

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini mencakup penelitian eksperimental pada pengembangan dan validasi metode analisis Lisinopril tablet menggunakan *Spektrofotometri UV-Vis*, serta evaluasi farmasi dan *Post-Market Surveillance*. Pengujian dilakukan di laboratorium UBP Karawang menggunakan sampel dari Interpril (PT. Murni Aik Sukses). Rancangan kegiatan meliputi pengumpulan sampel, pengembangan metode dengan optimasi parameter analisis, validasi untuk memastikan akurasi dan presisi, serta pengujian kandungan Lisinopril sesuai standar farmakope. Evaluasi farmasi tambahan dilakukan, seperti uji disolusi, kekerasan tablet, dan kadar air. *Post-Market Surveillance* membandingkan hasil dengan spesifikasi untuk memastikan kualitas produk. Hasil akhir disusun dalam laporan resmi untuk mendukung pengawasan kualitas obat.

3.2 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi sampel yang digunakan yaitu Interpril (PT. Murni Aik Sukses), yang beredar dipasaran dan Lisinopril BPFI (BPOM).

3.3 Bahan dan Alat Penelitian

3.3.1 Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah Lisinopril BPFI (BPOM), Interpril (PT. Murni Aik Sukses), HCl dan Amidis.

3.3.2 Alat

Penelitian ini menggunakan alat *Spektrofotometri UV-Vis*, timbangan analitik (*Precisa*), keranjang dan dayung, *Spuil* 5 mL, *Dissolution Tester*, alat alat gelasnya seperti Erlenmeyer (*Iwaki*), gelas ukur 10 ml, labu ukur 1000 ml, labu ukur 10 ml, labu ukur 100 ml, batang pengaduk, gelas piala, pipet ukur, mikropipet, pipet volume, kaca arloji dan pipet tetes.

3.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Teknologi Sediaan Farmasi dan laboratorium Kimia Universitas Buana Perjuangan Karawang.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Klasifikasi Variabel

1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini meliputi tiga variasi kelompok merek dagang Lisinopril BPFI (BPOM) yang berisi Interpril (PT. Murni Aik Sukses), dan Amidis, HCl 0,1= N

2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini meliputi Metode Validasi Analisis, Parameter Linearitas, Akurasi, Presisi, Batas Deteksi (*LOD*) Dan Kuantifikasi (*LOQ*), Penetapan Kadar dan Uji Disolusi.

3.5.2 Definisi Operasional Variabel

Tabel 3. 1 Definisi Operasional Variabel

No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala	Hasul Ukur
Variabel Bebas					
1.	Merek Dagang Lisinopril	Lisinopril adalah obat <i>ACE inhibitor</i> untuk mengobati hipertensi, gagal jantung, dan melindungi fungsi ginjal pada diabetes.	Spektrofotometri UV-Vis	Nominal	Interpril
Variabel Terikat					
1.	Linearitas	linearitas adalah pengujian terhadap hubungan antara	Spektrofotometri UV-Vis	Nominal	µg/mL

		dua variabel, seperti konsentrasi dan respon, untuk memastikan bahwa data yang diperoleh membentuk pola garis lurus.			
2.	Akurasi	akurasi adalah ukuran yang menggambarkan sejauh mana hasil pengukuran atau analisis yang diperoleh dari suatu metode atau instrumen mendekati nilai yang sebenarnya atau nilai yang diterima sebagai standar	Spektrofotometri UV-Vis	Nominal	mg/kg
3.	Presisi	Presisi adalah sejauh mana hasil pengukuran konsisten atau seragam saat dilakukan berulang kali dalam kondisi yang sama. Ini mengukur variasi atau	Spektrofotometri UV-Vis	Nominal	%

			penyebaran hasil pada sampel yang sama. Semakin kecil variasi antar pengukuran, semakin tinggi presisi metode tersebut.			
4.	Batas Deteksi (<i>LOD</i>)	Batas Deteksi (<i>LOD</i>) adalah konsentrasi terkecil dari analit yang dapat dideteksi secara statistik dengan tingkat kepercayaan tertentu, tanpa harus diukur dengan ketepatan tinggi.	Spektrofotometri <i>UV-Vis</i>	Nominal	mg/L	
5.	Batas Kuantifikasi (<i>LOQ</i>)	Batas Kuantifikasi (<i>LOQ</i>) adalah konsentrasi terkecil dari analit yang dapat diukur dengan akurasi dan ketepatan yang dapat diterima, menghasilkan hasil yang dapat dipercaya secara	Spektrofotometri <i>UV-Vis</i>	Nominal	mg/L	

		kuantitatif. <i>LOQ</i> ditentukan ketika rasio sinyal analit terhadap kebisingan mencapai sekitar 10:1.			
6.	Disolusi	Uji disolusi pada sediaan farmasi. Digunakan sebagai pengendalia mutu untuk memprediksi bioavailabilitas dan menggambarkan hubungan antara pelepasan obat, absorpsinya, serta respons klinis yang dihasilkan	<i>Dissolution tester</i>	Rasio	%
7.	Penetapan kadar lisinopril	Penetapan kadar untuk memastikan stabilitas obat, mendukung pengawasan, dan memenuhi syarat pendaftaran regulasi.	Spektrofotometri <i>Vis-Vis</i>	Nominal	mg/mL

3.6 Prosedur Penelitian

Tablet lisinopril mengandung lisinopril, $C_{21}H_{31}N_3O_5$, tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket berikut adalah prosedur percobaan yang akan dilakukan menurut farmakope indonesia edisi 6 tahun 2020.

3.6.1 Pembuatan Pelarut Asam Klorida 0,1 N

Sebanyak 8,3 mL larutan asam klorida diukur menggunakan pipet, kemudian dipindahkan ke dalam labu ukur berkapasitas 1000 mL. Larutan tersebut kemudian dilarutkan terlebih dahulu dengan sedikit air (Amidis), tambahkan air hingga mencapai volume total 1000 mL. Selanjutnya, larutan dikocok atau diaduk kembali hingga tercampur secara homogen, sehingga diperoleh larutan asam klorida encer yang siap digunakan sesuai ketentuan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014).

3.6.2 Pembuatan Larutan Induk Lisinopril 1000 $\mu\text{g/mL}$ dengan HCl 0,1N

Siapkan larutan induk lisinopril murni dengan konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$ dengan menimbang secara teliti sebanyak 10 mg lisinopril, lalu masukkan ke dalam labu ukur berukuran 10 mL. Tambahkan larutan HCl 0,1 N secukupnya untuk melarutkan serbuk lisinopril, kemudian lanjutkan dengan menambahkan HCl 0,1 N hingga volume larutan mencapai tanda batas pada labu. Setelah itu, kocok larutan hingga tercampur secara merata agar diperoleh larutan yang homogen.

3.6.3 Pembuatan Kurva Kalibrasi Lisinopril

Larutan induk lisinopril dengan konsentrasi 1000 $\mu\text{g/mL}$ diencerkan terlebih dahulu menjadi larutan kerja dengan konsentrasi 100 $\mu\text{g/mL}$ menggunakan pelarut yang paling sesuai. Dari larutan kerja tersebut, dipipet masing-masing volume sebanyak 0,8 mL, 1,0 mL, 1,2 mL, 1,4 mL, dan 1,6 mL menggunakan pipet ukur, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur berkapasitas 10 mL. Setelah itu, masing-masing larutan diencerkan dengan pelarut hingga mencapai tanda batas pada labu ukur, lalu dikocok hingga tercampur secara merata untuk memperoleh larutan homogen. Hasil dari proses ini menghasilkan larutan dengan konsentrasi berturut-turut sebesar 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm, dan 16 ppm. Selanjutnya, setiap larutan diukur

absorbansinya dan luas area di bawah kurva pada panjang gelombang maksimum yang telah ditentukan.

3.6.4 Validasi Metode

1. Linearitas

Uji linieritas dilakukan dengan memvariasikan konsentrasi lisinopril pada tingkat 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm, dan 16 ppm. Syarat kriteria diterimanya linieritas adalah dari nilai koefisien korelasi $R > 0,999$ (Hidayatullah *et al.*, 2021). Penentuan linearitas menggunakan persamaan :

$$y = ax + b$$

dimana y sebagai nilai absorbansi sampel, a sebagai nilai *slope*, x sebagai konsentrasi sampel dan b sebagai nilai intersep.

2. Uji Akurasi

Uji akurasi dalam penelitian ini dilihat untuk melihat nilai perolehan Kembali atau *recovery test*. Pada penelitian ini dilakukan dengan perolehan nilai pada tiga tingkat, 80%, 100% dan 120% konsentrasi lisinopril. Suatu analisis dikatakan memiliki akurasi yang baik jika nilai akurasinya berada pada rentang 95-105%. Penentuan uji akurasi dihitung menggunakan persamaan :

$$Recovery (\%) = \left(\frac{\text{Konsentrasi Hasil}}{\text{Konsentrasi Target}} \right) \times 100\%$$

3. Uji Presisi

Uji presisi pada penelitian ini pada tingkatSyarat kriteria diterimanya Presisi adalah konsentrasi analit pada sample berada pada rentang 1-10% (Hidayatullah *et al.*, 2021). Perhitungan uji presisi menggunakan persamaan :

$$\% RSD = \left(\frac{SD}{mean} \right) \times 100\%$$

4. Uji Batas Kuantifikasi (BK) dan Uji Deteksi (BD)

Batas dekteksi (BD) dan batas kuantifikasi (BK) ditentukan melalui regresi kurva baku yang diperoleh. Nilai BD dihitung dengan rumus dan BK dengan BK dimana standar deviasi (SD) respon ditentukan

berdasarkan simpangan baku residual, yang merupakan nilai kemiringan (*Slope*, *SS*) dari garis regresi linier dalam persamaan $y=a+bx$ (Rohman *et al.*, 2016). Penentuan uji batas kuantifikasi (BK) dapat dihitung menggunakan persamaan :

$$LOD = \frac{3,3 \times SD}{S}$$

Sedangkan penentuan uji deteksi (BD) dapat dihitung menggunakan persamaan :

$$LOQ = \frac{10 \times SD}{S}$$

Keterangan:

SD = Standar deviasi dan residual

S = Slope dari kurva Kalibrasi

5. Uji Disolusi

Dimana pada uji ini adalah penggabungan dari sampel media disolusi yaitu 900 mL asam hidroklorida 0,1 pada alat tipe 2 (Dayung) dengan kecepatan 50 rpm dan waktu 5, 10, 15, 20, 25, 30, 1, 2, 3, 4, 5, 6 menit lakukan penetapan jumlah tablet lisinopril yang terlarut dengan menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. Hasil dari uji disolusi biasanya diukur dalam persentase (%), yang menunjukkan berapa banyak dari total jumlah bahan aktif yang telah terlarut pada waktu tertentu. Pengujian profil disolusi dihitung menggunakan persamaan :

$$\% \text{ Disolusi} = \frac{\text{Jumlah zat aktif terlarut}}{\text{Kandungan zat aktif pada etiket}} \times 100\%$$

6. Penetapan Kadar

Larutan sampel lisinopril disiapkan dengan cara mengambil satu tablet lisinopril, kemudian tablet tersebut dihancurkan hingga menjadi serbuk halus. Selanjutnya, serbuk hasil gerusan ditimbang untuk mengetahui berat total satu tablet, kemudian diambil serbuk yang mengandung lisinopril setara dengan 10 mg. Serbuk tersebut dilarutkan dalam larutan HCl 0,1 N menggunakan labu ukur 10 mL, kemudian ditambahkan pelarut hingga mencapai tanda batas dan dihomogenkan. Dari larutan yang terbentuk, diambil sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam labu

ukur 10 mL, kemudian diencerkan kembali dengan HCl 0,1 N sampai tanda batas dan dikocok hingga homogen, sehingga diperoleh larutan dengan konsentrasi 100 µg/mL. Selanjutnya, sebanyak 1 mL dari larutan ini dipipet dan dimasukkan ke dalam labu ukur 10 mL, kemudian diencerkan kembali dengan HCl 0,1 N hingga tanda batas dan dikocok sampai homogen untuk memperoleh larutan dengan konsentrasi akhir sebesar 10 ppm. Pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali (tiga pengulangan) untuk mendapatkan nilai absorbansi dan luas area di bawah kurva menggunakan *Spektrofotometer UV-Vis* pada panjang gelombang 210 nm. Kadar lisinopril dalam sampel kemudian dihitung dengan menggunakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari kurva kalibrasi lisinopril. Penetapan kadar dihitung menggunakan persamaan:

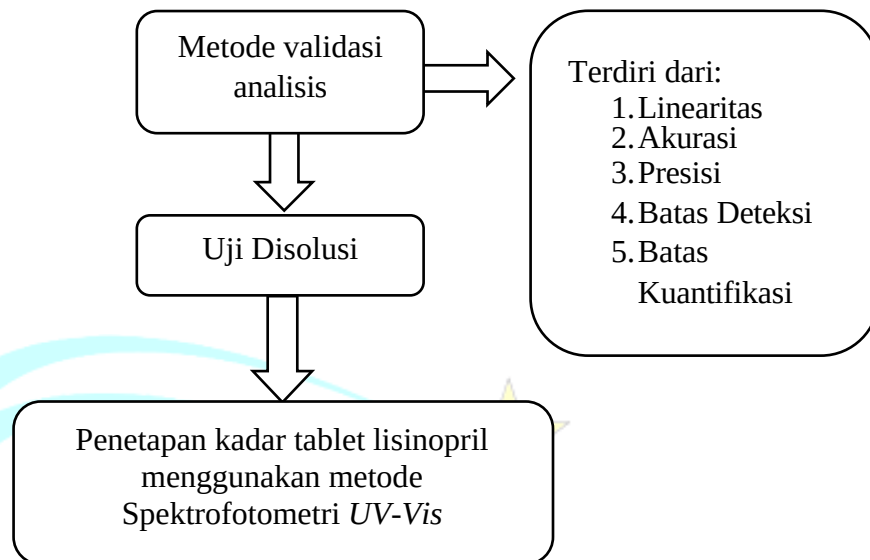
$$\text{Kadar (\%)} = \frac{C \times V \times F}{W} \times 100\%$$

Dimana C= konsentrasi hasil dari kurva kalibrasi (mg/mL atau ppm), V= volume larutan (mL), F= faktor pengenceran (jika ada; jika tidak, F=1), W= berat sampel atau jumlah zat aktif dalam sediaan (mg).

3.7 Analisis Data

Pengambilan data analisis ini menggunakan analisis data statistik *SPSS* dengan *Slope SS* dan data menunjukkan apakah metode ini memenuhi persyaratan validasi dan memberikan hasil yang akurat.

3.8 Diagram Alir



Gambar 3. 1 Diagram Alir Penelitian

3.9 Jadwal Kegiatan

Penelitian ini dilakukan di laboratorium teknologi sediaan farmasi Universitas Buana Perjuangan Karawang.

Tabel 3. 2 Jadwal Kegiatan Penelitian Eksperimental

No	Kegiatan	Bulan ke-								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Studi literatur									
2	Penulisan proposal									
3	Seminar proposal									
4	Pelaksanaan penelitian									
5	Pengolahan dan analisis data									
6	Penulisan laporan									
7	Publikasi									