memberikan rasa enak dan menyegarkan karena adanya karbonat yang membantu memperbaiki rasa (Patel dkk., 2012).

Jumlah penderita penyakit sendi di Indonesia terus menunjukkan peningkatan mengikuti pertumbuhan usia penderita. Berdasarkan temuan radiologis, didapati bahwa 70% dari pasien yang berumur lebih dari 65 tahun menderita *osteoarthritis* (Arismunandar, 2015). Banyak pasien berusia lanjut tersebut yang mengalami kesulitan menelan dan tidak bersedia untuk diberi obat dalam bentuk sediaan padat karena khawatir tersedak (Pathan dkk., 2016). Tablet *effervescent* diberikan dalam bentuk cair sehingga pasien dapat dengan mudah mengkonsumsinya. Salah satu aspek yang menjadikan suatu bentuk sediaan dapat disebut berkualitas adalah *acceptable* atau dapat diterima sehingga pasien dapat patuh dalam meminum obatnya. Tablet *effervescent* diharapkan dapat memenuhi kebutuhan terhadap bentuk sediaan yang praktis serta dapat menjadi solusi bagi pasien yang memiliki permasalahan sulit menelan.

Penambahan asam basa yang optimum diperlukan agar didapatkan suatu tablet *effervescent* yang memenuhi persyaratan aman, efektif dan *acceptable*. Sumber asam yang umum digunakan dalam pembuatan tablet *effervescent* adalah asam sitrat dan

asam tartrat. Sumber basa yang dapat digunakan adalah natrium karbonat, natrium bikarbonat, kalium hidrogen karbonat, dan kalium bikarbonat. Asam sitrat memiliki kelarutan tinggi dalam air dan mudah diperoleh dalam bentuk granular. Natrium bikarbonat lebih banyak dipilih sebagai sumber basa karena dapat larut sempurna, murah, dan banyak tersedia secara komersial mulai dari bentuk bubuk sampai bentuk granul (Mohrle, 1989).

Pengembangan formula tablet *effervescent* dispersi padat meloksikam dalam penelitian ini menggunakan asam sitrat sebagai sumber asam dan natrium bikarbonat sebagai sumber basa. Formula disusun dengan metode optimasi desain faktorial untuk menentukan konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang tepat sehingga akan dihasilkan tablet *effervescent* yang memenuhi persyaratan berdasarkan kekerasan, waktu larut dan persen obat terlepas pada menit ke-30 (t_{30}).

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Bagaimana pengaruh konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat terhadap kekerasan, waktu larut dan persen obat terlepas pada menit ke-30 (t_{30}) tablet *effervescent* dispersi padat meloksikam?
- b. Berapa konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang dapat menghasilkan tablet *effervescent* dispersi padat meloksikam paling optimum?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk dapat menjawab rumusan masalah yang ada, yakni:

- a. Mengetahui pengaruh konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat terhadap kekerasan, waktu larut dan persen obat terlepas pada menit ke-30 (t_{30}) tablet *effervescent* dispersi padat meloksikam.
- b. Mengetahuikonsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang dapat menghasilkan tablet *effervescent*dispersi padat meloksikam paling optimum.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diambil dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

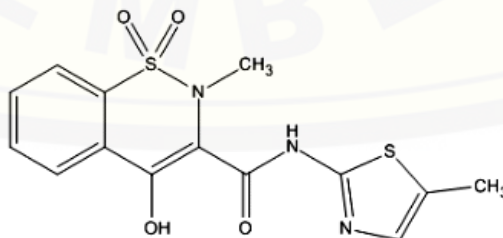
- a. Memberikan pilihan bentuk sediaan meloksikam yang lebih nyaman dikonsumsi kepada masyarakat.
- b. Dapat digunakan sebagai informasi ilmiah dan bermanfaat untuk pengembangan formulasi sediaan tablet dispersi padat meloksikam dengan sistem *effervescent* selanjutnya.
- c. Dapat mengasah kemampuan, kreativitas, dan keahlian di bidang formulasi sediaan farmasi bagi mahasiswa pelaksana.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Meloksikam

Meloksikam merupakan obat antiinflamasi non steroid (AINS) golongan oksikam, derivat enolat. Meloksikam berperan sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Obat ini digunakan untuk nyeri pada penyakit *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis* dan *ankylosing spondylitis*. Dosis yang biasa digunakan untuk pemberian secara per oral adalah 7,5 mg hingga maksimal 15 mg dalam sehari (The UK Health Departments, 2009).

Nama IUPAC dari meloksikam adalah (4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamin-1,1-dioksida), dengan rumus molekul $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$. Obat ini memiliki berat molekul (BM) sebesar 351,4 g/mol (British Pharmacopoeia Commission, 2009). Meloksikam berupa serbuk kuning yang praktis tidak larut dalam air dan memiliki rasa pahit (Samprasit dkk., 2013). Serbuk meloksikam larut dalam dimetilformamida, sukar larut dalam aseton, sangat sukar larut dalam metanol dan dalam etanol, serta praktis tidak larut dalam air (Depkes RI, 2014). Kelarutan rendah serta keterbasahan yang buruk menyebabkan meloksikam memiliki disolusi kurang baik sehingga berpengaruh pada variasi bioavailabilitasnya (Elbary dkk., 2012). Meloksikam memiliki titik lebur 245°C , pK_{a1} 1,1, dan pK_{a2} 4,2 (Moffan dkk., 2011; Umesh dkk., 2012). Struktur meloksikam digambarkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Struktur meloksikam

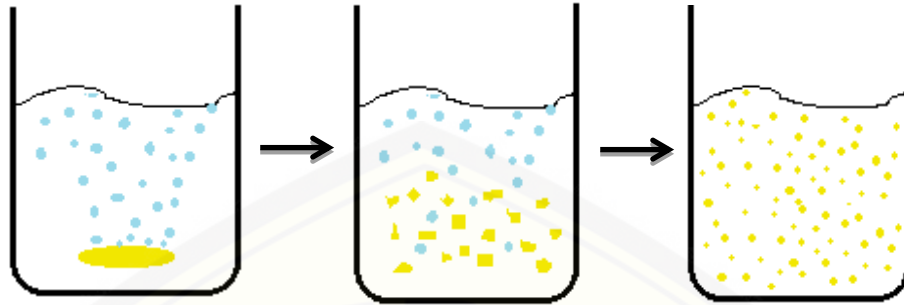
Meloksikam tergolong dalam BCS kelas 2 berdasarkan penggolongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*). Meloksikam tergolong dalam BCS kelas 2 karena obat sukar larut dalam air, namun permeabilitasnya terhadap membran tinggi (Oliveira dkk., 2009). Obat golongan BSC kelas 2 harus memenuhi persyaratan kadar obat terdisolusi sedikitnya 85% pada menit ke 30 (Food and Drug Administration, 2008). Literatur lain menyatakan bahwa kelarutan meloksikam dalam air adalah sebesar 12 µg/mL (Elbary dkk., 2012). Perbandingan kelarutan dalam air yang lebih dari 1:10.000 dapat dikatakan praktis tidak larut (Depkes RI, 1995).

2.2 Tablet Effervescent

2.2.1 Definisi

Tablet adalah sediaan obat padat takaran tunggal. Sediaan ini dicetak dengan mesin bertekanan tinggi dengan bahan serbuk kering, kristal atau granulat dan umumnya dengan penambahan bahan pembantu. Bentuk sediaan tablet terbukti sangat menguntungkan karena harganya murah. Bentuk tablet takarannya tepat, pengemasannya mudah, transportasi dan penyimpanannya praktis (stabilitas obatnya terjaga dalam sediaanannya) (Voight, 1994).

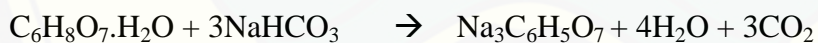
Tablet *effervescent* didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang menghasilkan gelembung gas yang merupakan hasil reaksi kimia dalam larutan. Gas yang dihasilkan saat pelarutan tablet *effervescent* adalah karbondioksida sehingga dapat memberikan efek *sparkling* (rasa seperti air soda) (Lieberman dkk., 1996). Tablet ini akan menghasilkan gelembung dan beberapa saat kemudian akan larut secara keseluruhan ketika dimasukkan dalam air. Larutan *effervescent* menyediakan zat aktif dalam bentuk terlarut dengan ketersediaan hayati yang terjamin bagi orang yang sulit menelan tablet atau kapsul biasa (Siregar dan Wikarsa, 2010). Proses disolusi tablet *effervescent* dalam air digambarkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Proses disolusi tablet *effervescent*

2.2.2 Reaksi *Effervescent*

Reaksi kimia antara asam dan natrium bikarbonat akan terjadi apabila tablet *effervescent* dimasukkan ke dalam air, hasil reaksi yang terbentuk adalah garam natrium dari asam dan gas karbondioksida serta air. Reaksinya cukup cepat dan biasanya berlangsung dalam waktu satu menit atau kurang. Tablet *effervescent* menghasilkan larutan yang jernih dan tablet juga menghasilkan rasa yang enak karena adanya karbonat yang dapat membantu memperbaiki rasa obat (Banker dan Anderson, 1996).



Asam sitrat Na bikarbonat Na Sitrat Air Karbon dioksida

Reaksi di atas tidak dikehendaki terjadi sebelum *effervescent* dilarutkan, oleh karena itu kadar air bahan baku dan kelembaban lingkungan perlu dikendalikan tetap rendah untuk mencegah ketidakstabilan produk. Kelarutan dari bahan baku merupakan salah satu hal yang penting dalam pembuatan tablet *effervescent*. Kelarutan yang kurang baik menyebabkan reaksi tidak akan terjadi dan tablet tidak larut dengan cepat (Lieberman dkk., 1996).

2.3 Bahan Tambahan Tablet *Effervescent*

Bahan tambahan dalam pembuatan tablet harus bersifat netral, tidak berbau, dan tidak berasa serta sedapat mungkin tidak berwarna (Voight, 1994). Sifat khas tablet *effervescent* adalah adanya reaksi buih, sehingga dibutuhkan bahan asam dan basa sebagai bahan tambahan yang juga bertindak sebagai pengisi untuk mendapatkan massa tablet (Parikh, 2005).

2.3.1 Sumber Asam

Sumber asam yaitu bahan yang mengandung asam atau yang dapat membuat suasana asam pada campuran *effervescent*. Sumber asam akan terhidrolisis jika bereaksi dengan air kemudian melepaskan asam yang dalam proses selanjutnya menghasilkan karbondioksida (Mohrle, 1989). Sumber asam yang umum digunakan dalam pembuatan tablet *effervescent* adalah asam sitrat dan asam tartrat. Asam sitrat mempunyai kelarutan yang tinggi dalam air dan tersedia dalam bentuk granular, anhidrat dan monohidrat, serta tersedia dalam bentuk serbuk (Ansel, 1989).

Asam sitrat merupakan asam yang umum digunakan sebagai asam makanan dan harganya relatif murah (Lieberman dkk., 1996). Asam ini mudah di dapat, melimpah, sangat mudah larut dalam air, memiliki kekuatan asam yang tinggi, tersedia sebagai granula halus, dan mengalir bebas. Asam sitrat merupakan kristal bening atau tidak berwarna, tidak berbau, memiliki rasa asam yang kuat, mudah larut dalam air dan dalam etanol, serta bersifat higroskopik (Rowe dkk., 2009). Sifat higroskopis dari asam sitrat menyebabkan asam sitrat harus ditangani dan dijaga dari masuknya udara terutama bila disimpan dalam ruang dengan kelembaban udara yang tinggi. Pada kelembaban relatif yang lebih rendah dari 65%, asam sitrat mengembang pada suhu 25°C (Siregar dan Wikarsa, 2010).

2.3.2 Sumber Basa

Sumber karbonat digunakan sebagai bahan penghancur dan sumber timbulnya gas yang berupa karbon dioksida pada tablet *effervescent*. Sumber karbonat yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet *effervescent* adalah natrium karbonat dan natrium bikarbonat, keduanya adalah sumber karbonat yang paling reaktif. Natrium bikarbonat banyak digunakan sebagai sumber karbonat dalam tablet *effervescent* karena dapat larut sempurna, non higroskopik, murah, banyak, dan tersedia secara komersial mulai dari bentuk bubuk sampai bentuk granul. Berdasarkan sifatnya tersebut, natrium bikarbonat lebih banyak dipakai dalam pembuatan tablet *effervescent* (Mohrle, 1989).

Natrium bikarbonat merupakan sumber utama karbondioksida dalam sistem *effervescent*. Senyawa ini larut sempurna dalam air, tidak higroskopis, murah, banyak tersedia di pasaran dalam lima tingkat ukuran partikel (mulai dari serbuk halus sampai granula seragam yang mengalir bebas). Natrium bikarbonat pada kelembaban di atas 85% akan cepat menyerap air dari lingkungannya dan akan menyebabkan dekomposisi serta hilangnya karbondioksida sehingga sebagai bahan *effervescent* diperlukan penyimpanan yang rapat. Natrium bikarbonat merupakan alkali natrium yang paling lemah, mempunyai pH 8,3 dalam larutan air dengan konsentrasi 0,85%. Zat ini menghasilkan kira-kira 52% karbondioksida (Siregar dan Wikarsa, 2010).

2.3.3 Bahan Pengisi

Bahan pengisi dimaksudkan untuk memperbesar volume tablet (Anief, 2003). Bahan pengisi menjamin tablet memiliki ukuran atau massa yang dibutuhkan. Bahan pengisi harus bersifat netral secara kimia dan fisiologis, serta harus dapat dicernakan dengan baik (Voight, 1994). Bahan pengisi yang baik memiliki beberapa kriteria, yaitu tidak bereaksi dengan zat aktif dan eksipien lain, tidak memiliki aktivitas fisiologis dan farmakologis, mempunyai sifat fisika dan kimia yang konsisten, tidak

menyebabkan dan berkontribusi pada segregasi campuran bila ditambahkan, tidak menyebabkan berkembang biaknya mikroba, tidak mempengaruhi disolusi dan bioavailabilitas, tidak berwarna dan tidak berbau (Sulaiman, 2007). Bahan pengisi yang biasa digunakan antara lain sukrosa, laktosa, amilum, kaolin, kalsium karbonat, dekstrosa, manitol, sorbitol, dan bahan lain yang cocok (Lachman dkk., 1994).

2.3.4 Bahan Pelincir

Bahan pelincir merupakan zat yang meningkatkan aliran bahan memasuki cetakan tablet dan mencegah melekatnya tablet pada *punch* dan *die* serta membuat tablet menjadi lebih bagus (Ansel, 1989). Bahan pelincir yang paling banyak digunakan yaitu talkum, asam stearat, garam stearat, dan turunannya. Bentuk garam yang paling banyak digunakan adalah kalsium dan magnesium stearat (Banker dan Anderson, 1996).

2.4 Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yang bersifat hidrofob. Dispersi padat yang dilarutkan ke dalam media air menyebabkan pembawa terlarut dalam mediumnya dan bahan aktif akan dilepaskan dalam bentuk partikel koloidal yang halus. Bahan aktif yang berbentuk koloidal halus akan dapat meningkatkan luas permukaan obat sehingga dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat (Verma dkk., 2011).

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, namun secara umum terdapat 2 metode, yaitu metode peleburan (*melting method*) dan metode pelarutan (*solvent method*). Metode peleburan dilakukan dengan membuat campuran fisik antara senyawa aktif dan matriks larut air yang dipanaskan hingga melebur. Leburan didinginkan dengan cepat agar pada saat leburan memadat obat

terjerap dalam lelehan matriks secara cepat. Metode ini tidak menggunakan pelarut dalam proses pembuatannya sehingga relatif sederhana dan ekonomis, namun metode peleburan tidak bisa digunakan untuk obat atau matriks yang tidak stabil terhadap pemanasan (Swarbrick, 2007). Metode pelarutan dilakukan dengan membuat campuran fisik antara zat aktif dan matriks yang dilarutkan dalam pelarut yang sama kemudian pelarut diuapkan pada tekanan rendah. Kerugian metode ini adalah pada proses pembuatannya diperlukan biaya yang relatif lebih tinggi, penggunaan jumlah pelarut yang besar, kesulitan dalam proses penguapan pelarut secara sempurna, efek samping residu pelarut, pemilihan pelarut yang cocok, kesulitan dalam pembuatan serbuk, dan sulit untuk mencapai keadaan jenuh dalam sistem matriks kecuali sistem berada pada fase viskositas tinggi (Swarbrick, 2007).

2.5 Metode Kempa Langsung

Kempa langsung adalah proses pengempaan bahan obat atau campuran bahan obat tanpa proses pengolahan awal (Voight, 1994). Kempa langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet dari bahan-bahan pembentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakter fisiknya setelah dicampur dengan ukuran tertentu. Metode ini banyak digunakan untuk obat yang rusak bila terkena air dan tidak tahan terhadap panas, serta bahan obat maupun bahan tambahan yang bersifat mudah mengalir dan memiliki kompaktibilitas yang baik sehingga memungkinkan untuk ditablet dalam mesin tablet tanpa memerlukan proses granulasi (Banker dan Anderson, 1996). Metode kempa langsung sangat disukai karena memiliki beberapa keuntungan yaitu secara ekonomis merupakan penghematan besar karena relatif hanya menggunakan sedikit alat, energi dan waktu (Banker dan Anderson, 1996).

Kekurangan metode kempa langsung antara lain, ketidakseragaman kandungan obat dalam tablet karena perbedaan ukuran partikel dan kerapatan bulk, tidak dapat digunakan untuk obat-obat dosis besar dengan sifat kompresibilitas yang jelek, serta

kemungkinan adanya interaksi antara obat dengan pengisi (Lachman dkk., 1994). Pemilihan metode kempa langsung harus memperhatikan beberapa parameter yaitu homogenitas, kecenderungan terjadinya pengendapan, kemampuan mengalir, sifat kompresibilitas dan kompatibilitas, serta sifat gesekan dan adhesi antar bahan (Harbir, 2012).

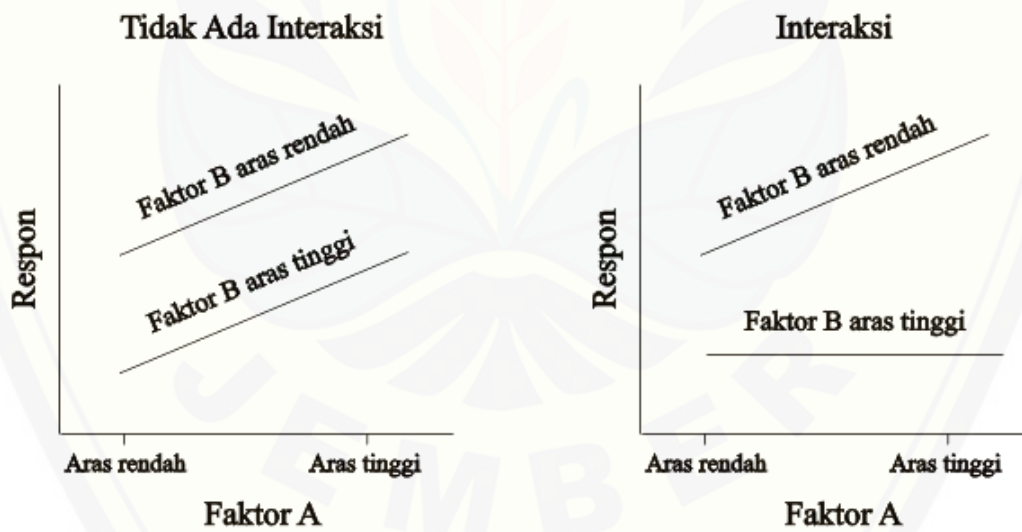
Terdapat sedikit bahan obat yang dapat dikempa langsung tanpa adanya bahan tambahan. Pengempaan bahan obat tunggal dapat menghasilkan tablet yang sulit hancur, sehingga diperlukan bahan tambahan untuk menghindari masalah tersebut (Lachman dkk., 1994). Bahan dasar yang digunakan, baik bahan obat maupun bahan tambahan perlu diperhatikan agar diperoleh campuran yang mudah mengalir, tidak memisah dan kompak saat dikempa menggunakan metode kempa langsung (Lindberg dkk., 1992). Bahan tambahan yang digunakan harus dapat mengalir dengan baik, *inert*, tidak berasa, tidak berwarna dan memberikan rasa nyaman pada mulut. Bahan tambahan sebaiknya dapat meningkatkan kompresibilitas dari obat yang memiliki kompresibilitas rendah (Aulton, 2002).

2.6 Desain Faktorial

Desain faktorial merupakan aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Model yang diperoleh dari analisis tersebut berupa persamaan matematika. Percobaan dengan desain faktorial harus diketahui dan didapatkan beberapa hal, antara lain: faktor yang akan diteliti, aras faktor yang diteliti (aras rendah dan tinggi), dan respon yang diukur (harus dikuantifikasi). Faktor merupakan suatu besaran yang mempengaruhi respon. Aras merupakan nilai atau tetapan untuk faktor, aras yang diteliti meliputi aras rendah dan aras tinggi (Bolton dan Bon, 2004). Jumlah percobaan yang dilakukan pada desain faktorial dapat ditentukan dengan rumus 2^n ,

dua menunjukkan aras dan n menunjukkan jumlah faktor (Kurniawan dan Sulaiman, 2009).

Desain faktorial dapat digunakan untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap respon dalam suatu desain percobaan. Penggunaan desain faktorial juga memungkinkan untuk mengetahui interaksi diantara faktor-faktor tersebut. Garis sejajar yang menggambarkan efek dalam sebuah kurva menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi antara faktor yang digunakan, namun apabila kurva menunjukkan garis yang tidak sejajar, maka dapat dikatakan bahwa ada interaksi antar faktor dalam menentukan respon, sebagaimana yang diilustrasikan oleh Gambar 2.3 (Bolton dan Bon, 2004). Menurut terminologi statistik, apabila efek yang dihasilkan dari kombinasi faktor lebih kecil dibandingkan faktor tunggal maka disebut interaksi (Bolton dan Bon, 2004).



Gambar 2.3 Ilustrasi interaksi pada desain faktorial

Penelitian desain faktorial yang paling sederhana adalah penelitian dengan dua faktor dan dua aras (Armstrong dan James, 1996). Desain faktorial dua aras berarti ada dua faktor (misal A dan B) yang masing-masing faktor diuji pada aras berbeda, yaitu aras rendah dan aras tinggi. Jumlah percobaan untuk percobaan desain faktorial dihitung dari jumlah aras yang digunakan dalam penelitian, dipangkatkan dengan jumlah faktor yang digunakan (Bolton dan Bon, 2004).

Persamaan umum dari desain faktorial adalah sebagai berikut:

$$Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$$

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

X_A = aras bagian A

X_B = aras bagian B

b_0, b_a, b_b, b_{ab} = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

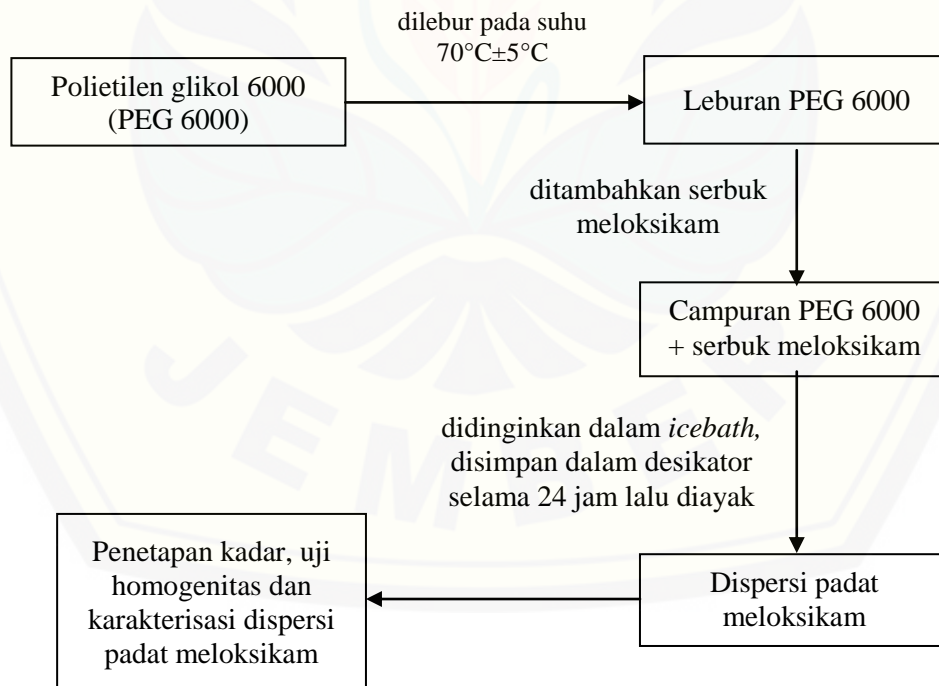
Rumus dan data yang diperoleh dapat digunakan untuk membuat *contour plot* suatu respon tertentu yang sangat berguna dalam memilih campuran yang optimum. Besarnya efek dapat dicari dengan menghitung selisih antara rata-rata respon pada aras tinggi dan rata-rata respon pada aras rendah (Bolton dan Bon, 2004).

BAB 3. METODE PENELITIAN

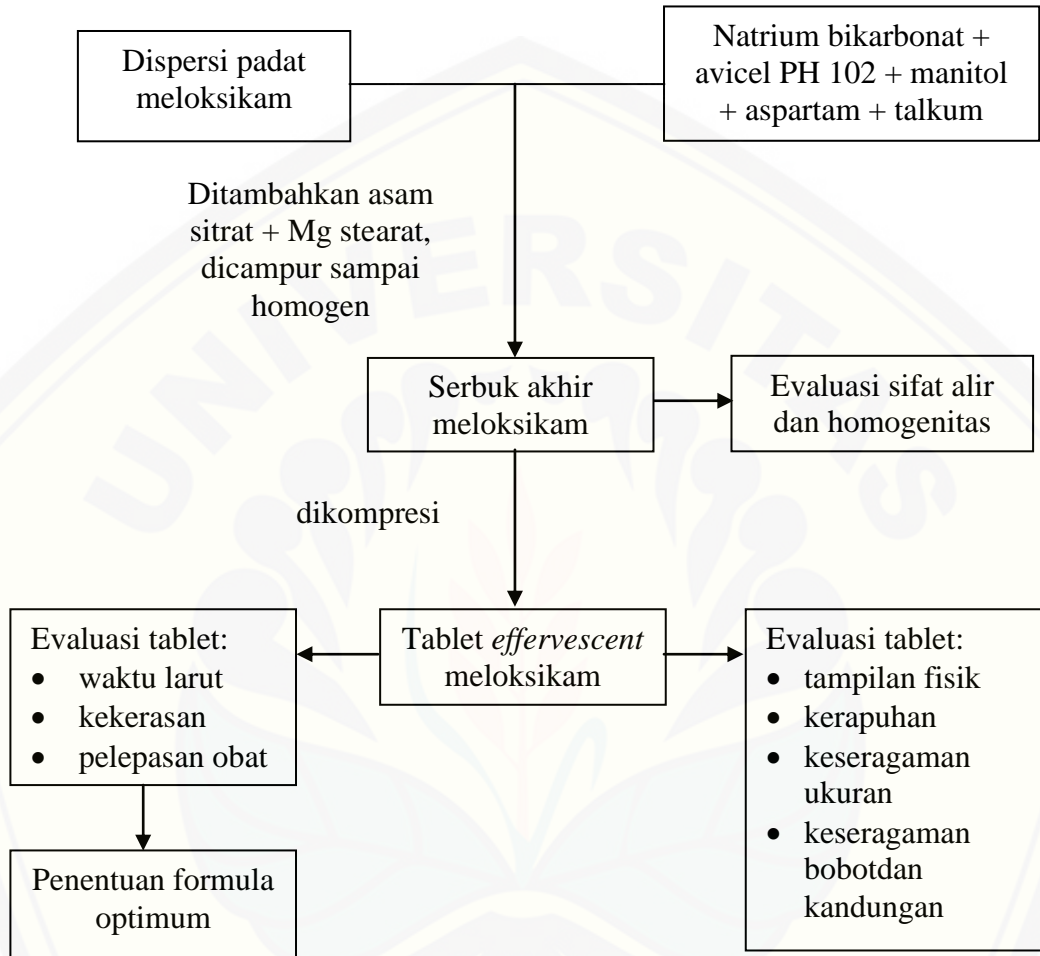
3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian yang akan dilaksanakan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan metode desain faktorial. Tahap-tahap dalam penelitian ini adalah: 1. Pembuatan dispersi padat meloksikam; 2. Evaluasi hasil dispersi padat dan penetapan kadar; 3. Pembuatan campuran serbuk; 4. Pengujian campuran serbuk; 5. Pembuatan tablet dengan menggunakan metode cetak langsung; 6. Evaluasi sifat fisik tablet, pengujian waktu larut, dan pelepasan meloksikam dari tablet; 7. Penentuan formula yang optimum; 8. Analisis data;

Tahap pembuatan dispersi padat dilakukan sesuai Gambar 3.1 dan tahap penelitian dilakukan sesuai Gambar 3.2.



Gambar 3.1 Skema rancangan kerja pembuatan dispersi padat meloksikam



Gambar 3.2 Skema rancangan kerja penelitian

3.2 Variabel Penelitian

3.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat pada empat macam perbandingan.

3.2.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah respon yang ingin diketahui yaitu kekerasan tablet, waktu larut, dan persen obat terlepas t_{30} .

3.2.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah metode pembuatan dispersi padat, perbandingan jumlah PEG 6000 dan meloksikam dalam dispersi padat, metode pembuatan tablet, bobot tablet, jumlah bahan aktif dan bahan tambahannya (lubrikan, pengikat, pengisi dan pemanis), serta evaluasi yang dilakukan pada masing-masing rancangan formula.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Teknologi Farmasi Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi dan Laboratorium Analisis Instrumen Bagian Kimia Fakultas Farmasi Universitas Jember mulai bulan Desember 2016 hingga Februari 2017.

3.4 Alat dan Bahan Penelitian

3.4.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji disolusi jenis dayung (*UDT-804, Logan instruments*), spektrofotometer (*Genesys 10S Uv-Vis*), FTIR (*Bruker*), timbangan analitik (*Adventure Ohaus*), alat penguji sifat alir (*Pharmeq*), alat pencetak tablet *single punch (rakitan lokal)*, alat uji kekerasan tablet *Stokes-Monsanto Hardness Tester (Pharmeq)*, alat uji kerapuhan tablet (*FT-USP*), alat uji bobot jenis mampat (*TAP-28, Logan instruments*), pH meter (*CP 502 Elmeiron*), *hot plate (Ika C Mag)*, mikrometer (*Olympus*), ayakan mesh 80 (*Pharmeq*), mortir dan stamper, cawan penguap, desikator, alat-alat gelas dan perangkat lunak *Design Expert trial version 10.0.5*.

3.4.2 Bahan

Bahan yang digunakan yaitu meloksikam (Zhejiang Exel, China), PEG 6000 (PT Brataco Chemica), avicel PH 102 (PT Brataco Chemica), asam sitrat (PT Brataco Chemica), natrium bikarbonat (PT Brataco Chemica), manitol (Asian Chemical), aspartam (PT Brataco Chemica), Mg stearat (PT Brataco Chemica), talkum (PT Brataco Chemica), HCl (PT Brataco Chemica), natrium hidroksida (PT Brataco Chemica), kalium fosfat monobasa (PT Brataco Chemica), metanol (UD Aneka Kimia), akuades (UD Aneka Kimia).

3.5 Prosedur Penelitian

3.5.1 Pembuatan Dispersi Padat Meloksikam

Pembuatan dispersi padat meloksikam dilakukan sesuai penelitian yang telah dilakukan oleh Shenoy dan Pandey (2008). Dispersi padat dibuat dengan cara menimbang meloksikam sebanyak 10 gram dan PEG 6000 sebanyak 80 gram. PEG

6000 dilebur diatas *hotplate* dengan suhu $70^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ sambil diaduk, kemudian dimasukkan meloksikam dan diaduk kembali sampai diperoleh campuran yang homogen. Campuran segera dimasukkan dalam *ice bath* sampai mengeras kemudian disimpan dalam desikator selama minimal 24 jam. Hasil dispersi padat dihaluskan menggunakan mortir dan stamper. Dispersi padat yang sudah digerus selanjutnya diayak dan diserbuk menggunakan ayakan mesh 80. Serbuk dispersi padat disimpan dalam desikator sampai digunakan untuk pengujian selanjutnya.

3.5.2 Uji Homogenitas Dispersi Padat Meloksikam

a. Pembuatan dapar fosfat pH $6,8\pm 0,05$

Pembuatan dapar fosfat pH $6,8\pm 0,05$ dilakukan dengan cara memasukkan 50 mL kalium fosfat monobasa 0,2 M kedalam labu ukur 200 mL, kemudian ditambahkan natrium hidroksida 0,2 M sebanyak 22,4 mL dan ditambahkan akuades hingga tepat tanda (Depkes RI, 1995). Pembuatan kalium fosfat monobasa 0,2 M dilakukan dengan menimbang 1,36 gram kalium fosfat monobasa dan dilarutkan dengan akuades hingga 50 mL. Natrium hidroksida (NaOH) 0,2 M dibuat dengan menimbang 0,1792 gram NaOH dan dilarutkan dengan akuades hingga 22,4mL.

b. Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam

Penentuan panjang gelombang maksimum meloksikam diawali dengan membuat larutan induk 100 ppm. Larutan induk 100 ppm dibuat dengan cara menimbang 25 mg meloksikam kemudian dimasukkan dalam labu ukur 250 mL, ditambahkan 12,5 mL metanol dan 2,5 mL NaOH 0,1 N kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8\pm 0,05$ sampai tepat tanda. Campuran dikocok sampai homogen. Larutan baku untuk penentuan panjang gelombang dengan konsentrasi 10 ppm dibuat dengan memipet 1 mL larutan induk kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8\pm 0,05$ hingga mencapai 10 mL. Larutan baku kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm.

c. Penentuan kurva baku meloksikam

Penentuan kurva baku dilakukan dengan membuat seri larutan baku kerja dengan konsentrasi 4, 8, 12, 16, 20, dan 24 ppm dari larutan induk 100 dan 120 ppm. Larutan baku induk 100 ppm dibuat dengan menimbang 25 mg meloksikam, dimasukkan ke dalam labu ukur 250 mL, ditambahkan 12,5 mL metanol dan 2,5 NaOH 0,1 N, dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas. Larutan baku induk 120 ppm dibuat dengan menimbang 30 mg meloksikam, dimasukkan ke dalam labu ukur 250 mL, ditambahkan 12,5 mL metanol dan 2,5 NaOH 0,1 N, dikocok hingga larut, kemudian ditambahkan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas.

Pembuatan larutan standar meloksikam dibuat dengan pengenceran larutan baku induk hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 4, 8, 12, 16, dan 20 ppm. Caranya adalah sebagai berikut:

- Larutan dengan konsentrasi 4 ppm dibuat dengan mengambil 1 mL larutan induk 100 ppm kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas.

- Larutan dengan konsentrasi 8 ppm dibuat dengan mengambil 2 mL larutan induk 100 ppm kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas.

- Larutan dengan konsentrasi 12 ppm dibuat dengan mengambil 3 mL larutan induk 100 ppm kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas.

- Larutan dengan konsentrasi 16 ppm dibuat dengan mengambil 4 mL larutan induk 100 ppm kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas.

- Larutan dengan konsentrasi 20 ppm dibuat dengan mengambil 5 mL larutan induk 100 ppm kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas.

- Larutan dengan konsentrasi 24 ppm dibuat dengan mengambil 2 mL larutan induk 120 ppm kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas.

Pembacaan serapan dengan spektrofotometer dilakukan pada panjang gelombang maksimal dan dibuat kurva baku dari pengukuran tersebut. Kurva baku dibuat setelah didapatkan nilai absorbansi dan kadar teoritis, selanjutnya akan diperoleh nilai r , a , dan b . Nilai-nilai tersebut digunakan untuk membuat persamaan regresi yang nantinya akan digunakan untuk menghitung kadar sampel. Persamaan regresi diperoleh dengan bentuk $y = bx + a$, dimana kadar larutan standar sebagai x dan absorbansi sebagai y .

d. Pemeriksaan pengaruh basis terhadap serapan meloksikam dalam dispersi padat

Dispersi padat ditimbang sejumlah 225 mg yang mengandung 25 mg meloksikam, kemudian dilarutkan dengan sejumlah metanol dan NaOH 0,1 N dalam labu ukur 50 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 500 ppm. Larutan uji 10 ppm diperoleh dengan memipet 1 mL larutan 500 ppm ke dalam 50 mL labu ukur dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga tanda batas. PEG 6000 sebagai basis ditimbang sejumlah 25 mg kemudian dilarutkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ selanjutnya dipreparasi dengan cara yang sama dengan dispersi padat sehingga dihasilkan larutan uji 10 ppm. Serapan dispersi padat dan PEG 6000 diamati menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm, kemudian dibandingkan serapan antara dispersi padat dan PEG 6000.

e. Uji homogenitas dan penetapan kadar meloksikam dalam dispersi padat

Pengujian diawali dengan membuat larutan konsentrasi 500 ppm. Larutan konsentrasi 500 ppm dibuat dengan menimbang 225 mg dispersi padat yang mengandung 25 mg meloksikam kemudian dilarutkan dengan sejumlah metanol dan NaOH 0,1 N kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga 50 mL. Penimbangan dispersi padat dilakukan pada 6 titik yang berbeda. Larutan uji

konsentrasi 10 ppm dibuat dengan cara memipet 1 mL larutan 500 ppm dan diencerkan dengan larutan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga 50 mL. Absorbansi diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, yakni 362 nm. Rentang kadar yang memenuhi syarat pengujian persen *recovery* bahan aktif sediaan dengan konsentrasi analit 10 ppm adalah 80-110% (Huber, 2007). Meloksikam dalam dispersi padat dikatakan homogen apabila memiliki nilai CV $\leq 5\%$ (Boehm dkk., 2003).

3.5.3 Karakterisasi Dispersi Padat

Spektra inframerah dispersi padat meloksikam-PEG 6000 ditentukan menggunakan spektrofotometer *Fourier Transform Infra Red* (FTIR). Pengujian FTIR dilakukan untuk mengetahui interaksi antara meloksikam dengan PEG 6000. Meloksikam murni dan hasil dispersi padat meloksikam-PEG 6000 (1:8) diuji dengan menggunakan FTIR (*Bruker*). Hasil serapan yang tidak menunjukkan adanya pergeseraan pita serapan yang tajam (fluktuasi) pada bilangan gelombang meloksikam dan dispersi padat meloksikam menunjukkan bahwa tidak adanya interaksi yang dapat mempengaruhi efek terapi meloksikam.

3.5.4 Susunan Formula Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan mengaplikasikan metode desain faktorial untuk menentukan formula optimum tablet *effervescent* meloksikam. Tablet *effervescent* diformulasi dengan rancangan desain faktorial 2^2 untuk menentukan formula optimum. Penelitian menggunakan 4 rancangan formula seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3.1 dan 3.2, dengan variabel terikat (respon) Y dan variabel bebas (faktor) X. Variabel bebas X_A adalah jumlah asam sitrat dan X_B adalah jumlah natrium

bikarbonat, sedangkan variabel terikat Y adalah kekerasan tablet, waktu larut dan persen obat terlepas t_{30} .

Tabel 3.1 Susunan aras faktor berdasarkan desain faktorial

Faktor	Aras rendah (-1)	Aras tinggi (+1)
Asam sitrat	6	35
Natrium bikarbonat	18	105

Jumlah asam sitrat yang memberikan hasil terbaik dari salah satu parameter evaluasi adalah 6-35 mg, hal ini didasarkan pada proses orientasi yang telah dilakukan oleh Inamdar dkk., (2008).

Tabel 3.2 Rancangan percobaan umum berdasarkan desain faktorial

Percobaan	Faktor A (Asam sitrat)	Faktor B (Natrium bikarbonat)	Interaksi A&B
(1)	-1	-1	+1
a	+1	-1	-1
b	-1	+1	-1
ab	+1	+1	+1

Rancangan formula tablet *effervescent* dapat dilihat pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Susunan formula tablet *effervescent*

Bahan	Formula (mg)			
	(1)	a	b	ab
Meloksikam	7,5	7,5	7,5	7,5
PEG 6000	60	60	60	60
Asam sitrat	6	35	6	35
Natrium bikarbonat	18	18	105	105
Avicel PH 102	100	100	100	100
Manitol	35	35	35	35
Aspartam	3	3	3	3
Magnesium stearat	0,875	0,875	0,875	0,875
Talkum	ad 350	ad 350	ad 350	ad 350

3.5.5 Pencampuran Bahan

Semua bahan yang akan dikempa dicampur terlebih dahulu pada suhu 25°C. Dispersi padat meloksikam dicampur sampai homogen dengan natrium bikarbonat, avicel PH 102, manitol, aspartam dan talkum. Penambahan asam sitrat dan magnesium stearat dilakukan saat campuran bahan sebelumnya sudah homogen, kemudian dicampur kembali.

3.5.6 Evaluasi Campuran Serbuk

a. Laju alir dan sudut diam

Sejumlah 100 gram campuran serbuk ditimbang lalu dimasukkan ke dalam corong *flowability tester* dengan dasar corong masih tertutup, diratakan bagian atasnya, penutup dasar corong dibuka dan alat pencatat waktu segera dinyalakan. Laju alir dinyatakan dalam gram/detik. Pengukuran sudut diam (α), tinggi kerucut (h) dan jari-jari (r) dasar kerucut campuran serbuk yang terbentuk dilakukan setelah serbuk mengalir bebas. Kecepatan alir yang baik yaitu tidak lebih dari 10 detik/100 gram (Fudholi, 1983). Kecepatan alir dan sudut diam dapat dihitung menggunakan persamaan (1) dan (2) berikut:

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{berat campuran serbuk}}{\text{waktu alir}} \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{Sudut diam} = \alpha = \tan \left(\frac{\text{tinggi kerucut (h)}}{\text{jari-jari (r)}} \right) \dots\dots\dots (2)$$

Hubungan antara sudut diam dan sifat alir dapat dilihat pada Tabel 3.4.

Tabel 3.4 Hubungan sudut diam dengan sifat alir

Sudut diam (α)	Sifat alir
<20	Sangat baik
20-30	Baik
30-40	Cukup
>40	Sangat buruk

Sumber: Aulton, 2002

Hubungan antara laju alir dan sifat alir dapat dilihat pada Tabel 3.5.

Tabel 3.5 Hubungan kecepatan alir dengan sifat alir serbuk

Kecepatan (g/s)	Sifat alir
>10	Sangat baik
4-10	Baik
1,6-4	Cukup
<1,6	Sangat buruk

Sumber: Aulton, 2002

b. *Bulk density* dan *tapped density*

Sejumlah 30 gram serbuk dari setiap formula dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 mL, kemudian diketuk ringan untuk memecah aglomerat yang terbentuk saat dimasukkan pada gelas ukur, volume awal (V_0) dicatat, gelas ukur dipasang pada alat, kemudian alat dihidupkan. Pengetapan dilakukan sampai 500 kali ketukan atau sampai diperoleh volume konstan, kemudian volume konstan (V_t) dicatat. Kompresibilitas serbuk dihitung menggunakan rumus *Carr's index* dan *Hausner's ratio*, seperti pada persamaan (5) dan (6).

$$\text{Bulk density} = \frac{\text{berat serbuk}}{\text{volume serbuk } (V_0)} \dots \quad (4)$$

$$\text{Tapped density} = \frac{\text{berat serbuk}}{\text{volume mampat } (V_t)} \dots \quad (3)$$

$$\text{Carr's index} = \frac{V_0 - V_t}{V_t} \times 100\% \dots \quad (5)$$

$$\text{Hausner ratio} = \frac{\text{tapped density}}{\text{bulk density}} \dots \quad (6)$$

Persyaratan indeks Carr dan *Hausner's ratio* terhadap kemampuan sifat alir serbuk dapat dilihat pada Tabel 3.6.

Tabel 3.6 Persyaratan indeks Carr dan *Hausner's ratio* terhadap sifat alir

Sifat alir	Indeks Carr	<i>Hausner's ratio</i>
Sangat baik	< 10	1,00 – 1,11
Baik	11 – 15	1,12 – 1,18
Cukup	16 – 20	1,19 – 1,25
Agak buruk	21 – 25	1,26 – 1,34
Buruk	26 – 31	1,35 – 1,45
Sangat buruk	32 – 37	1,46 – 1,59
Sangat sangat buruk	> 3	1,6

Sumber: Hadisoewignyo dkk., 2013

c. Uji homogenitas meloksikam dalam campuran serbuk

Sejumlah campuran serbuk yang mengandung $\pm 7,5$ mg meloksikam dimasukkan dalam labu ukur 25 mL kemudian dilarutkan dengan sejumlah metanol dan NaOH 0,1 N serta diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga 25 mL. Larutan dipipet sebanyak 1 mL dan diencerkan dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ hingga 25 mL. Larutan ini mengandung meloksikam ± 12 $\mu\text{g/mL}$ (12 ppm). Absorbansi diamati dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum, yakni 362 nm. Replikasi dilakukan sebanyak 6 kali. Pengambilan sampel dilakukan pada 6 tempat yang berbeda. Serbuk dinyatakan homogen apabila memiliki nilai CV $\leq 5\%$ (Boehm dkk., 2003).

3.5.7 Pencetakan Tablet *Effervescent*

Pencetakan tablet *effervescent* dilakukan dengan teknik kempa langsung. Campuran serbuk dari masing-masing formula ditimbang sebanyak 350 mg kemudian dikompresi menggunakan mesin cetak tablet *single punch*. Tablet yang dihasilkan pada tiap formula dievaluasi sifat fisik, waktu larut, keseragaman kandungan, dan pelepasan obat secara *in vitro*.

3.5.8 Evaluasi Tablet *Effervescent*

a. Keseragaman ukuran

Uji keseragaman ukuran dilakukan dengan mengukur diameter 10 tablet dari masing-masing formula menggunakan mistar dan ketebalan tablet menggunakan mikrometer sekrup. Persyaratan yang harus dipenuhi kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Depkes RI, 1979).

b. Kekerasan tablet

Tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas, dikirim dengan kapal dan waktu ditangani secara normal, tapi juga tablet akan cukup lunak untuk melarut dan hancur sempurna begitu digunakan (Ansel, 1989). Kekerasan dinyatakan dalam satuan kilogram (kg) dari tenaga yang diperlukan untuk memecahkan tablet. Alat yang digunakan untuk pengujian ini adalah *Stokes-Monsanto hardness tester*.

Uji kekerasan dilakukan dengan mengambil 10 tablet dari masing-masing formula. Satu per satu tablet dijepitkan secara ringan dengan posisi tegak dan tablet dipastikan tidak bergerak. Mistar ukur digeser hingga nilai 0 yang sejajar dengan garis penunjuk, mistar ukur ditahan agar tidak bergerak. Knop ulir diputar searah jarum jam sampai tablet pecah, kemudian dicatat skala yang ditunjukkan oleh garis yang sejajar dengan mistar ukur. Nilai kekerasan yang diperoleh kemudian diukur reratanya. Persyaratan kekerasan tablet *effervescent* adalah berkisar $2-4 \text{ kg/cm}^2$, nilai tersebut dianggap sebagai batas minimum untuk menghasilkan tablet *effervescent* yang baik (Palanisamy dkk., 2011).

c. Kerapuhan tablet

Kerapuhan adalah parameter lain untuk mengukur kekuatan tablet. Kerapuhan adalah ukuran kemampuan tablet untuk bertahan terhadap guncangan dan pengikisan pada saat pembuatan, pengepakan, dan pengiriman (Rosanske dkk., 1990). Kerapuhan dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat beban mekanis. Besaran yang digunakan adalah persen (Voight, 1994).

Pengujian dilakukan dengan cara mengambil sebanyak 20 tablet dari masing-masing formula, tablet dibebaskan dan ditimbang untuk mengetahui bobot awal. Alat uji kerapuhan diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Selanjutnya tablet dibebaskan dan ditimbang kembali sebagai bobot akhir. Kerapuhan di atas 1% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Lachman dkk., 1994). Kerapuhan tablet dapat dihitung menggunakan persamaan (7) berikut:

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100\% \dots\dots (7)$$

d. Waktu larut

Waktu larut tablet *effervescent* merupakan waktu yang diperlukan oleh tablet *effervescent* supaya pecah menjadi bagian yang terlarut (Mohrle, 1989). Diambil 6 tablet kemudian diuji satu persatu dalam gelas yang dapat merendam seluruh bagian tablet. Akuades dimasukkan terlebih dahulu ke dalam gelas sampai volume 200 mL, kemudian ditentukan waktu larut tablet mulai dari tablet dimasukkan hingga tablet habis larut, waktu larut tablet *effervescent* kurang dari 5 menit pada suhu 25°C (British Pharmacopoeia Commission, 2009).

e. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan dilakukan dengan cara memilih 10 tablet secara acak, kemudian ditentukan kadarnya satu per satu. Tablet digerus lalu dimasukkan ke dalam labu ukur 25 mL, selanjutnya ditambahkan 5 mL metanol ke dalam labu ukur dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,8±0,05 hingga mencapai volume 25mL. Larutan yang diperoleh diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,8±0,05 hingga diperoleh nilai absorbansi dengan rentang 0,000-1,000. Pengamatan nilai absorbansi dilakukan di bawah sinar UV pada panjang gelombang maksimum, yakni 362 nm. Persyaratan yang harus dipenuhi adalah 9 dari 10 tablet tersebut harus mengandung tidak kurang dari 85% atau lebih dari 115% dari kandungan obat yang tercantum di etiket dan tablet kesepuluh tidak boleh mengandung kurang dari 75% atau lebih dari 125% dari kadar tercantum, serta nilai CV tidak lebih dari 6% (Depkes RI, 1995).

f. Pelepasan obat secara *in vitro*

Pengujian pelepasan meloksikam dari tablet *effervescent* secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat uji disolusi tipe dayung. Alat uji disolusi diisi dengan dapar fosfat pH $6,8 \pm 0,05$ sebanyak 900 mL. Alat diatur kecepatan putarnya, yakni 50 rpm dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$. Pengujian dilakukan selama 30 menit. Waktu pengambilan dilakukan pada menit 1, 5, 15, dan 30. Sampel diambil 5 mL dan diganti dengan 5 mL medium baru. Sampel yang sudah diambil kemudian disaring dan selanjutnya dianalisis menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang pengamatan 362 nm dan dihitung kadar obat terdisolusi. Kadar obat terdisolusi dapat dihitung dengan mensubstitusikan nilai absorbansi ke dalam persamaan $y = bx + a$ yang telah diperoleh saat pembuatan kurva baku.

3.6 Analisis Desain Faktorial dan Penentuan Daerah Optimum

Harga yang didapatkan dari data hasil pengujian untuk masing-masing respon digunakan untuk melengkapi persamaan umum $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$. Persamaan umum yang diperoleh merupakan hubungan antara faktor dan respon. Dihitung harga koefisien b_0 , b_a , b_b , dan b_{ab} berdasarkan rumus $Y = b_0 + b_a X_A + b_b X_B + b_{ab} X_A X_B$. Hasil dari perhitungan ini dibuat *contour plot* dengan menggunakan program *Design Expert trial version 10.0.5*. Pembuatan *contour plot* meliputi kekerasan tablet, waktu larut dan persen obat terlepas t_{30} sehingga dapat diketahui efek faktor terhadap respon serta efek kombinasi faktor terhadap respon.

Contour plot yang didapat kemudian digabungkan menjadi *contour plot super imposed* atau *overlay plot* untuk mengetahui daerah komposisi optimum dari natrium bikarbonat dan asam sitrat yang digunakan untuk pembuatan tablet *effervescent* meloksikam. Besarnya efek setiap faktor serta efek interaksinya juga dapat diperoleh dari data.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Pengaruh asam sitrat, natrium bikarbonat, dan interaksinya terhadap kekerasan tablet, waktu larut, dan persen obat terlepas t_{30} adalah:
 - a. Semakin banyak konsentrasi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang digunakan dalam formula menyebabkan kekerasan tablet meningkat. Sedangkan interaksi kedua bahan berpengaruh tidak signifikan terhadap kekerasan tablet.
 - b. Semakin banyak konsentrasi asam sitrat yang digunakan dalam formula akan memperpanjang waktu larut. Sebaliknya efek penambahan konsentrasi natrium bikarbonat dan interaksi kedua bahan dapat mempersingkat waktu larut.
 - c. Semakin banyak konsentrasi asam sitrat yang digunakan dalam formula akan menurunkan persen obat terlepas t_{30} . Sebaliknya penambahan konsentrasi natrium bikarbonat dan interaksi kedua bahan dapat meningkatkan persen obat terlepas t_{30} .
2. Konsentrasi optimum untuk asam sitrat adalah 6 mg dan konsentrasi optimum untuk natrium bikarbonat yaitu 105 mg.

5.2 Saran

1. Proses produksi tablet *effervescent* sebaiknya dikerjakan pada kondisi kelembaban relatif (RH) ruangan yang lebih rendah ($\leq 25\%$) untuk menghasilkan sediaan *effervescent* yang lebih bagus dan stabil.
2. Diperlukan pengujian tanggap rasa untuk mengetahui akseptabilitas tablet *effervescent* dispersi padat meloksikam serta efek samping yang mungkin terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. 2003. *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Ansel, H.C. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Edisi Keenam. Jakarta: UI Press.
- Arismunandar, R. 2015. The Relations Between Obesity and Osteoarthritis Knee in Elderly Patients. *J Majority*. 4:110–116.
- Armstrong, N. dan K. James. 1996. *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*. London: Taylor & London.
- Augsburger, L. L. dan S. W. Hoag. 2013. *Pharmaceutical Dosage Form Tablet : Unit Operation and Mechanical Properties*. Edisi Ketiga. London: Informa healthcare.
- Aulton, M. E. 2002. *Tablet*. Dalam *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*. London: Churchill Livingstone.
- Banker, G. S. dan N. R. Anderson. 1996. *Tablet*. Dalam *Pharmaceutical Dosage Form*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Boehm, G., J. Clark, dan J. Dietrick. 2003. The Use of Stratified Sampling of Blend and Dosage Units to Demonstrate Adequacy of Mix for Powder Blend. *Journal of Pharmaceutical Science Technology*. 57(2):64-74
- Bolton, S. dan C. Bon. 2004. *Pharmaceutical Statistic Practical and Clinical Application*. Edisi Keempat. New York: Marcel Dekker, Inc.
- British Pharmacopoeia Commission. 2009. British Pharmacopoeia. *British Pharmacopoeia 2009*. I & II(4):418–420.

- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Edisi Ketiga. Jakarta: Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Indonesia.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi Keempat. Jakarta: Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Indonesia.
- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia*. Edisi Kelima. Jakarta: Pengawas Obat dan Makanan Departemen Kesehatan Indonesia.
- Elbary, A. A., A. A. Ali, dan H. M. Abound. 2012. Enhanced Dissolution of Meloxicam from Orodispersible Tablets Prepared by Different Methods. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 50(2):89–97.
- Eroglu, H., N. Burul-Bozkurt, S. Uma, dan L. Oner. 2010. Validation of the Analytical Method for In-Vivo Determination of Meloxicam and Bioequivalence Study From Meloxicam Containing Microparticle Formulations in Rabbits. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 29(2):115–130.
- Food and Drug Administration. 2008. *Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets*. USA: Center for Drug Evaluation and Research.
- Fudholi, A. 1983. Metodologi Formulasi dalam Kompresi Direk. *Medika*. 9.
- Gohel, M.C. 2005. A Review of Co-processed Directly Compressible Excipients. *Journal of Pharmaceutical Science*. 8(1):76-98
- Hadisoewignyo, L., E. Hadi, dan Wibowo. 2013. *Sediaan Solida*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Harbir, K. 2012. Processing Technologies for Pharmaceutical Tablets: A Review. *International Research Journal of Pharmacy*. 3(7):20–23.
- Huber, L. 2007. *Validation and Qualification in Analytical Laboratories*. Edisi Kedua. New York: Informa Healthcare USA, Inc.

- Inamdar, N., K. Bhise, dan S. Memon. 2008. Solubility Enhancement and Development of Dispersible Tablet of Meloxicam. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2(2):128.
- Jafar, M., dan A. Sadath. 2010. Studies on Meloxicam Solid Dispersion in Incorporated Buccal Patches. *International Research Journal of Pharmacy*. 2(5): 220-227
- Jafar, M., D. Mhg, dan A. Shareef. 2010. Enhancement of Dissolution and Anti - Inflammatory Effect of Meloxicam Using Solid Dispersions. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2(1)
- Kumar, S. G. V. dan D. N. Mishra. 2006a. Preparation and Evaluation of Solid Dispersion of Meloxicam With Skimmed Milk. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 126(2):93–97.
- Kumar, S. G. V. dan D. N. Mishra. 2006b. Preparation, Characterization and In Vitro Dissolution Studies of Solid Dispersion of Meloxicam with PEG 6000. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 126(8):657–664.
- Kurniawan, D. W. dan T. N. S. Sulaiman. 2009. *Teknologi Sediaan Farmasi*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Lachman, L., H. A. Lieberman, dan J. L. Kanig. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*. Edisi Ketiga. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Lieberman, H. A., K. M. Riger, dan G. S. Banker. 1996. *Pharmaceutical Dosage Forms*. Edisi Kedua. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Lindberg, N., H. Engfors, dan T. Ericson. 1992. *Effervescent Pharmaceuticals*. Dalam *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.
- Mohrle, R. 1989. *Effervescent Tablet*. Dalam *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*. New York: Marcel Dekker, Inc.

- Oliveira, E. F. S., R. C. P. Azevedo, R. Bonfilio, D. B. Oliveira, G. P. Ribeiro, dan M. B. Araújo. 2009. Dissolution Test Optimization for Meloxicam in the Tablet Pharmaceutical Form. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45:67–73.
- Palanisamy, P., R. Abhishekh, dan D. Y. Kumar. 2011. Formulation and Evaluation of Effervescent Tablets of Aceclofenac. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2(12):185–190.
- Parikh, D. M. 2005. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Edisi Kedua. USA: Taylor & Francis, LLC.
- Patel, H. K., P. Chauhan, K. N. Patel, B. A. Patel, dan P. A. Patel. 2012. Formulation and Evaluation of Effervescent Tablet of Paracetamol and Ibuprofen. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*. 1(2):509–520.
- Pathan, A., M. K. Gupta, N. K. Jain, A. Dubey, dan A. Agrawal. 2016. Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Oral Film of Promethazine Hydrochloride Using Different Surfactant. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*. 3(1):74–84.
- Puspita, T. A. 2007. *Optimasi Campuran Natrium Sitrat–Asam Fumarat Dan Natrium Bikarbonat Sebagai Eksi-pien Dalam Pembuatan Granul Effervescent Ekstrak Rimpang Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) Secara Granulasi Basah Dengan Metode Desain Faktorial*. Skripsi. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma
- Rosanske, T. W., R. E. Gordon, D. E. Fonner, N. R. Anderson, dan G. Banker. 1990. *Granulation Technology and Tablet Characterization*. Dalam *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Rowe, R. C., P. J. Sheskey, dan M. E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Edisi Keenam. USA: Pharmaceutical Press.
- Samprasit, W., P. Akkaramongkolporn, T. Ngawhirunpat, T. Rojanarata, dan P. Opanasopit. 2013. Meloxicam Taste-Masked Oral Disintegrating Tablet with Dissolution Enhanced by Ion Exchange Resins and Cyclodextrin. *AAPS Pharm*

Sci Tech. 14(3):1118–1128.

Seedher, N. dan S. Bhatia. 2003. Solubility Enhancement of Cox-2 Inhibitors Using Various Solvent Systems. *AAPS Pharm Sci Tech.* 4(3):1-9

Shenoy, V. S. dan S. Pandey. 2008. Meloxicam-PEG 6000 Solid Dispersions in Rapidly Disintegrating Tablets: Preparation, In Vitro and In Vivo Characterization. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 3(4):142–150.

Singh, J. dan R. Singh. 2009. Optimization and Formulation of Orodispersible Tablets of Meloxicam. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 8(2):153–159.

Siregar, C. J. P. dan S. Wikarsa. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis.* Jakarta: EGC.

Sulaiman, T. N. S. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet.* Yogyakarta: Gajah Mada University Press.

Starek, M dan J. Krzek. 2009. A review of Analytical Techniques for Determination of Oxicams, Nimesulide and Nabumetone. 77():925–942

Swarbrick, J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology.* Edisi Ketiga. New York: Informa Healthcare is an Informa business.

The UK Health Departments. 2009. *British National Formulary.* Edisi 57. London: BMJ Group and RPS Publishing.

Umesh, M., S. Naveen, C. Amit, dan D. C. Bhatt. 2012. Physical Properties and Dissolution Behaviour of Meloxicam/Poloxamer Solid Dispersions Prepared by Hot Melt. *International Journal of Research in Pharmacy and Science.* 2(2):64–74.

Vasconcelos, T. dan P. Costa. 2007. Development of a Rapid Dissolving Ibuprofen

Solid Dispersion. *Pharmaceutical Sciences Wolrd Conference*. 12:2–3.

Verma, S., A. Rawat, M. Kaul, dan S. Saini. 2011. Solid Dispersion: a Strategy for Solubility Enhancement. *International Journal of Pharmacy & Technology*. 3(2):1062–1099.

Voight, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Edisi Kelima. Yogyakarta: Gajah Mada University Press.

Yadav, V. B. dan A. V. Yadav. 2009. Liquisolid Granulation Technique for Tablet Manufacturing : an Overview. *Journal of Pharmacy Research*. 2(4):670–674.

Yener, G., M. Unep, U. Gonullu, S. Yildirim, P. Kilic, S. S. Aslan, dan A. Barla. 2010. Design of Meloxicam and Lornoxicam Transdermal Patches: Preparation, Physical Characterization, *Ex Vivo* and *In Vivo* Studies. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 58(11):1466-1473.

LAMPIRAN

4.1. Tabulasi Rendemen Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000 (1:8)

Berat bahan awal = 90 gram

Berat dispersi padat = 86,4 gram

Persen rendemen = $\frac{86,4 \text{ gram}}{90 \text{ gram}} \times 100\%$
 = 96 %

4.2. Tabulasi Hasil Serapan Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH 6,8±0,05 pada Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	1,048	234	0,281	268	0,297	302	0,191	336	0,333	370	0,508
201	1,071	235	0,276	269	0,301	303	0,189	337	0,346	371	0,503
202	1,087	236	0,273	270	9,393	304	0,187	338	0,356	372	0,495
203	1,103	237	0,269	271	0,303	305	0,184	339	0,367	373	0,489
204	1,107	238	0,265	272	0,301	306	0,183	340	0,378	374	0,480
205	1,112	239	0,262	273	0,298	307	0,181	341	0,388	375	0,471
206	1,097	240	0,260	274	0,290	308	0,179	342	0,401	376	0,463
207	1,079	241	0,258	275	0,281	309	0,178	343	0,412	377	0,453
208	1,044	242	0,257	276	0,271	310	0,177	344	0,421	378	0,443
209	0,993	243	0,256	277	0,252	311	0,176	345	0,431	379	0,434
210	0,930	244	0,256	278	0,254	312	0,177	346	0,441	380	0,423
211	0,857	245	0,256	279	0,245	313	0,177	347	0,449	381	0,411
212	0,767	246	0,266	280	0,240	314	0,178	348	0,460	382	0,399
213	0,684	247	0,254	281	0,235	315	0,180	349	0,469	383	0,386
214	0,609	248	0,254	282	0,230	316	0,181	350	0,477	384	0,373
215	0,551	249	0,254	283	0,228	317	0,184	351	0,484	385	0,361
216	0,494	250	0,252	284	0,226	318	0,187	352	0,492	386	0,349
217	0,458	251	0,252	285	0,223	319	0,191	353	0,498	387	0,335
218	0,424	252	0,251	286	0,222	320	0,196	354	0,506	388	0,322

219	0,397	253	0,251	287	0,220	321	0,200	355	0,510	389	0,309
220	0,376	254	0,251	288	0,219	322	0,206	356	0,515	390	0,296
221	0,360	255	0,252	289	0,218	323	0,212	357	0,519	391	0,283
222	0,346	256	0,255	290	0,216	324	0,219	358	0,522	392	0,270
223	0,338	257	0,258	291	0,214	325	0,226	359	0,524	393	0,259
224	0,329	258	0,261	292	0,213	326	0,234	360	0,526	394	0,245
225	0,322	259	0,266	293	0,212	327	0,242	361	0,527	395	0,233
226	0,316	260	0,270	294	0,209	328	0,250	362	0,529	396	0,221
227	0,311	261	0,274	295	0,207	329	0,261	363	0,529	397	0,209
228	0,307	262	0,277	296	0,205	330	0,271	364	0,528	398	0,196
229	0,302	263	0,281	297	0,202	331	0,280	365	0,526	399	0,185
230	0,300	264	0,284	298	0,200	332	0,290	366	0,524	400	0,174
231	0,296	265	0,287	299	0,198	333	0,302	367	0,521		
232	0,291	266	0,290	300	0,196	334	0,311	368	0,517		
233	0,287	267	0,294	301	0,193	335	0,321	369	0,513		

4.3. Perhitungan Kurva Baku Meloksikam dalam Dapar Fosfat pH6,8±0,05

- Preparasi larutan induk meloksikam 100 ppm dan 120 ppm
 - Menimbang meloksikam 25,1 mg : $\frac{25,1 \text{ mg}}{250 \text{ ml}} \times 1000 = 100,4 \text{ ppm}$
 - Menimbang meloksikam 30,3 mg : $\frac{30,3 \text{ mg}}{250 \text{ ml}} \times 1000 = 121,2 \text{ ppm}$
- Pengenceran larutan kurva baku meloksikam
 - Konsentrasi 4 ppm : $\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 4,016 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 8 ppm : $\frac{2 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 8,032 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 12 ppm : $\frac{3 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 12,05 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 16 ppm : $\frac{4 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 16,06 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 20 ppm : $\frac{5 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 100,4 \text{ ppm} = 20,08 \text{ ppm}$
 - Konsentrasi 24 ppm : $\frac{2 \text{ ml}}{10 \text{ ml}} \times 121,2 \text{ ppm} = 24,24 \text{ ppm}$

Konsentrasi (ppm)	Absorbansi
4,016	0,221
8,032	0,409
12,05	0,569
16,06	0,824
20,08	1,006
24,24	1,220

$$\text{Slope} = 0,0498$$

$$\text{Intercept} = 0,00641$$

$$R = 0,999$$

Persamaan regresi

$$Y = 0,0498 X + 0,00641$$

4.4. Tabulasi Hasil Pemeriksaan Pengaruh Basis terhadap Serapan Meloksikam dalam Dispersi Padat

λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs	λ	Abs
200	-0,051	234	-0,016	268	-0,010	302	-0,008	336	-0,008	370	-0,008
201	-0,051	235	-0,016	269	-0,010	303	-0,008	337	-0,008	371	-0,008
202	-0,049	236	-0,015	270	-0,010	304	-0,008	338	-0,008	372	-0,008
203	-0,048	237	-0,014	271	-0,010	305	-0,008	339	-0,008	373	-0,008
204	-0,047	238	-0,014	272	-0,010	306	-0,008	340	-0,008	374	-0,008
205	-0,044	239	-0,013	273	-0,010	307	-0,008	341	-0,008	375	-0,008
206	-0,043	240	-0,013	274	-0,010	308	-0,008	342	-0,008	376	-0,008
207	-0,041	241	-0,013	275	-0,010	309	-0,008	343	-0,008	377	-0,008
208	-0,039	242	-0,012	276	-0,010	310	-0,008	344	-0,008	378	-0,008
209	-0,037	243	-0,012	277	-0,009	311	-0,008	345	-0,008	379	-0,008
210	-0,036	244	-0,012	278	-0,009	312	-0,008	346	-0,008	380	-0,008
211	-0,034	245	-0,011	279	-0,010	313	-0,008	347	-0,008	381	-0,008
212	-0,032	246	-0,011	280	-0,010	314	-0,008	348	-0,008	382	-0,008
213	-0,031	247	-0,010	281	-0,010	315	-0,008	349	-0,008	383	-0,008
214	-0,029	248	-0,010	282	-0,009	316	-0,008	350	-0,008	384	-0,008

215	-0,028	249	-0,010	283	-0,009	317	-0,008	351	-0,008	385	-0,008
216	-0,027	250	-0,010	284	-0,009	318	-0,008	352	-0,008	386	-0,008
217	-0,025	251	-0,010	285	-0,009	319	-0,008	353	-0,008	387	-0,008
218	-0,025	252	-0,010	286	-0,009	320	-0,008	354	-0,008	388	-0,008
219	-0,024	253	-0,010	287	-0,009	321	-0,008	355	-0,008	389	-0,008
220	-0,024	254	-0,010	288	-0,009	322	-0,008	356	-0,008	390	-0,008
221	-0,023	255	-0,010	289	-0,009	323	-0,008	357	-0,008	391	-0,008
222	-0,022	256	-0,010	290	-0,009	324	-0,008	358	-0,008	392	-0,008
223	-0,022	257	-0,010	291	-0,009	325	-0,008	359	-0,008	393	-0,008
224	-0,022	258	-0,010	292	-0,009	326	-0,008	360	-0,008	394	-0,008
225	-0,021	259	-0,010	293	-0,009	327	-0,008	361	-0,008	395	-0,008
226	-0,021	260	-0,010	294	-0,008	328	-0,008	362	-0,008	396	-0,008
227	-0,020	261	-0,010	295	-0,008	329	-0,008	363	-0,008	397	-0,008
228	-0,019	262	-0,010	296	-0,008	330	-0,008	364	-0,008	398	-0,008
229	-0,019	263	-0,010	297	-0,008	331	-0,008	365	-0,008	399	-0,008
230	-0,019	264	-0,011	298	-0,008	332	-0,008	366	-0,008	400	-0,008
231	-0,018	265	-0,011	299	-0,008	333	-0,008	367	-0,008		
232	-0,018	266	-0,011	300	-0,008	334	-0,008	368	-0,008		
233	-0,017	267	-0,010	301	-0,008	335	-0,008	369	-0,008		

4.5. Tabulasi Penetapan Kadar dan Pengujian Homogenitas Meloksikam dalam Dispersi Padat

Replikasi	Konsentrasi Teoritis (ppm)	Absorbansi	Konsentrasi Penelitian (ppm)	% recovery
1	10,048	0,502	9,95	99,02
2	10,048	0,504	9,99	99,42
3	10,027	0,493	9,77	97,44
4	10,027	0,497	9,85	98,23
5	10,120	0,514	10,19	100,69
6	10,120	0,520	10,31	101,88
Rata-rata				99,45 ± 1,622
CV				1,631

Contoh perhitungan replikasi 1

- Menimbang 226,1 mg dispersi padat (mengandung 25,12 mg meloksikam)

$$\frac{25,12 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \times 1000 = 502,4 \text{ ppm}$$

Pengenceran

$$\frac{1 \text{ ml}}{50 \text{ ml}} \times 502,4 \text{ ppm} = 10,048 \text{ ppm}$$

- Absorbansi = 0,502

Persamaan regresi

$$Y = 0,0498 X + 0,00641$$

$$0,502 = 0,0498 X + 0,00641$$

$$X = 9,95 \text{ ppm}$$

- % *recovery*

$$\frac{9,95 \text{ ppm}}{10,048 \text{ ppm}} \times 100\% = 99,02 \%$$

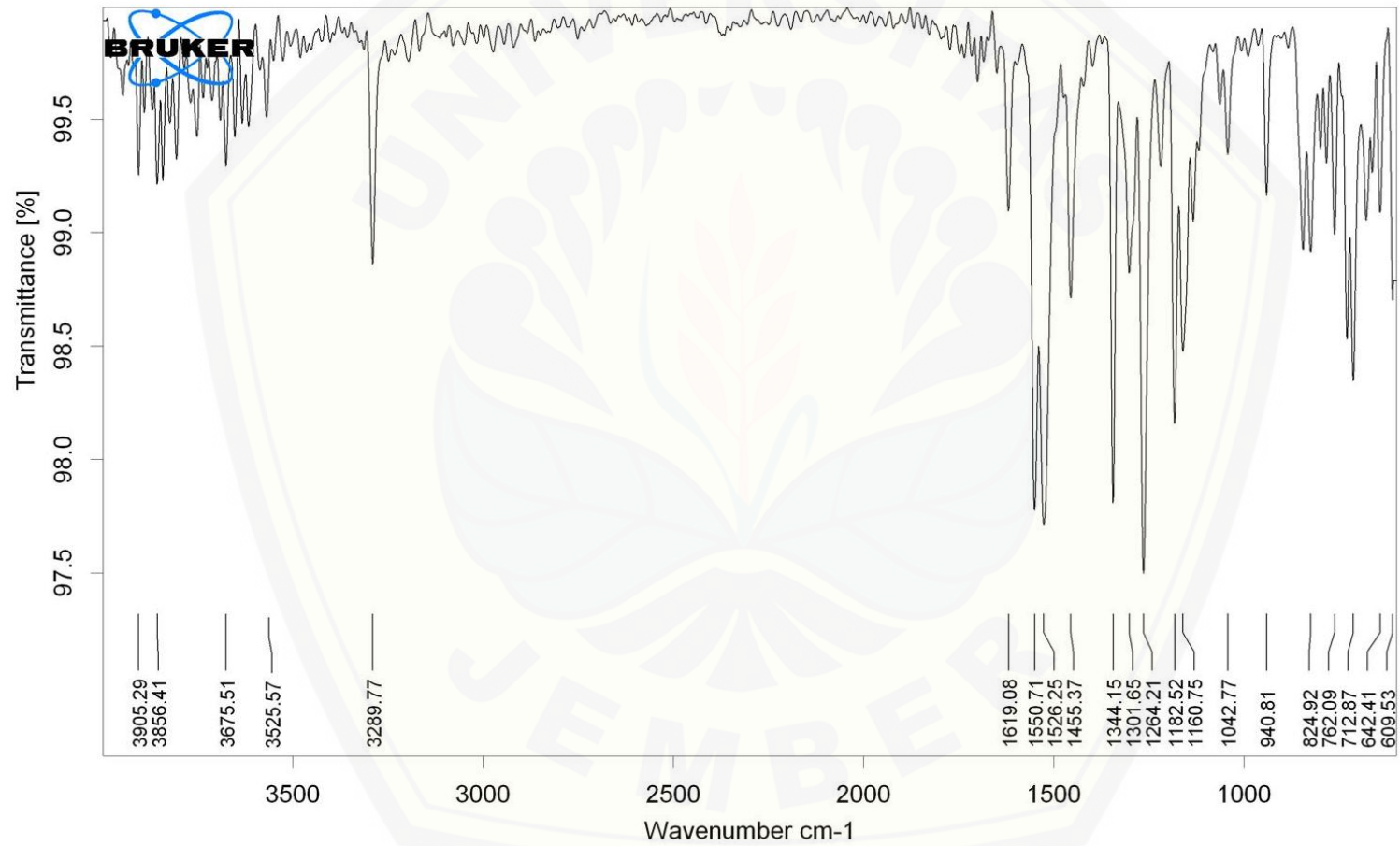
- Jumlah dispersi padat yang digunakan dalam formula adalah

$$\frac{99,45}{100} \times 25 \text{ mg} = 24,74 \text{ mg}$$

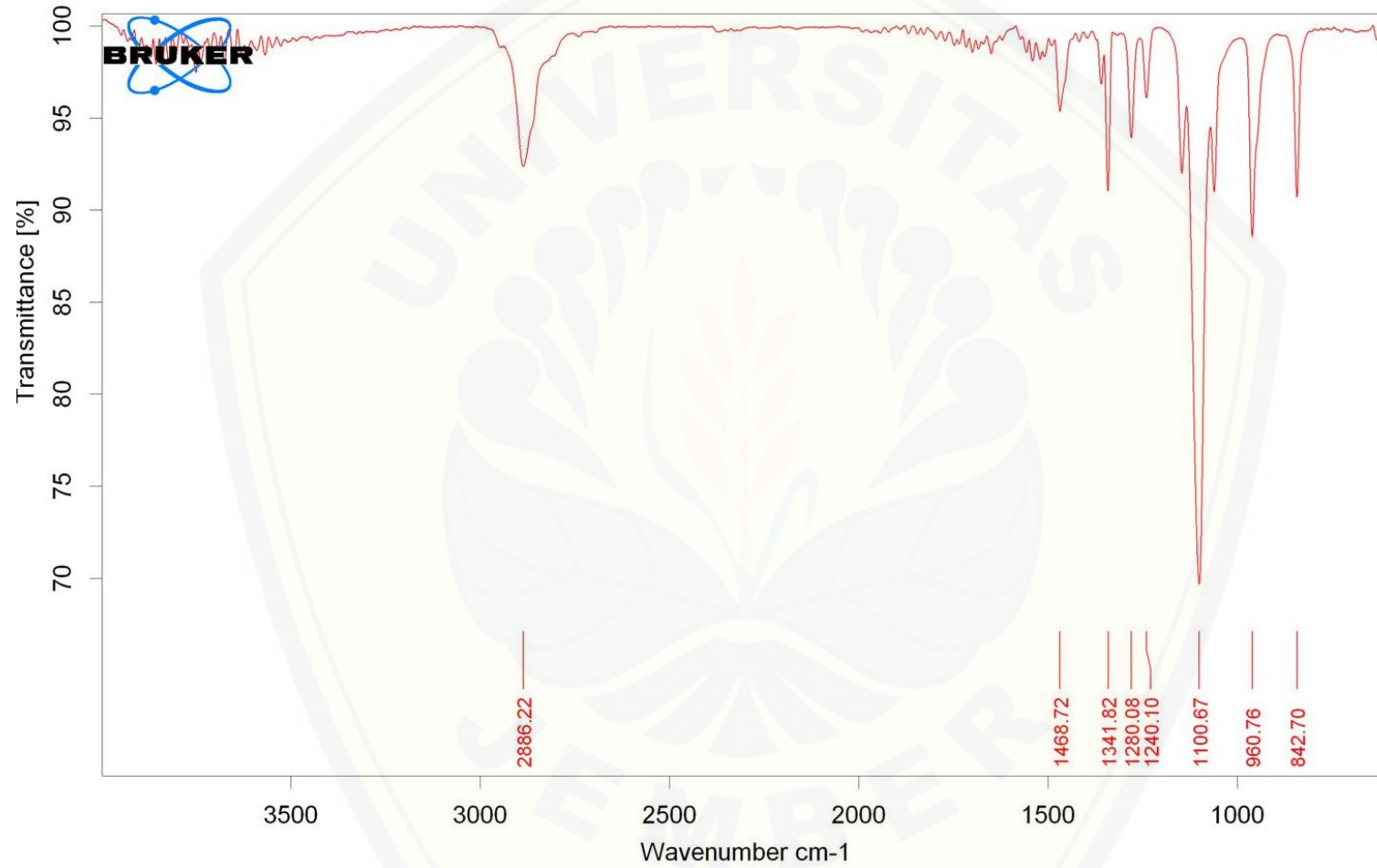
$$\text{Jadi, } \frac{7,5 \text{ mg}}{24,74 \text{ mg}} \times 225 \text{ mg} = 68,2 \text{ mg}$$

4.6. Karakterisasi Dispersi Padat

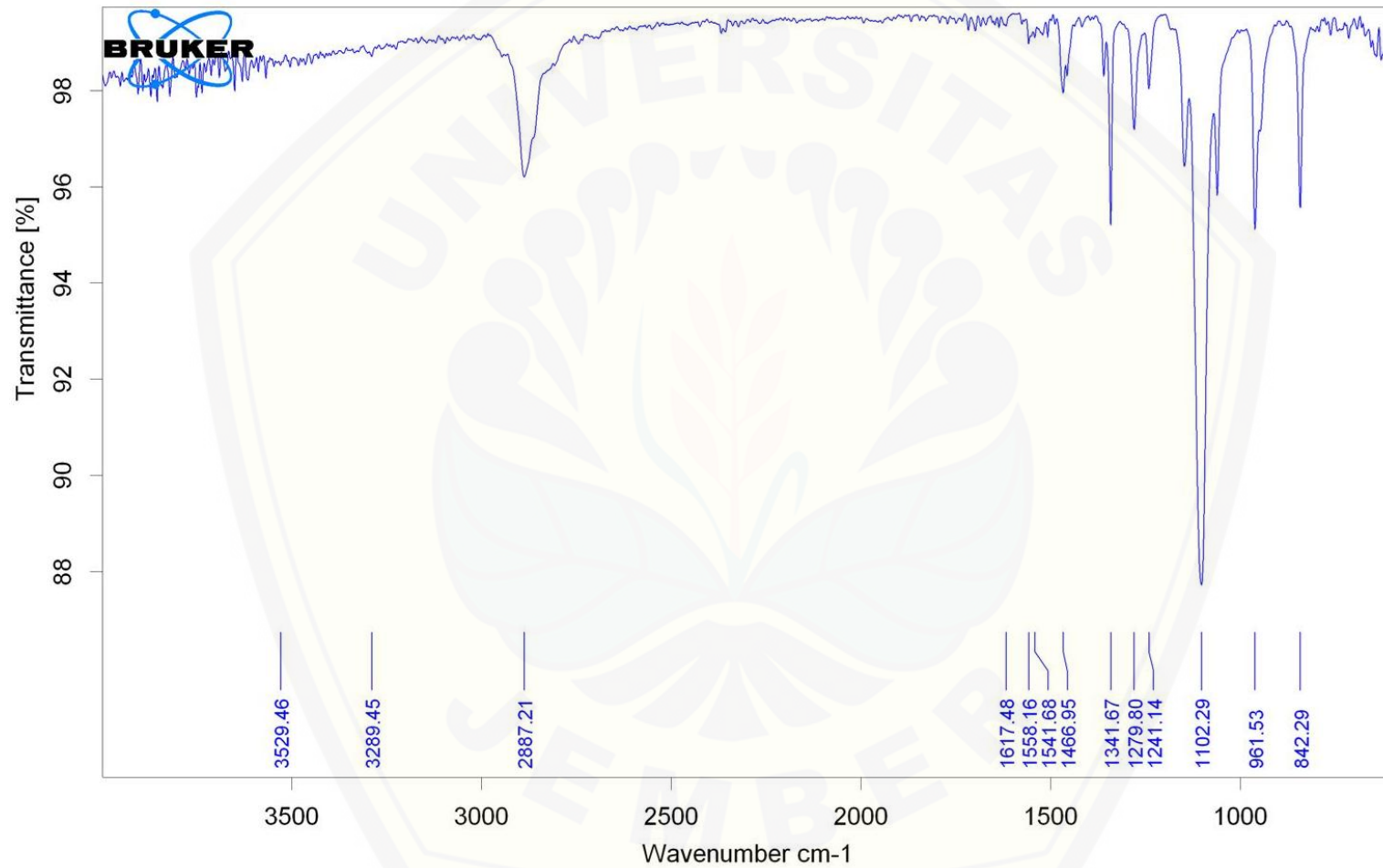
4.6.1. Spektra FTIR Meloksikam



4.6.2. Spektra FTIR Matriks PEG 6000



4.6.3. Spektra FTIR Dispersi Padat Meloksikam-PEG 6000



4.7. Tabulasi Pengujian Sifat Campuran Serbuk

4.7.1. Tabulasi Pengujian Sudut Diam dan Laju Alir Serbuk

Formula	Tinggi (cm)	Jari-Jari (cm)	Sudut diam	Laju Alir (g/s)
(1)	4	6	33,690	4,00
	4	6	33,690	4,11
	4	6	33,690	4,00
a	4	7	29,745	10,41
	4	7	29,745	10,53
	4	7	29,745	10,47
b	4	7	29,745	11,76
	4	7	29,745	11,53
	4	7	29,745	11,69
ab	4	7	29,745	12,24
	4	7	29,745	12,18
	4	7	29,745	12,24

4.7.2. Tabulasi Pengujian *Bulk* dan *Tapped Density*

Formula	<i>Bulk Density</i>	<i>Tapped Density</i>	<i>Hausner's Ratio</i>	<i>Carr's Index</i>
(1)	0,653	0,812	19,57	1,243
	0,653	0,812	19,57	1,243
	0,653	0,812	19,57	1,243
a	0,698	0,103	0,147	10,26
	0,698	0,103	0,147	10,26
	0,668	0,154	0,230	15,38
b	0,639	0,175	0,274	17,50
	0,639	0,175	0,274	17,50
	0,667	0,125	0,188	12,50
ab	0,625	0,067	0,107	6,67
	0,601	0,111	0,185	11,11
	0,601	0,111	0,185	11,11

4.8. Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk

4.8.1. Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk Formula 1

Rep	Jumlah meloksikam teoritis (mg)	Absorbansi	Konsentrasi penelitian (ppm)	Jumlah meloksikam penelitian (mg)	% Recovery
1	7,52	0,646	12,84	8,03	106,78
2	7,52	0,632	12,56	7,85	104,39
3	7,51	0,624	12,40	7,75	103,20
4	7,51	0,617	12,26	7,66	102,00
5	7,52	0,609	12,10	7,56	100,53
6	7,51	0,605	12,02	7,51	100,00
Rata-rata ± SD					102,82± 2,536
CV					2,467

4.8.2. Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk Formula a

Rep	Jumlah meloksikam teoritis (mg)	Absorbansi	Konsentrasi Penelitian (ppm)	Jumlah meloksikam penelitian (mg)	% Recovery
1	7,51	0,582	11,56	7,22	96,14
2	7,50	0,599	11,90	7,44	99,20
3	7,51	0,595	11,81	7,39	98,40
4	7,51	0,588	11,68	7,30	97,20
5	7,51	0,593	11,64	7,27	96,80
6	7,52	0,593	11,78	7,36	97,87
Rata-rata ± SD					97,60± 1,114
CV					1,141

4.8.3. Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk Formula b

Rep	Jumlah meloksikam teoritis (mg)	Absorbansi	Konsentrasi Penelitian (ppm)	Jumlah meloksikam penelitian (mg)	% Recovery
1	7,51	0,617	12,26	7,66	102,00
2	7,51	0,618	12,28	7,68	102,26
3	7,52	0,635	12,62	7,83	104,12
4	7,51	0,633	12,58	7,86	104,66
5	7,52	0,630	12,52	7,83	104,12
6	7,51	0,621	12,34	7,71	102,66
Rata-rata ± SD					103,30± 1,130
CV					1,093

4.8.4. Tabulasi Hasil Pengujian Meloksikam dalam Campuran Serbuk Formula ab

Rep	Jumlah meloksikam teoritis (mg)	Absorbansi	Konsentrasi Penelitian (ppm)	Jumlah meloksikam penelitian (mg)	% Recovery
1	7,52	0,655	13,02	8,14	108,24
2	7,52	0,665	13,22	8,27	109,97
3	7,52	0,659	13,10	8,19	108,91
4	7,52	0,654	13,20	8,13	108,11
5	7,51	0,653	12,98	8,11	107,99
6	7,52	0,646	12,84	8,03	106,78
Rata-rata ± SD					108,34± 1,059
CV					0,977

4.8.5. Contoh Perhitungan Homogenitas Meloksikam dalam Campuran Serbuk

Contoh perhitungan formula (1) replikasi 1

- Menimbang 350,9 mg campuran serbuk (mengandung 7,52 mg meloksikam)

$$\frac{7,52 \text{ mg}}{25 \text{ ml}} \times 1000 = 300,8 \text{ ppm}$$

Pengenceran

$$\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 300,8 \text{ ppm} = 12,032 \text{ ppm}$$

- Absorbansi = 0,646

Persamaan regresi

$$Y = 0,0498 X + 0,00641$$

$$0,646 = 0,0498 X + 0,00641$$

$$X = 12,84 \text{ ppm}$$

- % *recovery*

$$\frac{12,84 \text{ ppm}}{12,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 106,79 \%$$

4.9. Tabulasi Hasil Pengukuran Keseragaman Ukuran Tablet

No	Formula (1)		Formula a		Formula b		Formula ab	
	Diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)	Diameter (cm)	Tebal (cm)
1	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
2	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
3	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
4	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
5	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
6	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
7	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
8	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
9	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315
10	1	0,315	1	0,315	1	0,315	1	0,315

4.10. Tabulasi Hasil Pengukuran Kekerasan Tablet

No	Kekerasan (kg/cm ²)			
	Formula (1)	Formula a	Formula b	Formula ab
1	2,1	3,0	3,0	4,0
2	2,5	3,0	3,0	3,5
3	2,0	3,0	3,1	4,0
4	2,0	3,0	3,5	4,0
5	2,1	3,1	3,5	4,0
6	2,0	3,0	3,1	4,0
7	2,5	3,1	3,1	4,0
8	2,1	3,1	3,0	3,5
9	2,5	3,0	3,5	4,0
10	2,1	3,0	3,0	4,0

4.11. Tabulasi Hasil Pengukuran Kerapuhan Tablet

Formula	Berat awal (mg)	Berat akhir (mg)	% Kerapuhan
(1)	7,02	6,99	0,427
a	7,03	7,00	0,427
b	7,00	6,97	0,429
ab	7,03	7,00	0,427

4.12. Tabulasi Hasil Pengujian Waktu Larut Tablet

No	Waktu larut (detik)			
	Formula (1)	Formula a	Formula b	Formula ab
1	102	436	158	268
2	57	434	148	265
3	73	438	164	260
4	86	428	150	258
5	92	437	159	265
6	98	443	144	269

4.13. Tabulasi Hasil Pengujian Keseragaman Kandungan Tablet**4.13.1. Tabulasi Hasil Keseragaman Kandungan Tablet Formula 1**

Rep	Jumlah meloksikam teoritis (mg)	Absorbansi	Konsentrasi Penelitian (ppm)	Jumlah meloksikam penelitian (mg)	% Recovery
1	7,52	0,646	12,84	8,03	106,81
2	7,52	0,609	12,10	7,56	100,55
3	7,51	0,617	12,26	7,66	102,00
4	7,52	0,632	12,56	7,85	104,47
5	7,52	0,687	13,67	8,54	113,66
6	7,51	0,690	13,73	8,58	114,19
7	7,51	0,689	13,71	8,57	114,03
8	7,51	0,624	12,40	7,75	103,17
9	7,51	0,605	12,02	7,51	100,02
10	7,51	0,670	13,33	8,33	110,95
Rata-rata ± SD					106,99± 5,75
CV					5,37

4.13.2. Tabulasi Hasil Keseragaman Kandungan Tablet Formula a

Rep	Jumlah meloksikam teoritis (mg)	Absorbansi	Konsentrasi Penelitian (ppm)	Jumlah meloksikam penelitian (mg)	% Recovery
1	7,52	0,658	13,08	8,18	108,75
2	7,50	0,554	11,00	6,87	91,61
3	7,51	0,582	11,56	7,22	96,21
4	7,51	0,588	11,68	7,30	97,18
5	7,50	0,599	11,90	7,44	99,13
6	7,52	0,621	12,34	7,71	102,64
7	7,51	0,571	11,34	7,09	94,40
8	7,51	0,595	11,82	7,39	98,32
9	7,52	0,593	11,78	7,36	97,96

10	7,51	0,586	11,64	7,27	96,85
Rata-rata ± SD					98,30± 4,68
CV					4,76

4.13.3. Tabulasi Hasil Keseragaman Kandungan Tablet Formula b

Rep	Jumlah meloksikam teoritis (mg)	Absorbansi	Konsentrasi Penelitian (ppm)	Jumlah meloksikam penelitian (mg)	% Recovery
1	7,51	0,691	13,75	8,59	114,46
2	7,51	0,685	13,63	8,52	113,46
3	7,51	0,686	13,65	8,53	113,59
4	7,51	0,689	13,71	8,57	114,03
5	7,51	0,633	12,58	7,86	104,67
6	7,51	0,621	12,34	7,71	102,70
7	7,50	0,679	13,51	8,44	112,48
8	7,52	0,688	13,69	8,55	113,83
9	7,52	0,635	12,62	7,89	104,95
10	7,52	0,630	12,52	7,83	104,11
Rata-rata ± SD					109,83±4,98
CV					4,54

4.13.4. Tabulasi Hasil Keseragaman Kandungan Tablet Formula ab

Rep	Jumlah meloksikam teoritis (mg)	Absorbansi	Konsentrasi Penelitian (ppm)	Jumlah meloksikam penelitian (mg)	% Recovery
1	7,52	0,665	13,22	8,27	109,92
2	7,52	0,659	13,10	8,19	108,92
3	7,52	0,609	12,10	7,56	100,61
4	7,51	0,674	13,41	8,38	111,58
5	7,52	0,646	12,84	8,03	106,78

6	7,51	0,653	12,98	8,11	108,07
7	7,52	0,654	13,00	8,13	108,15
8	7,52	0,671	13,35	8,34	110,99
9	7,51	0,635	12,62	7,89	105,01
10	7,51	0,628	12,48	7,80	103,84
Rata-rata ± SD					107,39± 3,42
CV					3,18

4.13.5. Contoh Perhitungan Keceragaman Kandungan Tablet

Contoh perhitungan formula (1) replikasi 1

- Bobot tablet 350,7 mg (mengandung 7,52 mg meloksikam)

$$\frac{7,52 \text{ mg}}{25 \text{ ml}} \times 1000 = 300,8 \text{ ppm}$$

Pengenceran

$$\frac{1 \text{ ml}}{25 \text{ ml}} \times 300,8 \text{ ppm} = 12,032 \text{ ppm}$$

- Absorbansi = 0,646

Persamaan regresi

$$Y = 0,0498 X + 0,00641$$

$$0,646 = 0,0498 X + 0,00641$$

$$X = 12,84 \text{ ppm}$$

- % recovery

$$\frac{12,84 \text{ ppm}}{12,03 \text{ ppm}} \times 100\% = 106,79 \%$$

4.14. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara *In Vitro*

4.14.1. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara *In Vitro* Formula 1

Rep	Waktu (menit)	Abs	Kadar (ppm)	Kadar kumulatif	Faktor koreksi (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Q total (mg)	% terlepas
1	1	0,158	3,044	3,044	0	3,044	2,740	36,53
	5	0,231	4,510	7,554	0,042	4,552	4,097	54,62
	15	0,272	5,333	12,887	0,072	5,405	4,864	64,86
	30	0,355	7,000	19,887	0,110	7,110	6,399	85,32
2	1	0,154	2,964	2,502	0	2,964	2,667	35,56
	5	0,277	5,434	7,936	0,044	5,478	4,930	65,73
	15	0,362	7,140	15,076	0,084	7,224	6,502	86,69
	30	0,379	7,482	22,558	0,125	7,607	6,846	91,28
3	1	0,115	2,181	2,542	0	2,181	1,962	26,17
	5	0,236	4,610	7,152	0,040	4,650	4,185	55,80
	15	0,350	6,899	14,052	0,078	6,977	6,280	83,73
	30	0,375	7,401	21,453	0,119	7,521	6,769	90,25
4	1	0,176	3,405	3,405	0	3,405	3,065	40,87
	5	0,279	5,474	8,879	0,049	5,523	4,971	66,28
	15	0,331	6,518	15,397	0,086	6,603	5,943	79,24
	30	0,374	7,381	22,778	0,127	7,508	6,757	90,09
5	1	0,136	2,602	2,602	0	2,602	2,342	31,23
	5	0,219	4,269	6,871	0,038	4,307	3,876	51,68
	15	0,222	4,329	11,200	0,062	4,391	3,952	52,70
	30	0,378	7,462	18,662	0,104	7,565	6,809	90,78
6	1	0,132	2,522	2,522	0	2,522	2,270	30,26
	5	0,232	4,530	7,052	0,039	4,569	4,112	54,83
	15	0,322	6,337	13,389	0,074	6,412	5,770	76,94
	30	0,371	7,321	20,710	0,115	7,436	6,693	89,23

4.14.2. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara *In Vitro* Formula a

Rep	Waktu (menit)	Abs	Kadar (ppm)	Kadar kumulatif	Faktor koreksi (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Q total (mg)	% terlepas
1	1	0,088	1,638	3,044	0	1,638	1,475	19,66
	5	0,146	2,803	5,847	0,032	2,835	2,552	34,03
	15	0,178	3,446	9,293	0,052	3,497	3,147	41,97
	30	0,285	5,594	14,887	0,083	5,677	5,109	68,12
2	1	0,051	0,895	2,502	0	0,895	0,806	10,74
	5	0,193	3,747	6,249	0,035	3,782	3,403	45,38
	15	0,198	3,847	10,096	0,056	3,903	3,513	46,84
	30	0,235	4,590	14,686	0,082	4,672	4,205	56,06
3	1	0,040	0,674	2,542	0	0,674	0,607	8,09
	5	0,160	3,084	5,626	0,031	3,115	2,804	37,38
	15	0,203	3,948	9,574	0,053	4,001	3,601	48,01
	30	0,238	4,650	14,224	0,079	4,729	4,256	56,75
4	1	0,045	0,775	3,405	0	0,775	0,697	9,30
	5	0,065	1,177	4,582	0,025	1,202	1,082	14,42
	15	0,131	2,502	7,083	0,039	2,541	2,287	30,49
	30	0,210	4,088	11,171	0,062	4,150	3,735	49,80
5	1	0,043	0,735	2,602	0	0,735	0,661	8,82
	5	0,063	1,136	3,738	0,021	1,157	1,041	13,89
	15	0,139	2,662	6,401	0,036	2,698	2,428	32,38
	30	0,203	3,948	10,348	0,057	4,005	3,605	48,06
6	1	0,042	0,715	2,522	0	0,715	0,643	8,58
	5	0,124	2,361	4,883	0,027	2,388	2,150	28,66
	15	0,199	3,867	8,751	0,049	3,916	3,524	46,99
	30	0,272	5,333	14,084	0,078	5,411	4,870	64,94

4.14.3. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara *In Vitro* Formula b

Rep	Waktu (menit)	Abs	Kadar (ppm)	Kadar kumulatif	Faktor koreksi (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Q total (mg)	% terlepas
1	1	0,136	2,602	3,044	0	2,602	2,342	31,23
	5	0,219	4,269	7,313	0,041	4,310	3,879	51,71
	15	0,222	4,329	11,642	0,065	4,394	3,954	52,73
	30	0,378	7,462	19,104	0,106	7,568	6,811	90,81
2	1	0,164	3,164	2,502	0	3,164	2,848	37,97
	5	0,333	6,558	9,060	0,050	6,608	5,948	79,30
	15	0,390	7,703	16,763	0,093	7,796	7,016	93,55
	30	0,404	7,984	24,746	0,137	8,121	7,309	97,45
3	1	0,174	3,365	2,542	0	3,365	3,029	40,38
	5	0,334	6,578	9,120	0,051	6,629	5,966	79,55
	15	0,359	7,080	16,200	0,090	7,170	6,453	86,04
	30	0,417	8,245	24,445	0,136	8,381	7,543	100,57
4	1	0,174	3,365	3,405	0	3,365	3,029	40,38
	5	0,395	7,803	11,208	0,062	7,865	7,079	94,38
	15	0,402	7,944	19,152	0,106	8,050	7,245	96,60
	30	0,412	8,144	27,296	0,152	8,296	7,466	99,55
5	1	0,125	2,381	2,602	0	2,381	2,143	28,58
	5	0,282	5,534	8,136	0,045	5,579	5,021	66,95
	15	0,377	7,442	15,578	0,087	7,528	6,775	90,34
	30	0,401	7,923	23,501	0,131	8,054	7,249	96,65
6	1	0,172	3,325	2,522	0	3,325	2,993	39,90
	5	0,348	6,859	9,381	0,052	6,911	6,220	82,94
	15	0,392	7,743	17,124	0,095	7,838	7,054	94,05
	30	0,415	8,205	25,329	0,141	8,345	7,511	100,14

4.14.4. Tabulasi Hasil Uji Pelepasan Obat secara *In Vitro* Formula ab

Rep	Waktu (menit)	Abs	Kadar (ppm)	Kadar kumulatif	Faktor koreksi (ppm)	Kadar sebenarnya (ppm)	Q total (mg)	% terlepas
1	1	0,152	2,923	3,044	0	2,923	2,631	35,08
	5	0,237	4,630	7,674	0,043	4,673	4,206	56,08
	15	0,321	6,317	13,991	0,078	6,395	5,755	76,74
	30	0,355	7,000	20,991	0,117	7,116	6,405	85,40
2	1	0,149	2,863	2,502	0	2,863	2,577	34,36
	5	0,250	4,891	7,393	0,041	4,932	4,439	59,19
	15	0,320	6,297	13,690	0,076	6,373	5,736	76,48
	30	0,357	7,040	20,730	0,115	7,155	6,440	85,86
3	1	0,178	3,446	2,542	0	3,446	3,101	41,35
	5	0,255	4,992	7,534	0,042	5,034	4,530	60,40
	15	0,341	6,719	14,252	0,079	6,798	6,118	81,57
	30	0,377	7,442	21,694	0,121	7,562	6,806	90,75
4	1	0,177	3,426	3,405	0	3,426	3,083	41,11
	5	0,255	4,992	8,397	0,047	5,038	4,535	60,46
	15	0,343	6,759	15,156	0,084	6,843	6,159	82,12
	30	0,384	7,582	22,738	0,126	7,708	6,938	92,50
5	1	0,163	3,144	2,602	0	3,144	2,830	37,73
	5	0,307	6,036	8,638	0,048	6,084	5,476	73,01
	15	0,347	6,839	15,477	0,086	6,925	6,233	83,10
	30	0,385	7,602	23,079	0,128	7,730	6,957	92,77
6	1	0,177	3,426	2,522	0	3,426	3,083	41,11
	5	0,255	4,992	7,514	0,042	5,034	4,530	60,40
	15	0,343	6,759	14,273	0,079	6,838	6,154	82,06
	30	0,384	7,582	21,855	0,121	7,704	6,933	92,44

4.14.5. Contoh Perhitungan Persen Pelepasan Obat

Perhitungan formula (1) replikasi 1

- Pengambilan sampel pada menit ke-1

Absorbansi = 0,158

Persamaan regresi

$$Y = 0,0498 X + 0,00641$$

$$0,158 = 0,0498 X + 0,00641$$

$$X = 3,044 \text{ ppm} = 3,044 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

Koreksi wurster

$$\frac{5 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times (0 \text{ } \mu\text{g/mL}) = 0 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

Jumlah meloksikam dalam 900 mL dapar fosfat pH 6,8

$$(3,044 \text{ } \mu\text{g/mL} + 0 \text{ } \mu\text{g/mL}) \times 900 \text{ mL} = 2739,6 \text{ } \mu\text{g} = 2,740 \text{ mg}$$

% pelepasan obat pada menit ke-1

$$\frac{2,740 \text{ mg}}{7,5 \text{ mg}} \times 100\% = 36,53\%$$

- Pengambilan sampel pada menit ke-5

Absorbansi = 0,231

Persamaan regresi

$$Y = 0,0498 X + 0,00641$$

$$0,231 = 0,0498 X + 0,00641$$

$$X = 4,510 \text{ ppm} = 4,510 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

Koreksi wurster

$$\frac{5 \text{ mL}}{900 \text{ mL}} \times (4,510 \text{ } \mu\text{g} + 0 \text{ } \mu\text{g}) = 0,031 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

Jumlah meloksikam dalam 900 mL dapar fosfat pH 6,8

$$(4,510 \text{ } \mu\text{g/mL} + 0,031 \text{ } \mu\text{g/mL}) \times 900 \text{ mL} = 4086,9 \text{ } \mu\text{g} = 4,087 \text{ mg}$$

% pelepasan obat pada menit ke-5

$$\frac{4,087 \text{ mg}}{7,5 \text{ mg}} \times 100\% = 54,49 \%$$

4.15. Hasil Analisis Desain Faktorial

4.15.1. Perhitungan Nilai Efek Asam Sitrat, Natrium Bikarbonat, dan Interaksi Keduanya

- Efek Respon Kekerasan

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{3,033+3,367}{2} - \frac{2,283+3,833}{2} = 0,608$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{3,367+3,833}{2} - \frac{2,283+3,033}{2} = 0,942$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{2,283+3,833}{2} - \frac{3,033+3,367}{2} = -0,142$$

- Efek Respon Waktu Larut

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{436+264,17}{2} - \frac{84,64+153,83}{2} = 230,83$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{153,83+264,17}{2} - \frac{84,64+436}{2} = -51,33$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{84,67+264,17}{2} - \frac{436+153,83}{2} = -120,5$$

- Efek Respon Pelepasan Obat

$$\text{Efek Faktor A} = \frac{57,33+90}{2} - \frac{89,33+97,5}{2} = -19,75$$

$$\text{Efek Faktor B} = \frac{97,5+90}{2} - \frac{89,33+57,33}{2} = 20,42$$

$$\text{Efek Faktor AB} = \frac{89,33+90}{2} - \frac{57,33+97,5}{2} = 12,25$$

4.15.2. Hasil Analisis Respon Kekerasan

Response 1 Kekerasan**ANOVA for selected factorial model****Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]**

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	7.66	3	2.55	60.21	< 0.0001	significant
<i>A-Asam sitrat</i>	2.22	1	2.22	52.35	< 0.0001	
<i>B-Na bikarbonat</i>	5.32	1	5.32	125.43	< 0.0001	
<i>AB</i>	0.12	1	0.12	2.84	0.1075	
Pure Error	0.85	20	0.042			
Cor Total	8.51	23				

The Model F-value of 60.21 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B are significant model terms.

Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

Std. Dev.	0.21	R-Squared	0.9003
Mean	3.13	Adj R-Squared	0.8854
C.V. %	6.58	Pred R-Squared	0.8564
PRESS	1.22	Adeq Precision	18.435
-2 Log Likelihood	-12.11	BIC	0.60
		AICc	-2.01

The "Pred R-Squared" of 0.8564 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.8854; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 18.435 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	3.13	1	0.042	3.04	3.22	
A-Asam sitrat	0.30	1	0.042	0.22	0.39	1.00
B-Na bikarbonat	0.47	1	0.042	0.38	0.56	1.00
AB	-0.071	1	0.042	-0.16	0.017	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekerasan} &= \\ &+3.13 \\ &+0.30 * A \\ &+0.47 * B \\ &-0.071 * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Kekerasan} &= \\ &+1.89189 \\ &+0.027883 * \text{Asam sitrat} \\ &+0.013126 * \text{Na bikarbonat} \\ &-1.12300\text{E-}004 * \text{Asam sitrat} * \text{Na bikarbonat} \end{aligned}$$

The equation in terms of actual factors can be used to make predictions about the response for given levels of each factor. Here, the levels should be specified in the original units for each factor. This equation should not be used to determine the relative impact of each factor because the coefficients are scaled to accommodate the units of each factor and the intercept is not at the center of the design space.

Proceed to Diagnostic Plots (the next icon in progression). Be sure to look at the:

- 1) Normal probability plot of the studentized residuals to check for normality of residuals.
- 2) Studentized residuals versus predicted values to check for constant error.
- 3) Externally Studentized Residuals to look for outliers, i.e., influential values.
- 4) Box-Cox plot for power transformations.

If all the model statistics and diagnostic plots are OK, finish up with the Model Graphs icon.

4.15.3. Hasil Analisis Respon Waktu Larut

Response 2 Waktu larut

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F
Model	4.226E+005	3	1.409E+005	1448.62	< 0.0001 significant
<i>A-Asam sitrat</i>	<i>3.197E+005</i>	<i>1</i>	<i>3.197E+005</i>	<i>3287.45</i>	<i>< 0.0001</i>
<i>B-Na bikarbonat</i>	<i>15810.67</i>	<i>1</i>	<i>15810.67</i>	<i>162.58</i>	<i>< 0.0001</i>
<i>AB</i>	<i>87121.50</i>	<i>1</i>	<i>87121.50</i>	<i>895.85</i>	<i>< 0.0001</i>
Pure Error	1945.00	20	97.25		
Cor Total	4.246E+005	23			

The Model F-value of 1448.62 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not signifikan.

Std. Dev.	9.86	R-Squared	0.9954
Mean	234.67	Adj R-Squared	0.9947
C.V. %	4.20	Pred R-Squared	0.9934
PRESS	2800.80	Adeq Precision	87.267
-2 Log Likelihood	173.59	BIC	186.30
		AICc	183.69

The "Pred R-Squared" of 0.9934 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9947; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 87.267 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	234.67	1	2.01	230.47	238.87	
A-Asam sitrat	115.42	1	2.01	111.22	119.62	1.00
B-Na bikarbonat	-25.67	1	2.01	-29.87	-21.47	1.00
AB	-60.25	1	2.01	-64.45	-56.05	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Waktu larut} &= \\ &+234.67 \\ &+115.42 \quad * A \\ &-25.67 \quad * B \\ &-60.25 \quad * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Waktu larut} &= \\ &-12.64962 \\ &+13.83432 \quad * \text{Asam sitrat} \\ &+1.36815 \quad * \text{Na bikarbonat} \\ &-0.095521 \quad * \text{Asam sitrat} * \text{Na bikarbonat} \end{aligned}$$

4.15.4. Hasil Analisis Respon Pelepasan Obat

Response 3 Obat terlepas

ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value	Prob > F
Model	5741.79	3	1913.93	82.11	< 0.0001	significant
A-Asam sitrat	2340.38	1	2340.38	100.41	< 0.0001	
B-Na bikarbonat	2501.04	1	2501.04	107.30	< 0.0001	

<i>AB</i>	900.38	1	900.38	38.63	< 0.0001
Pure Error	466.17	20	23.31		
Cor Total	6207.96	23			

The Model F-value of 82.11 implies the model is significant. There is only a 0.01% chance that an F-value this large could occur due to noise.

Values of "Prob > F" less than 0.0500 indicate model terms are significant. In this case A, B, AB are significant model terms. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant.

Std. Dev.	4.83	R-Squared	0.9249
Mean	83.54	Adj R-Squared	0.9136
C.V. %	5.78	Pred R-Squared	0.8919
PRESS	671.28	Adeq Precision	20.379
-2 Log Likelihood	139.30	BIC	152.02
		AICc	149.41

The "Pred R-Squared" of 0.8919 is in reasonable agreement with the "Adj R-Squared" of 0.9136; i.e. the difference is less than 0.2.

"Adeq Precision" measures the signal to noise ratio. A ratio greater than 4 is desirable. Your ratio of 20.379 indicates an adequate signal. This model can be used to navigate the design space.

Factor	Coefficient Estimate	df	Standard Error	95% CI Low	95% CI High	VIF
Intercept	83.54	1	0.99	81.49	85.60	
A-Asam sitrat	-9.88	1	0.99	-11.93	-7.82	1.00
B-Na bikarbonat	10.21	1	0.99	8.15	12.26	1.00
AB	6.13	1	0.99	4.07	8.18	1.00

Final Equation in Terms of Coded Factors:

$$\begin{aligned} \text{Obat terlepas } t_{30} &= \\ &+83.54 \\ &-9.88 \quad * A \\ &+10.21 \quad * B \\ &+6.13 \quad * AB \end{aligned}$$

Final Equation in Terms of Actual Factors:

$$\begin{aligned} \text{Obat terlepas } t_{30} &= \\ &+95.31312 \\ &-1.27824 \quad * \text{ Asam sitrat} \\ &+0.035606 \quad * \text{ Na bikarbonat} \\ &+9.71066\text{E-}003 \quad * \text{ Asam sitrat} * \text{ Na bikarbonat} \end{aligned}$$

4.15.5. Hasil Analisis Penentuan Formula Optimum

Constraints

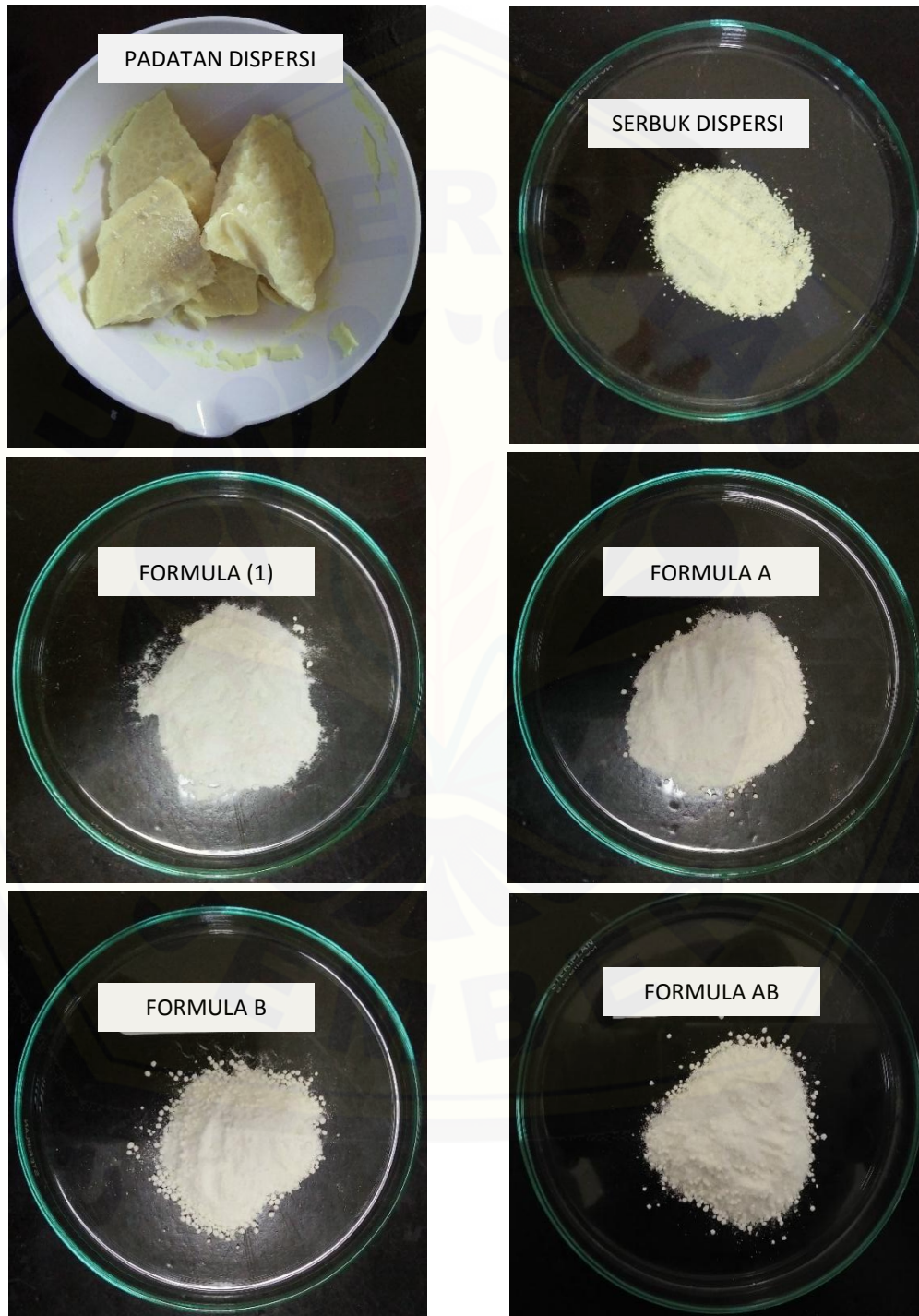
Name	Goal	Lower Limit	Upper Limit	Lower Weight	Upper Weight	Importance
A:Asam sitrat	is in range	6	35	1	1	3
B:Na bikarbonat	is in range	18	105	1	1	3
Kekerasan	is in range	2	4	1	1	3
Waktu larut	minimize	30	300	1	1	4
Obat terlepas t_{30}	maximize	70	100	1	1	3

Solutions

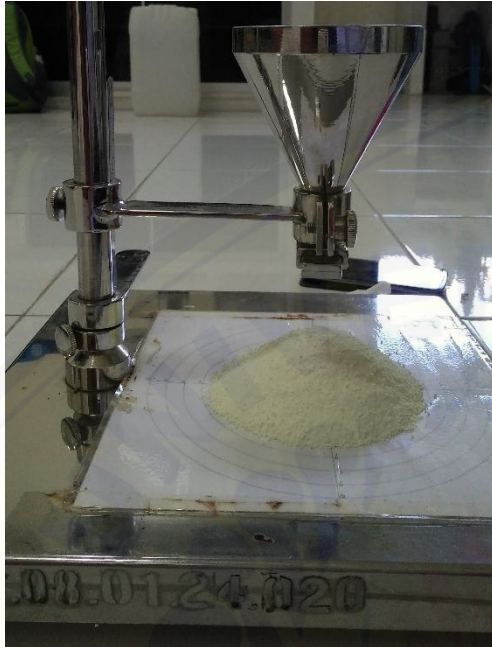
Number	Asam sitrat	Na bikarbonat	Kekerasan	Waktu larut	Obat terlepas	Desirability
1	6,000	105,000	3,367	153,833	97,500	0,917
2	6,136	105,000	3,369	154,350	97,465	0,915
3	6,000	104,215	3,357	153,210	97,426	0,914
4	6,000	103,050	3,342	152,284	97,317	0,911
5	6,998	105,000	3,383	157,632	97,242	0,908
6	6,000	101,511	3,323	151,060	97,172	0,906
7	7,544	105,000	3,392	159,709	97,101	0,903
8	9,596	105,000	3,425	167,515	96,570	0,886

4.16. Dokumentasi Penelitian

4.16.1. Tampilan Dispersi Padat dan Campuran Serbuk Formula Tablet



4.16.2. Pengujian Sifat Alir Serbuk



Pengujian Sudut Diam



Pengujian *Tapped* dan *Bulkdensity*

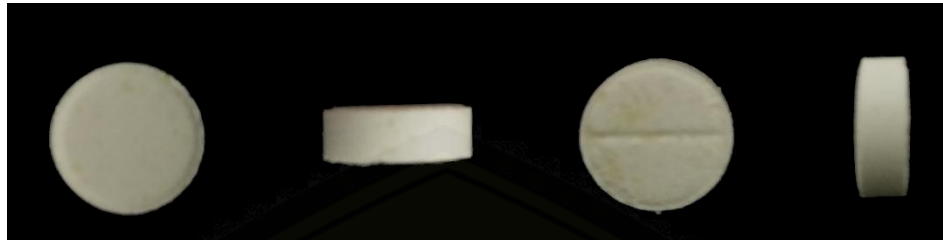
4.16.3. Tampilan Fisik Tablet



Tablet Formula 1



Tablet Formula A

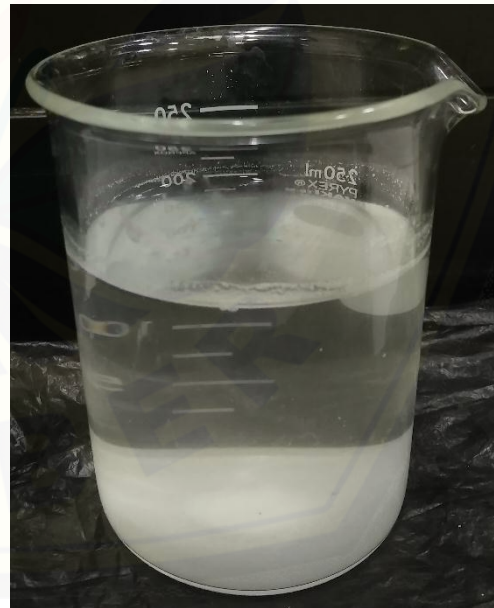


Tablet Formula B



Tablet Formula AB

4.16.4. Larutan *Effervescent*



Larutan *Effervescent* yang difoto menggunakan *flash* (kiri) dan tanpa *flash* (kanan)

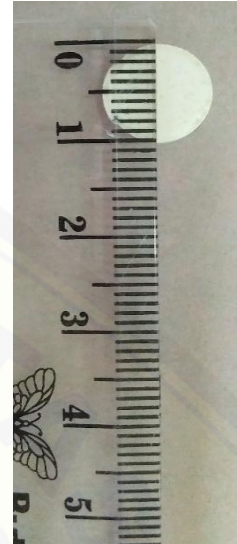
4.16.5. Pencetakan Tablet dan Pengujian Keseragaman Ukuran



Pengukuran tebal tablet



Pencetakan tablet

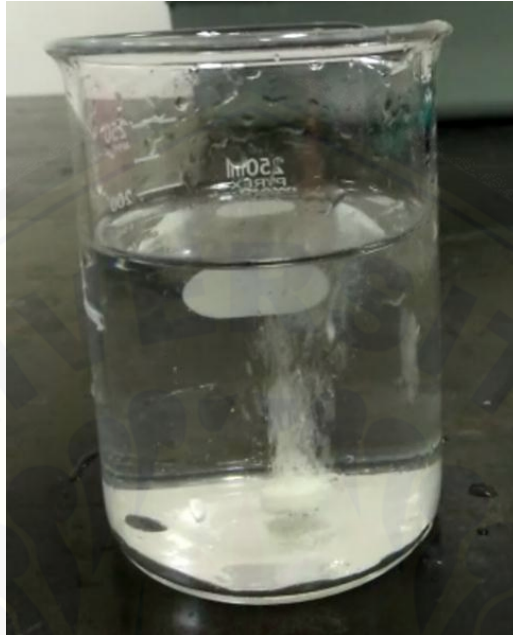


Pengukuran diameter

4.16.6. Pengujian Kekerasan dan Kerapuhan Tablet



4.16.7. Pengujian Waktu Larut Tablet

4.16.8. Pengujian Pelepasan Obat secara *In Vitro*