

**SKRIPSI**

**PROFIL PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK  
DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN  
METHOCEL K15M SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR  
PADA pH LAMBUNG**

Oleh :

**NUNING FARIDA  
00613163**

Telah dipertahankan dihadapan panitia Penguji Skripsi  
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 28 April 2004

Ketua Penguji



T. N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt

Anggota penguji,



Drs. Mufrod, M.Sc., Apt

Anggota penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



  
Jaka Nugraha, M.Si

**PROFIL PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK  
DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN  
METHOCEL K15M SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR  
PADA pH LAMBUNG**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains ( S. Si)  
Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengatahuan Alam

Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

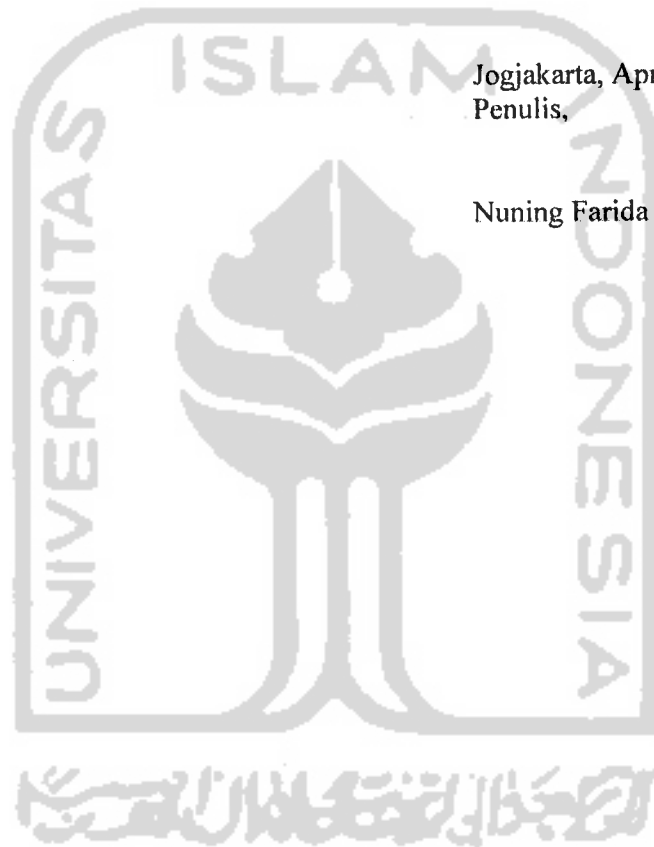
**NUNING FARIDA**

**00613163**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
JOGJAKARTA  
APRIL 2004**

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam Daftar Pustaka.



Jogjakarta, April 2004  
Penulis,

Nuning Farida

## HALAMAN PERSEMBAHAN

***“Yakinilah bahwa musibah dan cobaan apapun yang Allah  
timpakan kepada kita, itu yang terbaik buat kita.  
Bersyukurlah, bertaqwalah dan bertawakkallah”***



***SKRIPSI INI KUPERSEMBAHKAN***

***UNTUK :***

***Ibundaku Indah yang terindah (alm),***

***Ibunda Rahma dan Ayahanda tercinta atas***

***do'a, restu dan kasih sayangnya,***

***Dek Ina, Erlin, Dinar, Wahyu dan Nissa***

***yang kusayangi,***

***Masku Santo yang tersayang,***

***Masku Primahmada H yang tak kulupa,***

***Almaterku***

## DAFTAR GAMBAR

### Gambar

Gambar 1.	Kurva hubungan antara kadar obat dalam plasma dan waktu.....	7.
Gambar 2.	Kurva hubungan antara kadar obat dalam darah dan waktu dari sediaan <i>Single dose</i> , <i>Sustained release</i> dan <i>Prolonged action</i> .....	9.
Gambar 3.	Kurva kadar obat dalam plasma darah dan waktu untuk bentuk sediaan biasa dan <i>repeat action</i> .....	9.
Gambar 4.	Sistem pompa osmotik.....	15.
Gambar 5.	Konsep matriks yang ditanani dalam desain bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan.....	21.
Gambar 6.	Model pembatasan tidak langsung dari desain bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan.....	21.
Gambar 7.	Skema matriks padatan dan batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediaananya.....	22.
Gambar 8.	Struktur diklofenak.....	25.
Gambar 9.	Struktur hidroksipropil metilselulosa.....	26.
Gambar 10.	Bagan jalannya penelitian.....	32.
Gambar 11.	Grafik kurva baku natrium diklofenak pada medium larutan dapar pH 5,0.....	45.

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		
Lampiran 1.	Penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak.....	61.
Lampiran 2.	Kurva baku natrium diklofenak pada medium larutan dapar pH 5,0.....	62.
Lampiran 3.	Kurva baku natrium diklofenak pada medium larutan dapar pH 7,6.....	63.
Lampiran 4.	Hasil pemeriksaan uji sifat alir granul .....	64.
Lampiran 5.	Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet .....	65.
Lampiran 6.	Pengukuran seri kadar natrium diklofenak pada panjang gelombang serapan maksimum 271 nm.....	70.
Lampiran 7.	Hasi uji disolusi tablet lepas lambat natrium diklofenak...	71.
Lampiran 8.	Perhitungan kadar natrium diklofenak terdisolusi.....	73.
Lampiran 9.	Data hasil <i>Dissolution Efficiency</i> ( $DE_{180(\%)}$ ).....	83.
Lampiran 10.	Hasil statistik uji Kruskal Wallis dan uji t test pelepasan natrium diklofenak.....	84.
Lampiran 11.	Hasil statistik uji Kruskal Wallis dan uji t test <i>Dissolution Efficiency</i> ( $DE_{180(\%)}$ ) natrium diklofenak .....	89.

# PROFIL PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN METHOCEL K15M SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR PADA pH LAMBUNG

## INTISARI

Methocel K15M merupakan nama dagang dari hidroksipropil metil selulosa (HPMC) memiliki viskositas 15000 cp. Pembentukan gel dari Methocel K15M dapat mengendalikan pelepasan obat dari matriks HPMC. Telah dilakukan penelitian profil pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat dengan penambahan Methocel K15M sebagai matriks intragranular pada medium pH lambung. Dibuat 5 formula tablet lepas lambat natrium diklofenak dengan variasi konsentrasi Methocel K15M berturut-turut 0 mg (kontrol); 25 mg (FI); 50 mg (FII); 75 mg (FIII) dan 100 mg (FIV). Campuran homogen natrium diklofenak, Methocel K15M dan bahan lainnya digranulasi basah dengan menggunakan mucilago amili 10%, kemudian diayak dengan ayakan 12 mesh dan dikeringkan pada suhu 50°-60°C. Granul kering diayak dengan ayakan 14 mesh dan diuji sifat alir granul, meliputi waktu alir dan index pengetapan. Granul dikempa menggunakan mesin tablet *single punch* dengan mengontrol kekerasan tablet tetap konstan. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji Korelasi dan uji Kruskal Wallis, dilanjutkan uji t dengan taraf kepercayaan 95%. Pelepasan natrium diklofenak akan turun dengan penambahan Methocel K15M. Mekanisme pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat adalah difusi dan erosi mengikuti kinetika orde nol.

**Kata kunci** : Lepas lambat, Methocel K15M, Natrium diklofenak.

# **THE RELEASE PROFILE OF DICLOFENAC SODIUM FROM SUSTAINED RELEASE TABLET WITH ADDITION METHOCHEL K15M AS MATRIX INTRAGRANULAR IN THE GASTRIC pH**

## **ABSTRACT**

Methocel K15M the trade name is hydroxypropyl of cellulose methyl (HPMC), it has the viscosity about 15000 cp. By gelling mechanism it can controlled the release active substance from the matrix HPMC. The release profile of diclofenac sodium from sustained release tablet with addition Methocel K15M intragranular as matrix in gastric pH medium. Five formulas of diclofenac sodium from sustained release tablet of concentration Methocel K15M 0 mg (control); 25 mg (FI); 50 mg (FII); 75 mg (FIII) and 100 mg (FIV) successively. The homogenous mixed of diclofenac sodium, Methochel K15M and others substance was granulated using 10% mustard pace, then sieved through 12 mesh and then dried on 50°-60°C. The dry granul for sieved through 14 mesh and tested for physical characteristics fall time and tapping index. The granules for compressed using single punch machine tablet by capping the hardness on the tablets constant. The data option of granulated tablets were an analysis using Corelation and Kruskal Wallis, continued with t test 95% confidence. The result of diclofenac sodium degress with increase addition Methocel K15M. Erosion and diffusion were the mechanism of active substance the sustained release diclofenac sodium followed zero order.

**Key words:** Sustained Release, Methocel K15M, Diclofenac sodium.



SKRIPSI

**PROFIL PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK  
DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN  
METHOCEL K15M SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR  
PADA pH LAMBUNG**

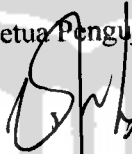
Oleh :

**NUNING FARIDA  
00613163**

Telah dipertahankan dihadapan panitia Penguji Skripsi  
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

Tanggal : 28 April 2004

Ketua Penguji



T. N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt

Anggota penguji,



Drs. Mufrod, M.Sc., Apt

Anggota penguji,



Yandi Syukri, M.Si., Apt

Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia



  
Jaka Nugraha, M.Si

**SKRIPSI**

**PROFIL PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK  
DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN  
METHOCEL K15M SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR  
PADA pH LAMBUNG**

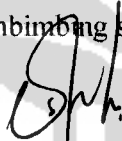
Yang diajukan oleh

**NUNING FARIDA**

**00613163**

Telah disetujui oleh :

Pembimbing skripsi



**T. N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt**



**PROFIL PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK  
DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN  
METHOCEL K15M SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR  
PADA pH LAMBUNG**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains ( S. Si)  
Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia Jogjakarta



Oleh :

**NUNING FARIDA  
00613163**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
JOGJAKARTA  
APRIL 2004**

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya, juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam Daftar Pustaka.



Jogjakarta, April 2004  
Penulis,

Nuning Farida

HALAMAN PERSEMBAHAN

*“Yakinilah bahwa musibah dan cobaan apapun yang Allah  
timpakan kepada kita, itu yang terbaik buat kita.  
Bersyukurlah, bertaqwalah dan bertawakkallah”*



*SKRIPSI MI KUPERSEMBAHKAN*

*UNTUK :*

*Ibundaku Indah yang terindah (alm),*

*Ibunda Rahma dan Ayahanda tercinta atas  
do'a, restu dan kasih sayangnya,*

*Dek Ina, Erlin, Dinar, Wahyu dan Nissa*

*yang kusayangi,*

*Masku Santo yang tersayang,*

*Masku Primahmada H yang tak kulupa,*

*Almaterku*

## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-NYA sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi berjudul **“PROFIL PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN METHOCEL K15M SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR PADA pH LAMBUNG”**.

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Sains (S.Si) Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Indonesia, Jogjakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini, tidak lepas dari dorongan dan bantuan berbagai pihak, oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak T. N. Saifullah, M.Si, Apt., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan selama penelitian hingga penyusunan skripsi ini
2. Bapak Drs. Mufrod, M.Sc., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini.
3. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt., selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan dan masukan untuk kesempurnaan skripsi ini.
4. Bapak Jaka Nugraha, M.Si, selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia.
5. Ibundaku Indah (alm), Ibunda Rahma dan Ayahanda yang tercinta yang selalu mendukung dengan limpahan do'a dan kasih sayang. Ya Allah bahagiakan mereka seperti mereka membahagiakanku waktu masih kecil.

6. Adik-adikku Vina, Erlin, Dinar, Wahyu dan Nissa yang selalu mengisi keramaian saat bersama. Sukses buat adik-adikku tersayang.
7. Seluruh staf laboratorium Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, UII yang telah memberikan bantuan selama melakukan penelitian.
8. P.T. KIMIA FARMA dan P.T. MERCK yang telah memberikan bantuan berupa bahan penelitian.
9. Semua pihak yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya dalam menyelesaikan skripsi ini.

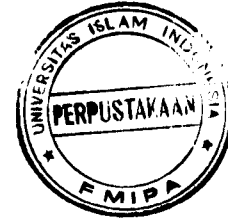
Semoga Allah SWT berkenan melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya atas segala kebaikan yang telah dilakukan. Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Amin ya robbal'alamin.

Yogyakarta, April 2004

Penulis



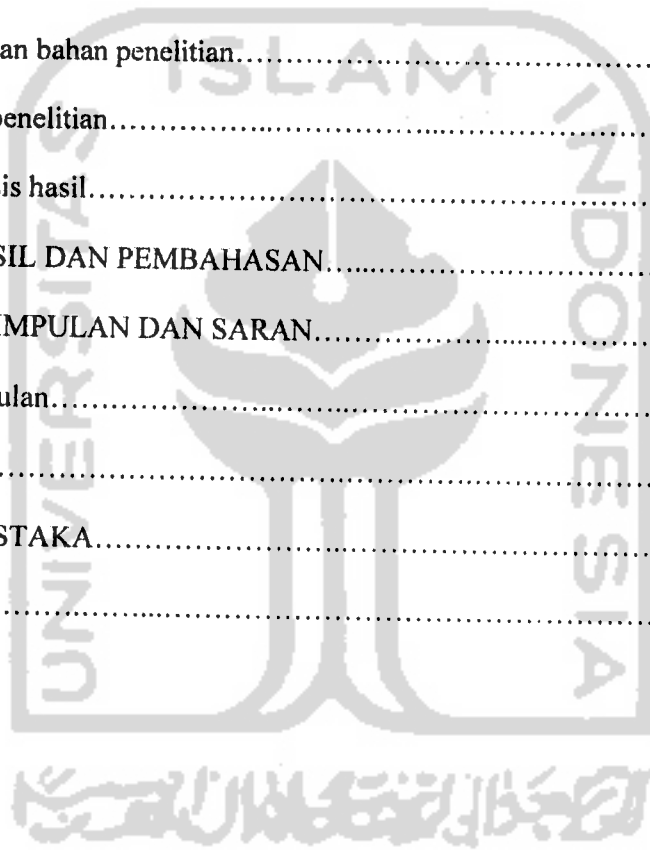


## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i.
DAFTAR ISI.....	iii.
DAFTAR GAMBAR.....	v.
DAFTAR TABEL.....	vii.
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii.
INTISARI.....	ix.
ABSTRACT.....	x.
BAB I. PENDAHULUAN.....	1.
A. Latar belakang masalah.....	1.
B. Perumusan masalah.....	2.
C. Tujuan penelitian.....	2.
BAB II. STUDI PUSTAKA.....	3.
A. Tinjauan umum tablet.....	3.
1. Definisi tablet.....	3.
2. Bahan tambahan dalam tablet.....	3.
3. Metode pembuatan tablet.....	5.
4. Sediaan lepas lambat.....	7.
5. Metode formulasi sediaan lepas lambat.....	13.
6. Matriks.....	16.
7. Pemeriksaan sifat fisik granul.....	17.
8. Pemeriksaan sifat fisik tablet.....	18.



9. Keseragaman kandungan.....	19.
10. Pelepasan obat dari matrik.....	19.
11. Pemerian bahan.....	24.
B. Landasan teori.....	29.
C. Hipotesis.....	30.
BAB III. METODE PENELITIAN.....	31.
A. Alat dan bahan penelitian.....	31.
B. Cara penelitian.....	32.
C. Analisis hasil.....	38.
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	39.
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	59.
A. Kesimpulan.....	59.
B. Saran.....	59.
DAFTAR PUSTAKA.....	60.
LAMPIRAN.....	62.

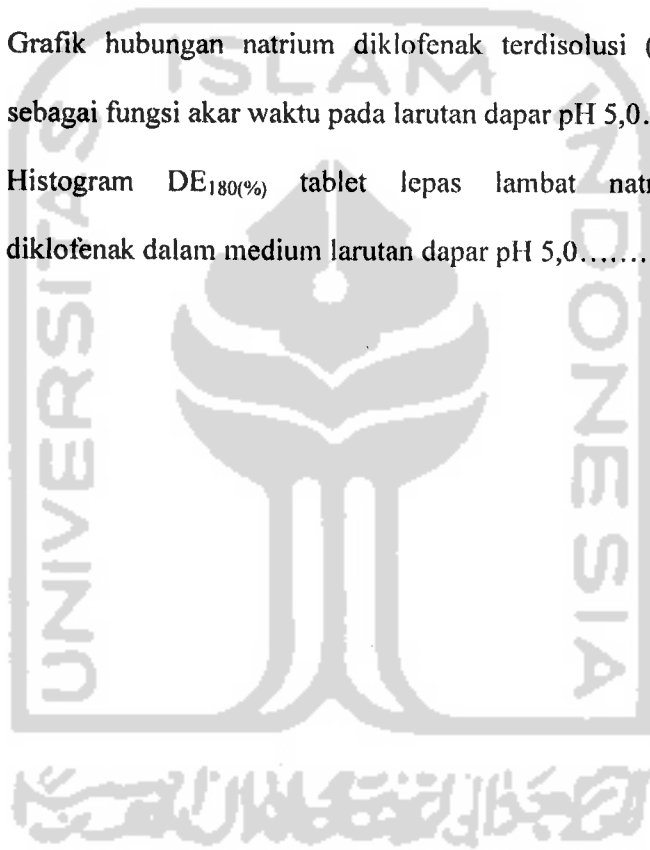


## DAFTAR GAMBAR

### Gambar

Gambar 1.	Kurva hubungan antara kadar obat dalam plasma dan waktu.....	7.
Gambar 2.	Kurva hubungan antara kadar obat dalam darah dan waktu dari sediaan <i>Single dose</i> , <i>Sustained release</i> dan <i>Prolonged action</i> .....	9.
Gambar 3.	Kurva kadar obat dalam plasma darah dan waktu untuk bentuk sediaan biasa dan <i>repeat action</i> .....	9.
Gambar 4.	Sistem pompa osmotik.....	15.
Gambar 5.	Konsep matriks yang ditanam dalam desain bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan.....	21.
Gambar 6.	Model pembatasan tidak langsung dari desain bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan.....	21.
Gambar 7.	Skema matriks padatan dan batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediaananya.....	22.
Gambar 8.	Struktur diklofenak.....	25.
Gambar 9.	Struktur hidroksipropil metilselulosa.....	26.
Gambar 10.	Bagan jalannya penelitian.....	32.
Gambar 11.	Grafik kurva baku natrium diklofenak pada medium larutan dapar pH 5,0.....	45.

Gambar 12.	Grafik kurva baku natrium diklofenak pada medium larutan dapar pH 7,6.....	46.
Gambar 13.	Grafik hubungan natrium diklofenak terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu dalam larutan dapar pH 5,0.....	49.
Gambar 14.	Grafik hubungan natrium diklofenak terdisolusi (%) sebagai fungsi waktu dalam larutan dapar pH 5,0.....	51.
Gambar 15.	Grafik hubungan natrium diklofenak terdisolusi (mg) sebagai fungsi akar waktu pada larutan dapar pH 5,0.....	54.
Gambar 16	Histogram $DE_{180(\%)}$ tablet lepas lambat natrium diklofenak dalam medium larutan dapar pH 5,0.....	57.



## DAFTAR TABEL

Tabel		
Tabel I.	Formula tablet lepas lambat diklofenak natrium.....	33.
Tabel II.	Ketentuan keseragaman bobot tablet.....	36.
Tabel III.	Hasil uji sifat alir granul.....	40.
Tabel IV.	Hasil uji sifat fisik tablet.....	42.
Tabel V.	Data hasil keseragaman kandungan tablet lepas lambat natrium diklofenak.....	47.
Tabel VI.	Natrium diklofenak terdisolusi (mg) sampai menit ke 180...	48.
Tabel VII.	Natrium diklofenak terdisolusi (%) sampai menit ke 180.....	51.
Tabel VIII.	Kecepatan pelepasan natrium diklofenak dari matriks dalam medium larutan dapar pH 5,0.....	52.
Tabel IX.	Hasil uji t test kecepatan pelepasan natrium diklofenak dengan taraf kepercayaan 95%.....	53.
Tabel X.	Harga $DE_{180(\%)}$ tablet lepas lambat natrium diklofenak dalam medium larutan dapar pH 5,0.....	57.
Tabel XI.	Hasil uji t test $DE_{180(\%)}$ dengan taraf kepercayaan 95%.....	58.

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		
Lampiran 1.	Penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak.....	61.
Lampiran 2.	Kurva baku natrium diklofenak pada medium larutan dapar pH 5,0.....	62.
Lampiran 3.	Kurva baku natrium diklofenak pada medium larutan dapar pH 7,6.....	63.
Lampiran 4.	Hasil pemeriksaan uji sifat alir granul .....	64.
Lampiran 5.	Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet .....	65.
Lampiran 6.	Pengukuran seri kadar natrium diklofenak pada panjang gelombang serapan maksimum 271 nm.....	70.
Lampiran 7.	Hasil uji disolusi tablet lepas lambat natrium diklofenak...	71.
Lampiran 8.	Perhitungan kadar natrium diklofenak terdisolusi.....	73.
Lampiran 9.	Data hasil <i>Dissolution Efficiency</i> ( $DE_{180(\%)}$ ).....	83.
Lampiran 10.	Hasil statistik uji Kruskal Wallis dan uji t test pelepasan natrium diklofenak.....	84.
Lampiran 11.	Hasil statistik uji Kruskal Wallis dan uji t test <i>Dissolution Efficiency</i> ( $DE_{180(\%)}$ ) natrium diklofenak .....	89.

# PROFIL PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK DARI TABLET LEPAS LAMBAT DENGAN PENAMBAHAN METHOCEL K15M SEBAGAI MATRIKS INTRAGRANULAR PADA pH LAMBUNG

## INTISARI

Methocel K15M merupakan nama dagang dari hidroksipropil metil selulosa (HPMC) memiliki viskositas 15000 cp. Pembentukan gel dari Methocel K15M dapat mengendalikan pelepasan obat dari matriks HPMC. Telah dilakukan penelitian profil pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat dengan penambahan Methocel K15M sebagai matriks intragranular pada medium pH lambung. Dibuat 5 formula tablet lepas lambat natrium diklofenak dengan variasi konsentrasi Methocel K15M berturut-turut 0 mg (kontrol); 25 mg (FI); 50 mg (FII); 75 mg (FIII) dan 100 mg (FIV). Campuran homogen natrium diklofenak, Methocel K15M dan bahan lainnya digranulasi basah dengan menggunakan mucilago amili 10%, kemudian diayak dengan ayakan 12 mesh dan dikeringkan pada suhu 50°-60°C. Granul kering diayak dengan ayakan 14 mesh dan diuji sifat alir granul, meliputi waktu alir dan index pengetapan. Granul dikempa menggunakan mesin tablet *single punch* dengan mengontrol kekerasan tablet tetap konstan. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji Korelasi dan uji Kruskal Wallis, dilanjutkan uji t dengan taraf kepercayaan 95%. Pelepasan natrium diklofenak akan turun dengan penambahan Methocel K15M. Mekanisme pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat adalah difusi dan erosi mengikuti kinetika orde nol.

**Kata kunci :** Lepas lambat, Methocel K15M, Natrium diklofenak.

# **THE RELEASE PROFILE OF DICLOFENAC SODIUM FROM SUSTAINED RELEASE TABLET WITH ADDITION METHOCEL K15M AS MATRIX INTRAGRANULAR IN THE GASTRIC pH**

## **ABSTRACT**

Methocel K15M the trade name is hydroxypropyl of cellulose methyl (HPMC), it has the viscosity about 15000 cp. By gelling mechanism it can controlled the release active substance from the matrix HPMC. The release profile of diclofenac sodium from sustained release tablet with addition Methocel K15M intragranular as matrix in gastric pH medium. Five formulas of diclofenac sodium from sustained release tablet of concentration Methocel K15M 0 mg (control); 25 mg (FI); 50 mg (FII); 75 mg (FIII) and 100 mg (FIV) successively. The homogenous mixed of diclofenac sodium, Methocel K15M and others substance was granulated using 10% mustard pace, then sieved through 12 mesh and then dried on 50°-60°C. The dry granule for sieved through 14 mesh and tested for physical characteristics fall time and tapping index. The granules for compressed using single punch machine tablet by capping the hardness on the tablets constant. The data option of granulated tablets were an analysis using Correlation and Kruskal Wallis, continued with t test 95% confidence. The result of diclofenac sodium degress with increase addition Methocel K15M. Erosion and diffusion were the mechanism of active substance the sustained release diclofenac sodium followed zero order.

**Key words:** Sustained Release, Methocel K15M, Diclofenac sodium.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Tujuan pemakaian obat secara umum adalah dapat memberikan efek yang dikehendaki untuk mencapai konsentrasi terapeutik obat di dalam darah. Konsentrasi obat dalam darah harus tetap dipertahankan dalam konsentrasi terapeutik agar obat dapat berefek dalam jangka waktu tertentu. Penggunaan obat secara berulang dalam interval waktu yang pendek biasanya kurang menyenangkan bagi pasien dan memungkinkan terjadinya kegagalan/kurangnya keefektifan dalam pengobatan karena kelalaian pasien dalam pemakaian obat. Di lain pihak, pemakaian obat dalam dosis besar justru akan membahayakan pasien jika terjadi akumulasi dalam darah obat dapat mencapai konsentrasi toksik. Para ahli telah merancang dan mengembangkan bentuk sediaan obat yang dapat melepaskan obatnya secara perlahan-lahan supaya pelepasannya lebih lama dan dapat memperpanjang kerja obat. Bentuk sediaan ini kemudian dikenal sebagai bentuk sediaan lepas lambat (*Sustained Release Tablet*) (Ansel, dkk., 1995)

Methocel K15M merupakan senyawa turunan selulosa yang tersubstitusi hidroksipropil dan metil (HPMC) yang dapat membentuk gel ketika berinteraksi dengan air pada cairan gastrointestinal karena methocel K15M mempunyai kemampuan untuk mengembang. Hidroksi metil selulosa bekerja sebagai matriks yang bersifat hidrofil yang dapat mengendalikan pelepasan kandungan obat didalamnya ke dalam medium pelarut. HPMC dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan



cairan medium pelarut. Gel ini merupakan penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat (Fri Hasnati dan Saifullah, 2002). Bahan obat pada penelitian ini digunakan natrium diklofenak yang berfungsi sebagai obat anti reumatik atau anti inflamasi. Disamping itu sifat natrium diklofenak yang menunjang untuk dibuat bentuk sediaan lepas lambat, ialah natrium diklofenak bersifat asam lemah, penggunaan dosis tidak terlalu besar, dan mempunyai kelarutan yang baik. Penelitian mengenai profil pelepasan natrium diklofenak dari sediaan lepas lambat bermatriks methocel K15M hasilnya diharapkan akan memberikan informasi mengenai kemampuan methocel K15M dalam melepaskan natrium diklofenak yang ditambahkan secara intragranular pada pH lambung.

### **B. Perumusan Masalah**

Bagaimana profil pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat dengan penambahan methocel K15M sebagai matriks intragranular pada pH lambung.

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan natrium diklofenak dari sediaan tablet lepas lambat dengan penambahan methocel K15M sebagai matriks intragranular dan kecepatan pelepasannya pada pH lambung serta untuk mengetahui pengaruh jumlah matriks terhadap pelepasan natrium diklofenak.

## BAB II STUDI PUSTAKA

### A. Tinjauan Umum Tablet

#### 1. Definisi tablet

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi (Anonim, 1995). Tablet merupakan sediaan obat padat tunggal. Bentuk sediaan tablet memiliki beberapa keuntungan, yaitu: bentuknya utuh, dapat memberikan ketepatan dosis variabilitas kandungan yang paling rendah, ongkos pembuatan yang murah, mudah dikemas dan dikirim, dapat dijadikan produk dengan profil pelepasan khusus, seperti pelepasan di usus atau produk lepas lambat (Lachman, dkk., 1994).

#### 2. Bahan tambahan dalam tablet

Tablet umumnya mengandung bahan obat (zat aktif) dan bahan tambahan/eksipien (Anonim, 1995). Bahan tambahan yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet antara lain:

##### a. Bahan pengisi (*diluents*)

Bahan pengisi digunakan untuk memperbesar volume terutama untuk tablet dengan obat yang dosisnya sangat kecil sehingga tablet mudah dicetak (Shet *et al.*, 1980). Bila zat berkhasiat sudah cukup banyak maka zat pengisi tidak diperlukan lagi.

b. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat memberikan daya adhesi pada massa serbuk sewaktu granulasi dan pada tablet kempa serta menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Bahan pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering, tetapi lebih efektif jika ditambahkan dalam bentuk larutan (Anonim, 1995). Penggunaan larutan bahan pengikat yang berlebihan akan menghasilkan massa yang terlalu basah dan granul yang terlalu keras sehingga tablet yang dihasilkan mempunyai waktu hancur yang lama. Penggunaan yang terlalu sedikit akan menyebabkan pelekatan yang lemah sehingga tablet yang dihasilkan akan rapuh (Parrott, 1971).

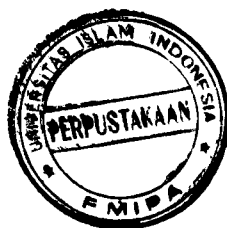
c. Bahan pelicin

Bahan pelicin dalam pembuatan tablet berfungsi sebagai:

1. *Lubricant* untuk mengurangi gesekan antara dinding *die* dengan tepi tablet selama penabletan berlangsung.
2. *Glidant* untuk memperbaiki sifat alir granul.
3. *Antiadherent* untuk mencegah melekatnya bahan yang dikempa pada dinding *die* dan permukaan *punch* (Gunsel & Kanig, 1976).

d. Bahan penghancur

Bahan penghancur adalah bahan tambahan yang digunakan untuk menghancurkan tablet apabila berada dalam medium berair. Fungsi bahan penghancur berlawanan dengan fungsi bahan pengikat dan tekanan kompresi, makin kuat daya ikat dari bahan pengikat yang digunakan maka kekuatan bahan penghancur yang digunakan harus lebih besar agar tablet hancur dan dapat



melepaskan obatnya. Metode penambahan bahan penghancur dikenal ada tiga cara, yaitu:

1. Intragranuler

Bahan penghancur ditambahkan seluruhnya pada proses granulasi tujuannya agar tablet hancur menjadi granul dan menjadi partikel-partikel penyusunnya.

2. Ekstragranuler

Bahan penghancur ditambahkan seluruhnya pada granul sebelum dilakukan pengempaan atau bahan penghancur ditambahkan bersama bahan pelicin pada granul kering yang sudah diayak sebelum penabletan. Tujuannya agar tablet hancur menjadi granul setelah kontak dengan medium air.

3. Kombinasi Intragranuler-Ekstragranuler

Bahan penghancur ditambahkan sebagian pada proses granulasi dan sebagian lagi ditambahkan pada granul kering sebelum penabletan. Tujuannya agar tablet hancur menjadi granul dan selanjutnya hancur terjadi partikel-partikel penyusunnya (Lachman, dkk., 1994).

**3. Metoda pembuatan tablet**

Metoda pembuatan tablet secara garis besar dibagi menjadi dua metode yaitu metoda granulasi dan metoda kempa langsung.

a. Metode Granulasi

Granulasi adalah proses mengubah bahan bentuk serbuk menjadi bentuk granul yang mempunyai sifat mudah mengalir dan mudah dikempa (Parott, 1971). Pada proses ini dikenal dua cara, yaitu:

i). Metode granulasi kering (*dry granulation*)

Metode ini berguna untuk bahan - bahan yang akan digranul peka terhadap air, panas atau diantara keduanya. Caranya semua bahan dicampur sehingga homogen, kemudian dilakukan pengempaan dengan tekanan besar menjadi tablet besar (*slug*) atau lembaran-lembaran. *Slug* atau lembaran yang dihasilkan kemudian dihancurkan, diayak lagi untuk didapatkan granul yang dikehendaki (Gunsel & Kanig, 1976). Granul yang didapatkan setelah dicampur dengan fase eksternal kemudian dikempa menjadi tablet.

ii). Metode granulasi basah (*wet granulation*)

Metode ini merupakan proses untuk merubah serbuk menjadi bentuk granul dengan jalan penambahan larutan atau musilago pengikat yang sesuai. Dalam metode ini, bahan obat dan bahan tambahan dibuat granul dengan bantuan larutan pengikat. Granul yang dihasilkan setelah dikeringkan dan diayak, ditambah bahan pelicin dan bahan penghancur yang tidak ikut digranul untuk selanjutnya dikempa menjadi tablet (Gunsel & Kanig, 1976).

b. Metode Kempa Langsung (*Direct Compression*)

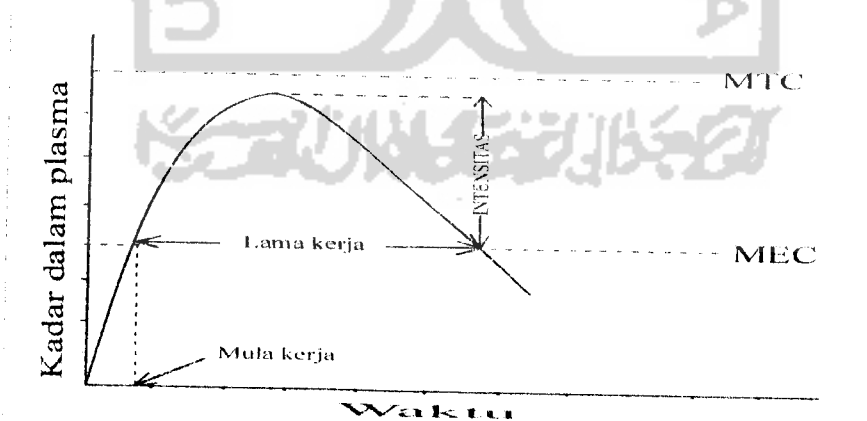
Metode kempa langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet dari bahan-bahan yang berbentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakter fisiknya, setelah dicampur langsung ditablet dengan ukuran tertentu. Metode dilaksanakan pada bahan-bahan (baik bahan obat maupun bahan tambahan) yang bersifat mudah mengalir dan memiliki sifat kohesivitas yang

memungkinkan untuk langsung dikompresi dalam mesin tablet tanpa menggunakan granulasi (Rudnic dan Schwarz, 1995).

#### 4. Sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel, dkk., 1995). Tujuan utama dari suatu produk obat pelepasan terkendali adalah untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang di samping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma (Shargel dan Yu, 1985)

Obat digunakan secara oral diharapkan memberikan efek sistemik setelah terjadi absorpsi sepanjang saluran pencernaan. Secara ideal, konsentrasi obat dalam darah pasien dijaga agar berada pada konsentrasi antara *Minimum Effective Concentration* (MEC) dan *Minimum Toxic Concentration* (MTC) untuk jangka waktu tertentu sehingga obat dapat berefek (Ansel, dkk., 1995). Kurva hubungan antara kadar obat dalam plasma dan waktu disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Kurva hubungan antara kadar obat dalam plasma dan waktu (Shargel dan Yu, 1985).

Sediaan lepas lambat sering disebut dengan istilah *controlled-release*, *delayed-release*, *sustained-release*, *prolonged-release*, *extended-action*, *long-acting*, *drug delivery system*, *programmed drug delivery* (Ansel, dkk., 1995; Shargel dan Yu, 1985).

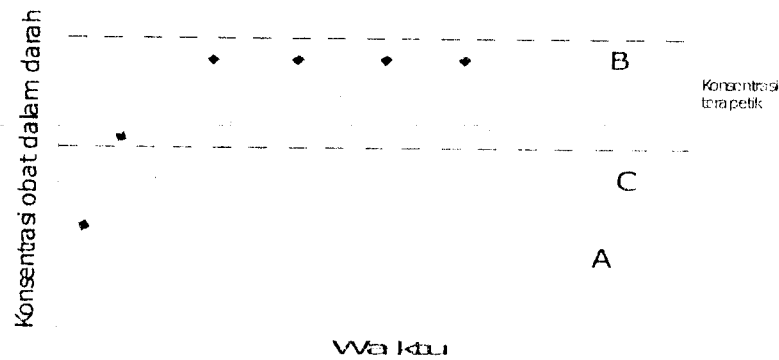
Bentuk sediaan dengan pola pelepasan yang diperlambat (terkendali) dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe sebagai berikut:

1. *Sustained release*.

Bentuk sediaan ini dirancang untuk melepaskan suatu dosis terapeutik awal obat (*loading dose*) yang diikuti oleh suatu pelepasan obat yang lebih lambat dan konstan. Konsentrasi obat dalam plasma yang konstan dapat dipertahankan dengan fluktuasi yang minimal (Shargel dan Yu, 1985). Konsentrasi obat dalam bentuk sediaan ini setelah pelepasan dosis awal, pelepasan obat selanjutnya konstan sehingga tidak dijumpai adanya puncak dan lembah pada kurva kadar obat vs waktu (Suwaldi, 1988).

2. *Prolonged action*.

Sediaan *prolonged action* mirip dengan *sustained release*, akan tetapi tidak mengandung bagian yang pertama yaitu *loading dose* untuk memberikan kadar terapeutik secara cepat pada waktu permulaan pemakaian obat (Shargel dan Yu, 1985). Perbedaan antara *prolonged action* dan *sustained release* akan terlihat jelas pada gambar 2.



Gambar 2. Kurva hubungan antara kadar dalam darah/ aktifitas obat terhadap waktu dari sediaan A: *Single dose*; B: *Sustained release*; C: *Prolonged action* (Martin, dkk., 1983).

### 3. *Repeat action*.

*Repeat action* adalah bentuk sediaan lepas lambat yang terdiri 2 bagian; bagian pertama merupakan bagian dosis yang dilepaskan secara cepat (*immediate release*) dan bagian kedua merupakan bagian yang dosisnya dilepaskan setelah beberapa waktu kemudian, bahkan beberapa produk mempunyai bagian ketiga yaitu dosis yang baru dilepaskan setelah bagian kedua dilepaskan. Pelepasan yang berurutan ini diatur oleh suatu "time barrier" atau *enteric coating* (Suwaldi, 1996). Pola kurva konsentrasi obat dalam hal ini dari sediaan *repeat action* bila dibandingkan dengan sediaan biasa dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Kurva kadar obat dalam plasma darah terhadap waktu untuk bentuk sediaan biasa dan produk *repeat action* (Ansel, dkk., 1995).



Gambar 3 menunjukkan bahwa konsentrasi obat dalam darah mempunyai puncak dan lemah. Hal inilah yang membedakan sediaan *repeat action* dan *sustained release* (Ansel, dkk., 1995)

Sediaan lepas lambat mempunyai beberapa keuntungan dibanding sediaan konvensional, antara lain:

1. Mempertahankan efek terapeutik untuk waktu yang lama.
2. Kesederhanaan pengaturan dosis dan pengurangan frekuensi pemakaian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien.
3. Menghindari pemakaian obat pada malam hari.
4. Menghindari puncak dan lembah kadar obat dalam darah yang dapat menggagalkan terapi.
5. Efek obat lebih seragam (uniform).
6. Mengurangi efek samping obat.
7. Mencegah iritasi saluran pencernaan karena obat yang mengiritasi pada konsentrasi tinggi.
8. Secara keseluruhan, memungkinkan peningkatan kepercayaan terapi (Shargel dan Yu, 1985; Robinson, 1978).

Selain keuntungan-keuntungan tersebut diatas sediaan lepas lambat juga memiliki berbagai kerugian, antara lain:

1. Biaya produksi yang lebih mahal dibanding sediaan konvensional.
2. Adanya *dose dumping* yaitu sejumlah besar obat dapat lepas secara cepat.
3. Sering mempunyai korelasi *in vitro-in vivo* yang jelek.
4. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis.

5. Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran pencernaan.
6. Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan, maka untuk menghilangkan obat dari dalam tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional.
7. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar (lebih besar dari 500 mg) (Shargel dan Yu, 1985)

Dalam merancang bentuk sediaan lepas lambat, selain harus memperhitungkan keuntungan dan kerugiannya banyak faktor yang harus dipertimbangkan diantaranya: rute pemberian obat yang dipakai, tipe sistem penghantaran, penyakit yang akan disembuhkan, keadaan pasien, lamanya waktu yang diperlukan untuk terapi, serta sifat fisikokimia dari bahan obat itu sendiri (Robinson, 1978).

Beberapa sifat fisikokimia yang mempengaruhi dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad dan Robinson, 1987):

1. Dosis.

Produk oral yang mempunyai dosis lebih besar dari 500 mg sangat sulit untuk sediaan lepas lambat karena dengan dosis yang lebih besar akan dihasilkan volume sediaan yang besar yang tidak dapat diterima sebagai produk oral.

2. Kelarutan.

Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah atau tinggi, tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah untuk kelarutan pada sediaan lepas lambat ini adalah 0,1 mg/ml. Obat yang kelarutannya tergantung pH

fisiologis, akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH dalam saluran cerna (GIT) yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusi.

3. Koefisien partisi.

Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya, untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak, sehingga obat tidak mencapai sel target. Kedua kasus diatas tidak diinginkan untuk sediaan lepas lambat.

4. Stabilitas obat.

Sediaan lepas lambat dirancang untuk dilepaskan dalam saluran cerna (GIT), sehingga obat yang tidak stabil dalam lingkungan isi cairan usus kemungkinan sulit untuk diformulasikan dalam sediaan lepas lambat.

5. Ukuran molekul.

Molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit dibuat sediaan lepas lambat.

Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Conrad dan Robinson, 1987):

1. Absorpsi.

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat.

2. Volume distribusi.

Obat dengan volume distribusi yang tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak cocok untuk sediaan lepas lambat.

### 3. Durasi.

Obat dengan waktu paro yang pendek dan dosis besar tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya akan dapat mempertahankan kadar obat pada indeks terapeutik sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

### 4. Indeks terapeutik.

Obat dengan indeks terapeutik yang sempit memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah, oleh karena itu sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapeutiknya.

### 5. Metode formulasi sediaan lepas lambat

Pengurangan kecepatan pelepasan dapat dilakukan dengan menambah penghalang fisik (*physical barrier*). Ada beberapa metode yang berfungsi sebagai penghalang fisik untuk sediaan lepas lambat, antara lain:

#### 1. Butir atau granul salut atau obat yang dikapsulasi mikro (*Mikroenkapsulasi*).

Produk ini memakai prinsip pembatas untuk mengontrol pelepasan obat, berdasarkan model D (Gambar 3). *Mikroenkapsulasi* adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas pun dapat dijadikan kapsul (*encapsulated*) dengan ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel, dkk., 1995). Ketebalan dinding pembatas diatur dengan banyaknya penyalutan yang dipakai untuk memperoleh karakteristik pelepasan yang dikehendaki (Lachman dkk., 1994)

## 2. Pengisian obat ke matriks yang terkikis perlahan-lahan

Proses ini bagian obat yang akan dibuat kerjanya diperlambat, digabungkan dengan bahan lemak atau bahan selulosa diproses menjadi granul yang dapat dimasukkan ke dalam kapsul atau dijadikan tablet. Granul-granul yang diolah perlahan-lahan terkikis oleh cairan tubuh (Ansel, dkk., 1995).

## 3. Obat dimasukkan dalam bahan yang inert.

Obat dijadikan granul dengan menggunakan bahan yang inert yaitu semacam polietilen, polivinilasetat atau polimetakrilat dan granul-granul ini dikompresi menjadi tablet. Obat dilepaskan perlahan-lahan dari bahan plastik yang inert tadi, kemudian kontak dengan cairan tubuh (Ansel, dkk., 1995).

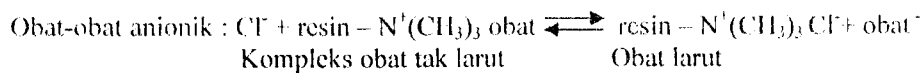
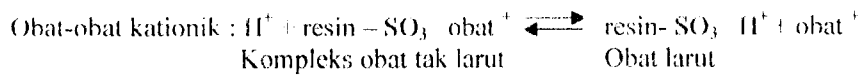
## 4. Pembentukan kompleks.

Bahan obat dikombinasi dengan zat kimia tertentu membentuk senyawa kompleks kimiawi, yang mungkin hanya larut secara perlahan-lahan dalam cairan tubuh, hal ini tergantung pada pH sekitarnya (Ansel, dkk., 1995).

## 5. Damar (resin) penukar ion (*Ion exchange*).

*Ion exchange* umumnya melibatkan suatu resin yang tidak larut yang mampu bereaksi dengan suatu obat anionik atau kationik (Shargel dan Yu, 1985). Larutan obat kationik disalurkan melalui kolom yang berisi damar penukar ion, dimana akan dibuat kompleks dengan penggantian atom-atom hydrogen. Kemudian kompleks obat dan damar dicuci dan dapat dibuat tablet, dibuat kapsul, atau suspensi dalam pembawa berair. Pelepasan obat tergantung pH dan konsentrasi elektrolit dalam saluran cerna (Ansel, dkk., 1995).

Mekanisme umum untuk formulasi obat anionik atau kationik (Shargel dan Yu, 1985):

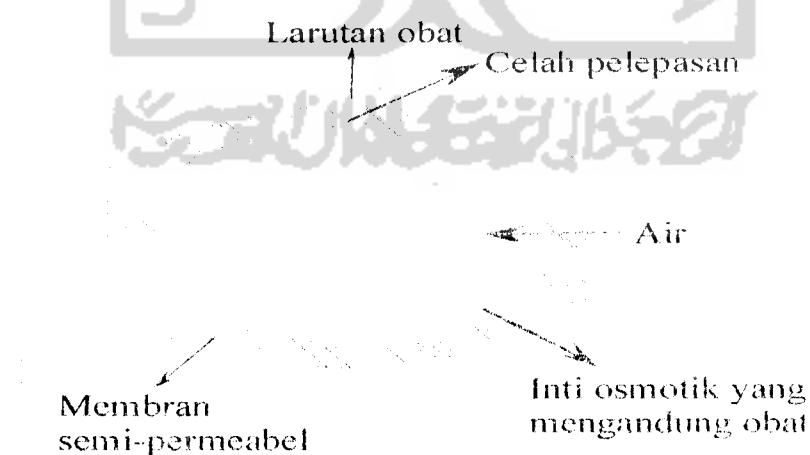


#### 6. Sistem hidrokoloid.

Lapisan batas luar dari hidrokoloid lambat-laun terkikis bersamaan dengan pembentukan lapisan batas "luar" lain yang berikutnya. Proses ini terjadi terus-menerus yang menyebabkan masa seperti gelatin secara teratur terkikis, sambil bahan obat lambat-laun dilepas melalui suatu lapisan ketika perlahan-lahan menyusup ke dalam matriks (Ansel, dkk., 1995).

#### 7. Pompa osmotik.

Pelepasan obat dikendalikan secara tepat dengan menggunakan suatu alat yang dikontrol secara osmotik yang memompa sejumlah air yang konstan melalui sistem, melarutkan dan melepaskan jumlah obat yang konstan per satuan waktu (Shargel dan Yu, 1985). Sistem pompa osmotik dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Sistem pompa osmotik (Ansel, dkk., 1995)

## 6. Matriks

Matriks obat dapat didefinisikan sebagai dispersi seragam obat dalam padatan yang kurang larut dalam cairan depot dibanding obatnya. Adanya fase eksternal akan merintang jalannya obat dari matriks ke cairan badan. Formulasi matriks dapat dikembangkan untuk mengontrol secara efektif kecepatan ketersediaan obat (Lachman, dkk., 1994).

Dikenal ada 3 macam bentuk matriks penghalang yang dapat digunakan untuk memformulasikan tablet matriks (Ansel, dkk., 1995):

1. Golongan matriks penghalang dari bahan yang tidak larut (*skeleton matriks*). Polimer-polimer netral yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida, etil selulosa, dan kopolimer aksilat, banyak digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan matriks untuk tablet. Tablet yang dibuat dari bahan ini dirancang untuk tetap utuh dan tidak pecah di dalam saluran pencernaan.
2. Golongan matriks dari bahan yang tidak larut dalam air tetapi terkikis oleh medium elusi. Golongan berupa lilin, lemak, dan bahan sejenisnya dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat melalui proses difusi dan erosi. Profil pelepasannya lebih cepat dibanding polimer yang tidak larut. Sediaan jenis ini tidak mungkin dilepaskan dari matriks secara keseluruhan, karena terdapat sebagian bentuk sediaan ini dapat dikendalikan secara efektif dengan penambahan surfaktan.
3. Golongan pembentuk matriks yang tidak dapat dicerna dan dapat membentuk gel di dalam saluran pencernaan. Contoh bahan ini adalah natrium alginate, metil selulosa, galaktomenosa dan lain-lain. Pelepasan obat dikendalikan

melalui penetrasi air, melalui lapisan yang terbentuk karena hidrasi polimer dan difusi obat melalui polimer yang terhidrasi.

## 7. Pemeriksaan sifat fisik granul

### a. Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang digunakan untuk mengalir sejumlah serbuk atau granul pada alat yang dipakai. Mudah tidaknya mengalir dipengaruhi oleh bentuk, sifat permukaan, ukuran, densitas dan kelembaban granul.

Ketidakteraturan dan semakin kecilnya ukuran granul akan memperbesar daya kohesinya sehingga granul akan menggumpal dan tidak mudah mengalir. Bentuk granul yang tidak teratur, permukaan yang kasar dan kandungan air yang tinggi akan memperlambat waktu alirnya.

### b. Pengetapan

Pengetapan adalah penurunan volume sejumlah granul atau serbuk akibat hentakan (*tapped*) dan getaran (*vibrating*). Uji pengetapan dilakukan dengan menggunakan alat *volumenometer* yang terdiri dari sebuah gelas ukur yang diletakkan pada suatu alat yang dapat bergerak naik turun secara mekanis dengan bantuan penggerak (Fudholi, 1983)

Semakin kecil indeks pengetapan (dalam %) maka semakin baik sifat alirnya. Granul atau serbuk dengan indeks pengetapan kurang dari 20% mempunyai sifat alir yang baik.



## 8. Pemeriksaan sifat fisik tablet

### a. Keseragaman bobot tablet

Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot dari bobot rata-rata sejumlah tablet yang masih diperbolehkan menurut syarat yang telah ditentukan. Menurut Farmakope Indonesia edisi III (1979) untuk tablet yang tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg, penyimpangan bobot rata-ratanya tidak boleh lebih dari 2 tablet yang mempunyai penyimpangan bobot 5 % dan tidak ada satu tablet pun yang mempunyai penyimpangan bobot 10 %.

### b. Kekerasan tablet

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, pengikisan dan terjadinya keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pendistribusian sampai pada konsumen. Kekerasan tablet yang baik adalah 4-8 kg (Parott, 1971). Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, porositas, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pembuatan tablet.

### c. Kerapuhan tablet

Kerapuhan merupakan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Kerapuhan dinyatakan dalam prosentase bobot yang hilang selama uji kerapuhan. Tablet yang baik mempunyai kerapuhan tidak lebih dari 1 % dari bobot mula - mula (Lachman, dkk., 1994).

d. Waktu hancur tablet

Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera dalam masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet digunakan sebagai tablet hisap atau dikunyah atau dirancang untuk pelepasan kandungan secara bertahap dalam jangka waktu tertentu atau melepaskan obat dalam dua periode berbeda atau lebih dengan jarak waktu yang jelas diantara periode pelepasan tersebut.

**9. Keseragaman kandungan**

Persyaratan keseragaman dosis dipenuhi, jika jumlah zat aktif dalam masing-masing dari 10 satuan sediaan dalam keseragaman kandungan terletak antara 85,0% hingga 115,0% dari yang tertera pada etiket dan simpangan baku relatif kurang dari atau sama dengan 6,0% (Anonim, 1995).

**10. Pelepasan obat dari matriks**

Obat dalam bentuk serbuk yang terdispersi secara merata dalam matriks diasumsikan dapat melarut dalam matriks polimer sehingga pelepasan obat dari matriks dikontrol oleh proses difusi. Pada waktu obat dilepaskan jarak tempuh obat untuk berdifusi keluar dari permukaan tablet semakin lama semakin besar dan batas daerah penyusutan dari matriks yang mengandung obat akan bergeser kearah sentral tablet (Martin, dkk., 1983).

Secara teoritis kecepatan pelarutan dapat di nyatakan dengan persamaan Noyes Whitney yaitu (Wagner, 1969):

$$dw/dt = K \cdot S (C_s - C_t) \dots\dots\dots(1).$$

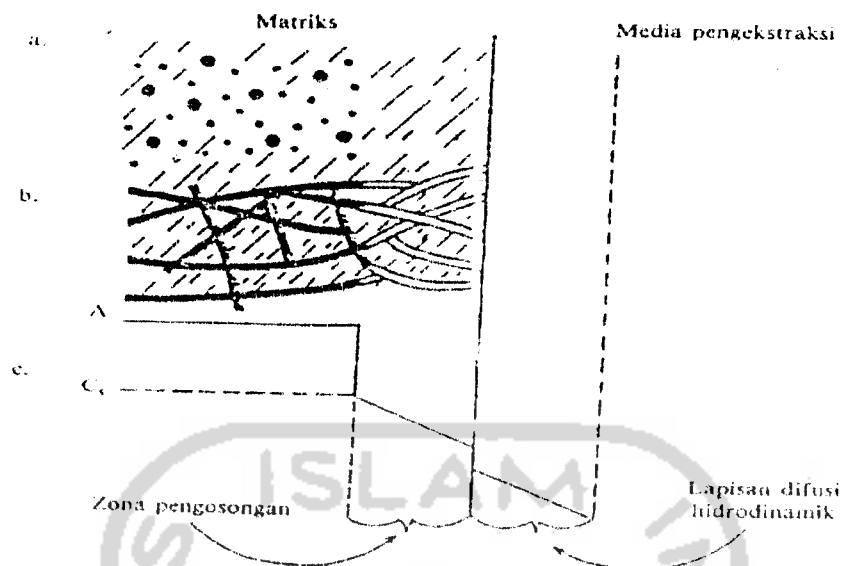
Dimana;  $dw/dt$  = Kecepatan pelarutan atau jumlah zat terlarut persatuan waktu;  $K$  = Tetapan kecepatan pelarutan obat;  $S$  = Luas permukaan efektif untuk seluruh partikel;  $(C_s - C_t)$  = Gradien kadar;  $C_s$  = Konsentrasi obat dalam keadaan jenuh;  $C_t$  = Konsentrasi obat dalam medium pada waktu  $t$ .

Laju dipengaruhi oleh difusi molekul-molekul zat terlarut melewati lapisan difusi ke dalam bahan dari larutan tersebut. Persamaan di atas mengemukakan bahwa laju disolusi dari suatu obat bisa ditingkatkan dengan memperbesar luas permukaan, dengan meningkatkan kelarutan obat dalam lapisan, dan dengan faktor-faktor yang diwujudkan dalam konstanta laju disolusi  $k$ , termasuk intensitas pengadukan pelarut dan koefisien difusi dari obat yang melarut (Higuchi, 1959). Berdasarkan Hukum Fick I tentang difusi, Bruner dan Nerinst menghubungkan kecepatan pelarutan dengan koefisien difusi dalam persamaan:

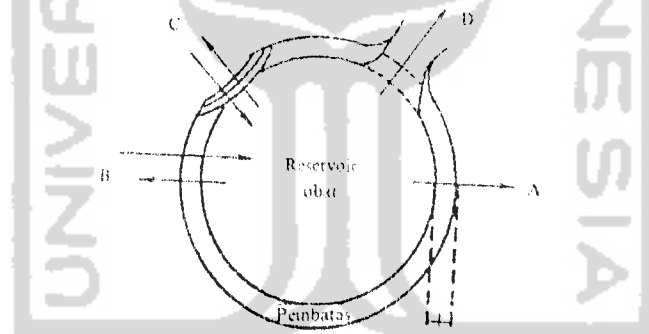
$$dw/dt = D s/h (C_s - D) \dots\dots\dots(2).$$

Dimana;  $dw/dt$  = kecepatan pelarutan;  $D$  = koefisien difusi;  $s$  = luas permukaan;  $h$  = tebal membrane;  $C_s$  = kelarutan jenis;  $C$  = kelarutan dalam medium pada waktu  $t$ .

Sediaan lepas berkesinambungan sendiri diharapkan sesuai dengan mekanisme orde nol, yang berarti kecepatan pelepasan obat tidak tergantung pada konsentrasi. Kebanyakan produk pelepasan berkesinambungan peroral telah diformulasi sebagai kapsul atau tablet. Dua dasar umum terlibat dalam penghambatan pelepasan obat dari formulasi pelepasan berkesinambungan yang paling praktis ini adalah matriks yang ditanam dan prinsip pembatasan yang secara skematis terlihat pada gambar 5 dan gambar 6 (Lachman, dkk., 1994).



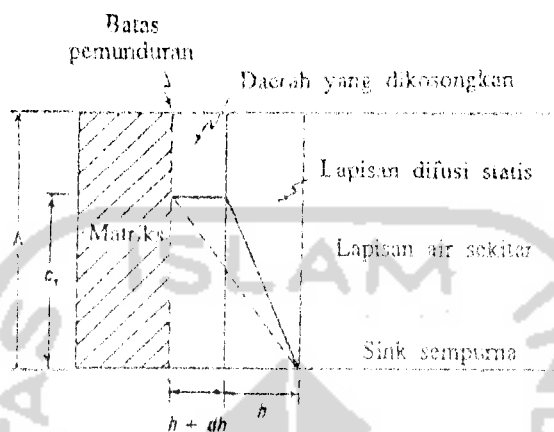
Gambar 5. Konsep matriks yang ditanam sebagai suatu mekanisme pelepasan terkontrol dalam desain bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan. Model jaringan (a): obat tidak larut dalam bahan penahan. Model dispersi (b): obat larut dalam bahan penahan. Profil difusi (c): mengkarakterisasi bentuk pelepasan obat dari suatu system matriks. (Lachman, dkk., 1994).



Gambar 6. Model pembatasan tidak langsung dari desain bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan. A, difusi obat melalui pembatas tersebut. B, erosi pembatas, melepas obat. D, rusaknya obat akibat permeasi media pengelusi (Lachman, dkk., 1994).

Obat dalam matriks polimer berarti obat serbuk didispersikan secara homogen ke seluruh matriks dari suatu tablet yang dapat terkikis. Obat tersebut dianggap melarut dalam matriks polimer dan berdifusi keluar dari permukaan matriks tersebut. Ketika obat dilepaskan, jarak untuk difusi menjadi bertambah

besar. Batas yang terbentuk antara obat dan matriks kosong, oleh karena itu mundur ke dalam tablet ketika obat dikeluarkan (Martin, dkk, 1993). Gambar skematis ditunjukkan pada gambar 7.



Gambar 7. Skema matriks padatan dan batas daerah penyusutan obat yang berdifusi dari sediaannya.  $C_s$  adalah konsentrasi jenuh obat dalam matriks.  $A$  adalah konsentrasi total obat dalam matriks.  $h$  adalah jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi (Martin, dkk, 1993).

Pelepasan obat dikontrol oleh kombinasi beberapa proses fisika, ini termasuk permeasi matriks oleh air, pembocoran (ekstraksi/difusi) obat dari matriks tersebut dan erosi bahan matriks. Cara lain obat bisa dilarutkan dalam bahan matriks, atau dibagi di antara bahan matriks dan cairan yang mengekstraksi. Matriks bisa dibuat dari bahan-bahan yang tidak larut (misalnya polimer-polimer silicon atau lemak) (Lachman, dkk., 1994).

Obat yang sukar larut dalam medium air dan  $C_s$  jauh besar dari pada  $C$  (Kondisi *sink*), maka persamaan diatas dapat disederhanakan menjadi :

$$\frac{dy}{dt} = K \cdot S \cdot C_s \dots\dots\dots(3).$$

Pada persamaan (3) diatas terlihat ada 2 parameter yang penting yaitu kecepatan pelarutan obat dalam medium dan luas permukaan yang terbasahi oleh cairan medium. Kecepatan pelarutan suatu obat tanpa memperhatikan mekanismenya selalu berbanding lurus dengan luas permukaan kontak, dengan demikian salah satu usaha untuk mempertimbangkan kecepatan pelarutan dapat dilakukan dengan memperkecil ukuran partikel obat untuk memperluas permukaan.

Beberapa faktor yang mempengaruhi kecepatan pelarutan obat dari tablet, antara lain (Shargel dan Yu, 1985):

1. Sifat kimia fisika dari obat yang berhubungan dengan kelarutannya, misal: polimorfi, bentuk hidrat, asam basa atau garam dan ukuran partikel yang berhubungan dengan luas permukaan.
2. Faktor yang berhubungan dengan formulasi dan pembuatan tablet, misal :
  - a. jenis dan kuantitas bahan penolong yang digunakan
  - b. metode pembuatan dan tekanan kompresi yang digunakan
3. Faktor alat dan kondisi percobaan, misalnya:
  - a. intensitas pengadukan, semakin cepat pengadukan semakin tinggi kecepatan pelarutannya.
  - b. Temperatur, semakin tinggi temperatur maka semakin tinggi kecepatan pelarutannya.
  - c. Macam dan tipe alat yang digunakan.

Data hasil dari proses pelarutan dapat diungkapkan antara lain dengan cara:

1. waktu yang diperlukan untuk mencapai presentase tertentu suatu kelarutan obat, misalnya  $T_{20\%}$ ,  $T_{50\%}$ , adalah waktu yang diperlukan untuk melarutnya 20 % dan 50 % obat dalam cairan pelarut.
2. metode *Dissolution Efficiency* (DE) adalah perbandingan antara luas daerah dibawah kurva disolusi pada saat  $t$  dengan luas persegi panjang yang menunjukkan 100 % obat telah terlarut pada saat  $t$ .

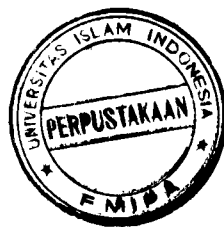
Keuntungan dari metode *Dissolution Efficiency* (DE) bila dibandingkan dengan metode lain, diantaranya adalah :

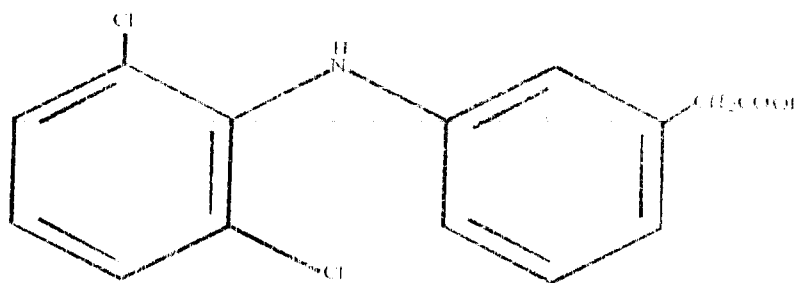
- a. metode DE dapat menggambarkan semua titik pada kurva disolusi, tidak hanya satu titik.
- b. metode DE identik dengan pengungkapan data secara *in vivo*.

## 11. Pemerian Bahan

### a) Natrium Diklofenak

Diklofenak merupakan derivat fenil asetat termasuk NSAID yang terkuat dengan antiradanganya dengan efek samping yang kurang keras dibandingkan dengan obat kuat lainnya (indometasin, piroksikam). Obat ini sering digunakan untuk segala macam nyeri, juga pada migrain dan encok. Secara perenteral sangat efektif untuk menanggulangi nyeri kolik hebat (Hoan Tan, 2002). Struktur senyawa diklofenak dapat dilihat pada gambar 8.





Gambar 8. Struktur diklofenak (Anonim, 1996). Berat Molekul 282,68.

Natrium diklofenak diabsorpsi baik dan cepat dengan waktu paro eliminasi rata-rata 1,5 jam. Diklofenak masih satu golongan dengan indometasin yang memiliki waktu paro dalam plasma berkisar antara 3-11 jam dan waktu paro kerja rata-rata 4-6 jam serta 15% utuh lewat urin (Mutschler, 1991).

Obat ini juga berkhasiat antipiretik, analgetik dan antiflogistik sangat kuat yang dapat disamakan dengan indometasin (kurang lebih 20 kali lebih kuat dari pada fenilbutazon dan 50 kali ibuprofen) (Hoan Tan, 2002). Kelarutan natrium diklofenak dalam air  $0,031 \text{ g/cm}^3$  (Harland, dkk., 1988).

#### b) Laktosa

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Dalam bentuk anhidrat ataupun mengandung satu molekul air hidrat, merupakan serbuk atau massa hablur, keras, putih atau putih krem. Tidak berbau dan rasa sedikit manis. Stabil diudara, tetapi mudah menyerap bau. Laktosa mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan dalam eter (Anonim, 1995). Laktosa dapat berfungsi sebagai bahan pengisi (Anonim, 1979).

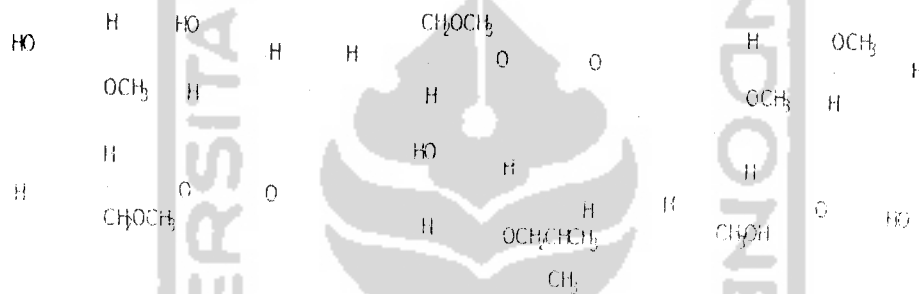


c) Amprotab

Amprotab adalah nama dagang amilum manihot yang sering digunakan dalam pembuatan tablet. Amprotab diperoleh dari umbi jalar *Manihot utilissima* Pohl. Amprotab tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol (Anonim, 1979).

d) Methocel K15M

Methocel K15M nama dagang dari HPMC yang merupakan turunan selulosa yang tersubstitusi hidroksipropil dan metil (HPPMC). Struktur HPMC dapat dilihat pada gambar 9.



Gambar 9. Struktur hidroksipropil metilselulosa (Anonim, 1985)

Serat selulosa sebagian besar berasal dari sejenis kapas atau kayu, yang diolah menggunakan pelarut alkali (NaOH). Alkali selulosa dapat ditambahkan dengan metil klorida dan propil oksid untuk menghasilkan suatu serbuk granul.

HPMC berupa serbuk atau granul yang tidak berbau, tidak berasa, berwarna putih atau putih kecoklatan. HPMC sangat stabil pada kondisi kering, stabil pada larutan dengan pH 3,0 sampai 11,0 dan dapat terdispersi dalam air dingin dengan jarak pemisahan yang dapat dikontrol perubahan pHnya. Larutan yang mengandung air dapat menyebabkan timbulnya mikroorganisme, misal

digunakan sebagai bahan tambahan pengental pada sediaan cairan mata. Bahan anti mikroba (benzil konium klorida) ditambah untuk mengurangi tumbuhnya mikroorganisme. Penyimpanan dalam wadah tertutup di tempat yang dingin.

HPMC viskositas tinggi digunakan dalam sediaan tablet lepas lambat, formulasi salut enterik dan sediaan yang mengandung zat aktif larut dalam air (Anonim, 1983).

Methocel K15M memiliki viskositas 15000 cp, artinya Methocel K15M akan memiliki viskositas 15000 cp dengan konsentrasi 2% dalam air pada suhu 20°C. Methocel K15M berupa butiran atau serbuk berserat yang berwarna putih sampai agak keputih-putihan dengan ukuran partikel 99,0% dapat melewati ayakan no. 40 mesh. Methocel K15M tersubstitusi 19,0-24,0% gugus metoksi dan 7,0-12,0% gugus hidroksipropil, pH 1% larutan dalam air 5,5-8,0, mengandung klorida 0,5%, abu sulfat 1,0%, logam berat seperti Pb 10 ppm, dan dapat mengalami penyusutan pengeringan 5,0%.

#### e) Magnesium Stearat

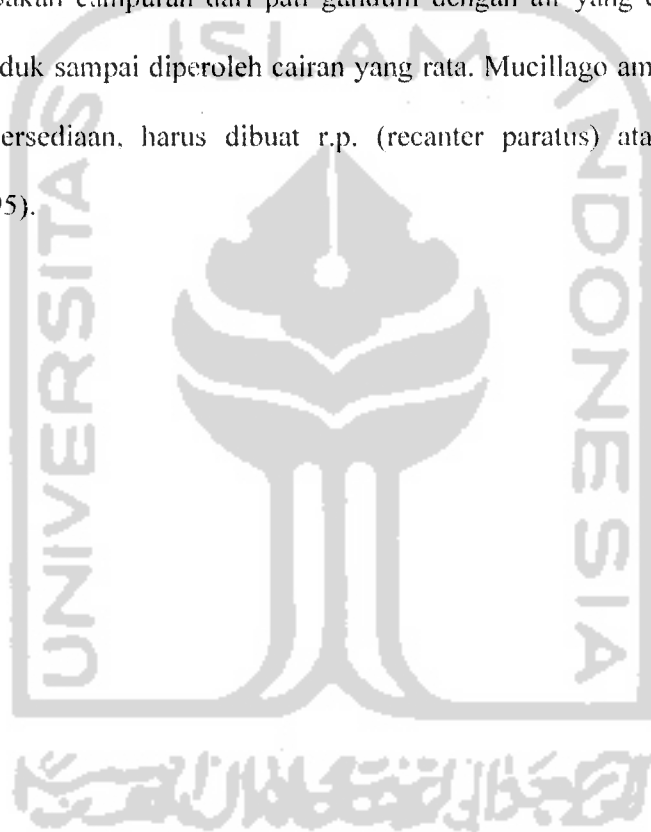
Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8 % dan tidak lebih dari 8,3 % MgO. Merupakan serbuk halus, putih dan voluminous, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran. Tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter (Anonim, 1995).

## f) Talk

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Merupakan serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran (Anonim, 1995).

## g) Mucillago amili

Merupakan campuran dari pati gandum dengan air yang direbus dengan cara diaduk-aduk sampai diperoleh cairan yang rata. Mucillago amilli tidak boleh ada dalam persediaan, harus dibuat r.p. (recenter paratus) atau dibuat baru (Anonim, 1995).



## B. Landasan Teori

Tablet lepas lambat natrium diklofenak dapat dibuat dengan penambahan matriks Methocel K15M untuk memperlambat pelepasannya. Penambahan matriks ini dapat dilakukan secara intragranular maupun ekstragranular pada saat granulasi basah. Methocel K15M merupakan bahan matriks hidrofil yang dapat mengendalikan pelepasan kandungan obat di dalamnya ke dalam medium pelarut. Methocel K15M juga dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel yang terbentuk ini dapat berperan sebagai penghalang fisik lepasnya obat dari matriks secara cepat. Pelepasan natrium diklofenak dari matriks Methocel K15M dengan mekanisme difusi dan erosi. Difusi terjadi pada penembusan natrium diklofenak melewati matriks dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah dan erosi terjadi pengikisan pada permukaan tablet.

Natrium diklofenak bersifat asam lemah, penggunaan dosis yang tidak terlalu besar, dan mempunyai kelarutan yang baik. Sifat asam lemah natrium diklofenak ini menyebabkan obat ini hanya sebagian kecil dapat diabsorpsi di lambung. Dengan demikian pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat dengan penambahan Methocel K15M yang semakin besar konsentrasinya dapat memperlama pelepasan obat, sehingga efek yang dihasilkan lebih lama.

### C. Hipotesis

Mehocel K15M yang digunakan sebagai matriks dengan penambahan secara intragranular dalam tablet lepas lambat natrium diklofenak dapat memberikan profil pelepasan yang berbeda. Tablet yang mengandung konsentrasi matriks lebih besar akan lebih lambat melepaskan natrium diklofenak dalam medium disolusi pH lambung. Pada konsentrasi matriks tertentu akan memberikan profil pelepasan obat yang sesuai dalam *range* terapi.



## BAB III METODE PENELITIAN

### A. Bahan dan Alat

#### 1. Bahan

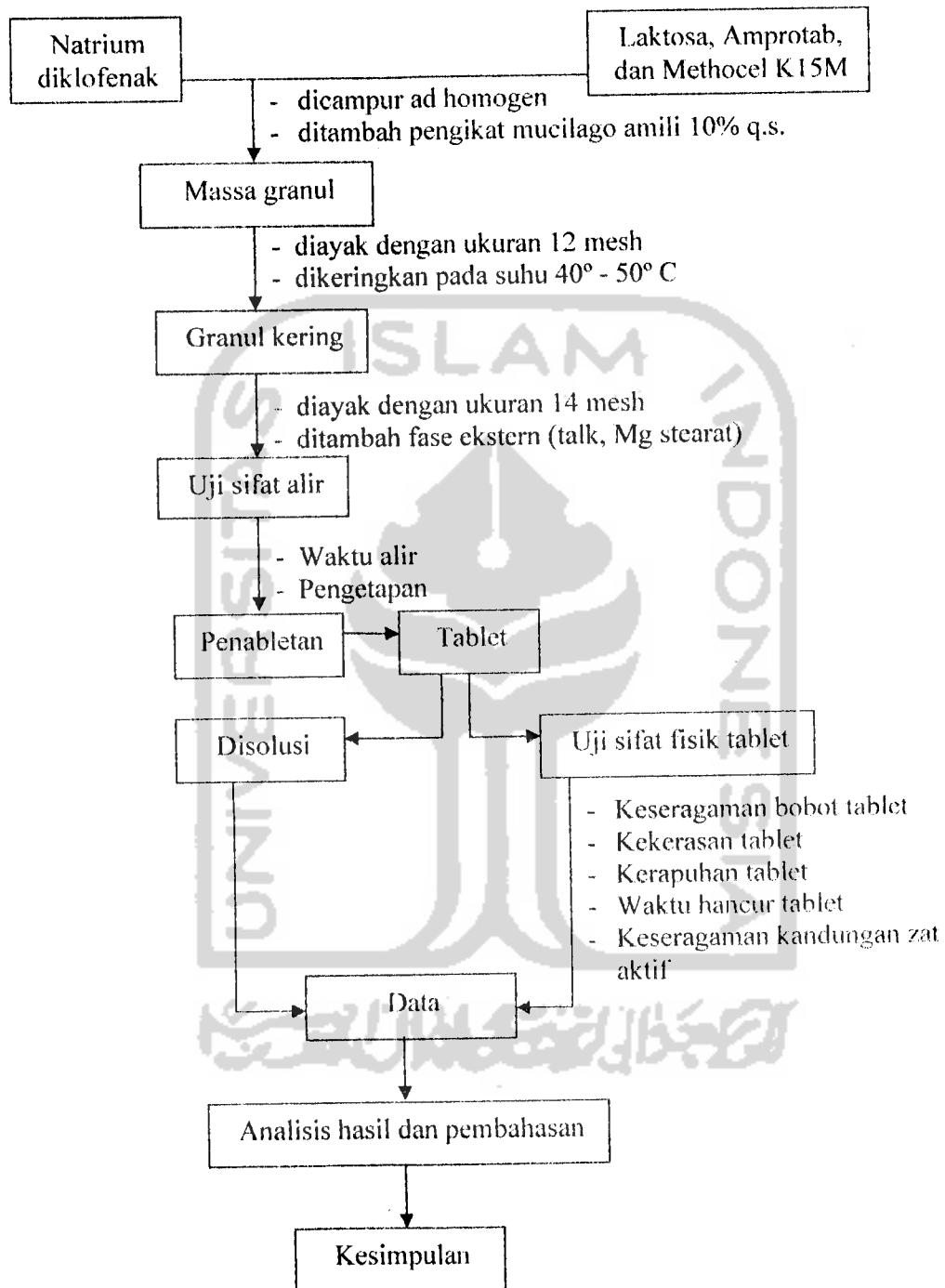
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah : Methocel K15M (HPMC tipe 2208 dengan viskositas 15.000 cps, Dow Chemical USA), natrium diklofenak (derajat farmasetis), laktosa (derajat farmasi), magnesium stearat (derajat farmasi), talk (derajat farmasi), amilum manihot (derajat farmasi), aquadest (teknis), asam klorida 37% (p.a.), natrium hidroksida 1 N (teknis).

#### 2. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : Mesin tablet *single punch* (TDP), alat disolusi tipe pedal (Erweka DT-700), *Hardness Teste* (Stokes Monsato), *Disintegrator Tester*, *Fibrilator* (Erweka), *motorized tapping device*, Spektrofotometer UV (Lambda EZ 150), timbangan analitik (Mettler Toledo), *corong stainless stell*, ayakan granul ukuran 12 mesh dan 14 mesh, almari pengering, *stopwatch*, termometer (Celcius), alat-alat gelas, pH meter analitik.

## B. Cara Penelitian

Jalannya penelitian dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 10. Bagan jalannya penelitian.

## 1. Pembuatan tablet lepas lambat natrium diklofenak

Tablet lepas lambat natrium diklofenak dibuat dengan cara granulasi basah. Granul dibuat dengan mencampur laktosa, amprotab, Methosel K15M, dan diklofenak natrium hingga homogen, kemudian dibasahi dengan bahan pengikat larutan mucilago amili 10% hingga terbentuk massa granul yang baik yaitu dibutuhkan 12 mg mucilago amili 10% tiap tabletnya. Komposisi dari masing-masing formula dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Formula tablet lepas lambat natrium diklofenak dengan matriks methocel K15M

Bahan	Formula (mg)				
	Kontrol	I	II	III	IV
Natrium diklofenak	50	50	50	50	50
Laktosa	145	132,5	120	107,5	95
Amprotab	145	132,5	120	107,5	95
Methosel K15M	0	25	50	75	100
Mucilago amili 10%	12	12	12	12	12
Mg stearat	1	1	1	1	1
Talk	9	9	9	9	9

Tiap tablet 362 mg

Granul yang terbentuk diayak dengan ayakan 12 mesh, lalu dikeringkan dalam almari pengering pada suhu 40° - 50° C sampai kering selama 1 hari. Granul kering diayak dengan ayakan ukuran 14 mesh, selanjutnya ditambah fase luar yaitu talk dan magnesium stearat. Granul yang didapat diuji sifat fisiknya.

## 2. Uji sifat alir granul

### a) Waktu alir

Ditimbang 100 g campuran granul, dimasukkan ke dalam corong *stainless steel* yang ujung tangkainya tertutup. *Stopwatch* disiapkan dan ditekan pada posisi *on* bersamaan dengan dibukanya penutup tangkai corong. Campuran granul dibiarkan mengalir dan dimatikan pada saat campuran granul habis. Waktu alir dicatat yaitu dari saat corong dibuka sampai campuran granul habis mengalir.



b) Pengetapan

Sejumlah campuran granul dimasukkan ke dalam gelas ukur, dicatat ( $V_1$ ). Gelas ukur dipasang pada alat *motorized tapping device* dan dihentakkan hingga volume konstan, dicatat sebagai ( $V_2$ ).

$$\text{Pengetapan} = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100\% \dots\dots\dots(4).$$

dimana;  $V_1$  = Volume mula – mula;  $V_2$  = volume setelah pengetapan

3. Pencetakan tablet

Campuran ditablet menggunakan mesin tablet single punch dengan diameter 7 mm, bobot tablet 362 mg, dan kekerasan 6-7 kg. Tablet yang dihasilkan diuji sifat fisiknya.

4. Pembuatan larutan

a) Pembuatan HCl encer.

Dari 1 ml HCl pekat (37% p.a.) ditambahkan aquadest dalam labu takar 1000 ml sampai tanda.

b) Pembuatan NaOH 1 N.

Empat gram NaOH dilarutkan dalam labu takar 100 ml sampai tanda.

c) Pembuatan medium larutan dapar pH 5,0.

Aquadest 1000 ml dites pHnya, sekitar 6-7 diturunkan pHnya dengan penambahan HCl encer setetes demi setetes sampai diperoleh pH 5,0.

d) Pembuatan medium larutan dapar pH 7,6.

Aquadest 1000 ml dites pHnya, sekitar 6-7 dinaikkan pHnya dengan penambahan NaOH 0,1N setetes demi setetes sampai diperoleh pH 7,6.

#### 5. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Ditimbang seksama kurang lebih 50,0 mg serbuk natrium diklofenak. Dimasukkan ke dalam labu takar 1 liter dan dilarutkan ke dalam larutan dapar pH 5,0 sampai tanda. Larutan diambil sampai 10,0 ml dimasukkan kedalam labu takar 50,0 ml dan ditambah larutan dapar pH 5,0 sampai tanda, dibaca serapannya pada panjang gelombang 220 nm–300 nm. Panjang gelombang yang mempunyai serapan yang maksimum dicatat sebagai panjang gelombang serapan maksimum. Medium larutan dapar pH 7,6 panjang gelombang serapan maksimumnya dilakukan seperti diatas.

#### 6. Pembuatan kurva baku

Ditimbang seksama kurang lebih 50,0 mg serbuk natrium diklofenak, dimasukkan kedalam labu takar 1 liter dan dilarutkan dalam larutan dapar pH 5,0 sampai tanda. Larutan diambil 10,0 ml dimasukkan ke dalam labu takar 25,0 ml dan ditambah larutan dapar pH 5,0 sampai tanda. Dari larutan tersebut diambil 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; dan 8,0 ml, masing–masing dimasukkan ke dalam labu takar 10,0 ml dan diencerkan dengan larutan dapar pH 5,0 sampai tanda. Dibaca serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum. Medium larutan dapar pH 7,6 pembuatan kurva bakunya dilakukan seperti diatas.

#### 7. Pemeriksaan sifat fisik tablet

##### a) Keseragaman bobot tablet

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan pada Farmakope Indonesia edisi III sebagai berikut : ditimbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh

lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan pada kolom B.

Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet; tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada kolom A dan tidak satu tablet pun yang menyimpang lebih besar dari harga yang tertera pada kolom B.

Tabel II. Ketentuan keseragaman bobot tablet.

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg sampai dengan 150 mg	10	20
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

b) Kekerasan tablet

Sebuah tablet diuji kekerasannya dengan alat *hardness tester*. Sebuah tablet diletakkan pada ujung alat dengan posisi vertical. Sekrup pada ujung alat diputar sehingga tablet tertekan. Pemutaran dihentikan sampai tablet pecah. Kekerasan tablet dibaca pada skala dengan satuan kg. Percobaan dilakukan sebanyak lima kali.

c) Kerapuhan tablet

Sejumlah 20 tablet dibebaskan dengan *aspirator*, ditimbang (M1) dalam neraca analitik, kemudian dimasukkan ke dalam *friabilator tester*, diputar selama 4 menit dengan kecepatan 25 putaran per menit. Tablet dikeluarkan dari

alat, dibebaskan dan ditimbang kembali (M2). Dihitung presentase kehilangan bobotnya.

$$\% \text{ Kerapuhan} = \frac{M1 - M2}{M1} \times 100 \% \dots \dots \dots (5).$$

Dimana; M1 = Bobot mula-mula; M2 = Bobot setelah perlakuan

d) Waktu hancur tablet

Lima tablet dimasukkan ke dalam masing-masing keranjang pada alat uji waktu hancur yang bejananya telah diisi media bersuhu 37°C. Keranjang diturunkan secara teratur 30 kali per menit. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal diatas kasa.

e) Keseragaman kandungan

Satu buah tablet natrium diklofenak ditimbang kemudian digerus dalam mortir sampai halus, ditimbang 50,0 mg serbuk dengan seksama. Serbuk kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml, dilarutkan dengan larutan dapar pH 7,6 kemudian dibaca serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum. Dilakukan replikasi 10 kali.

8. Pelepasan Obat / Uji disolusi in vitro

Disolusi sediaan tablet natrium diklofenak menggunakan alat disolusi tipe dayung dengan kecepatan putar 100 rpm. Tablet natrium diklofenak dimasukkan ke dalam labu disolusi dengan medium disolusi larutan dapar pH 5,0 sebanyak 1000,0 ml pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Uji disolusi dilakukan selama 3 jam dengan pengambilan sampel pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 dan 180 dengan volume sebanyak 5,0 ml. Setiap pengambilan sampel, volume diganti dengan larutan medium baru disolusi dengan volume dan suhu yang sama.

Sampel (cuplikan) yang diperoleh ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimum. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku untuk menentukan kadar natrium diklofenak.

### C. Analisis Hasil

Hasil pengujian berbagai parameter diatas dianalisis dengan menggunakan dua cara, yaitu :

#### a. Pendekatan teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan terhadap persyaratan-persyaratan dalam Farmakope Indonesia dan kepustakaan lain.

#### b. Pendekatan statistik

Data yang diperoleh dari uji sifat fisik granul, sifat fisik tablet, penetapan kadar dan pelepasan obat dianalisis secara statistik dengan analisis variansi satu jalan dan korelasi, jika berbeda bermakna dilanjutkan dengan uji t test dengan taraf kepercayaan 95 %.

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **A. Pembuatan Granul**

Natrium diklofenak berfungsi sebagai bahan aktif, Methocel K15M sebagai matriks dan laktosa yang berfungsi sebagai bahan pengisi berupa partikel-partikel sangat halus dan ringan. Partikel-partikel seperti ini mempunyai sifat alir yang tidak baik karena gaya elektrostatis yang terjadi antara partikel-partikel ketika bersinggungan, karena itu natrium diklofenak, Methocel K15M dan laktosa digranulasi terlebih dahulu untuk memperbaiki sifat alir dan kompresibilitasnya.

Penelitian ini menggunakan granulasi basah dengan pertimbangan bahwa natrium diklofenak tahan pada suhu tinggi, selain itu Methocel K15M akan membentuk gel ketika dibasahi dengan air sehingga akan membantu kuatnya jembatan cair yang terbentuk. Melalui pembuatan butiran granul maka sifat alir dari natrium diklofenak, Methocel K15M dan laktosa dapat diperbaiki.

#### **B. Uji Sifat Alir Granul**

Uji sifat alir granul dapat dilakukan dengan cara langsung dan tidak langsung. Uji sifat alir granul secara langsung pada penelitian ini dilakukan dengan metode corong dan cara tidak langsung dilakukan dengan uji pengetapan. Uji sifat alir granul ini dilakukan karena akan mempengaruhi keseragaman aliran granul dalam penabletan sehingga akan mempengaruhi keseragaman bobot tablet dan pada akhirnya akan mempengaruhi keseragaman kandungan zat aktifnya.

Hasil pemeriksaan sifat alir granul meliputi Waktu alir dan Pengetapan disajikan dalam tabel III.

Tabel III. Hasil uji sifat alir granul natrium diklofenak dengan penambahan matriks Methocel K15M

Parameter	Formula				
	Kontrol	I	II	III	IV
Waktu alir (detik)	6,31±0,16	5,62±0,19	5,58±0,13	6,27±0,05	7,46±0,16
Pengetapan (%)	13,0±0,00	13,2±0,84	16,0±0,71	16,6±0,89	17,8±1,84

#### KETERANGAN

- F Kontrol : Tablet natrium diklofenak tanpa penambahan Methocel K15M  
 F I : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 25 mg  
 F II : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 50 mg  
 F III : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 75 mg  
 F IV : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 100 mg

#### a. Waktu Alir

Waktu alir granul memegang peranan penting dalam pengisian granul ke dalam mesin pencetak tablet. Semakin kecil waktu alir granul maka sifat alir granul semakin baik. Menurut Guyot serbuk atau granul dengan waktu alir lebih dari 10 detik untuk 100 gram granul akan mengalami kesulitan dalam proses fabrikasi.

Hasil pengamatan waktu alir granul dapat dilihat pada tabel III, menunjukkan bahwa waktu alir kelima formula mempunyai waktu alir dengan rentang waktu 5 sampai 8 detik, hal ini menunjukkan bahwa massa granul mempunyai sifat alir yang baik.

#### b. Pengetapan

Besar kecilnya harga indeks pengetapan ditentukan oleh kemampuan granul untuk menata diri dalam ruang antar partikel dan memampat secara rapat saat terjadi getaran volumenometri. Harga indeks pengetapan yang kecil

menunjukkan bahwa granul dapat menata diri dengan baik sehingga pada pengetapan tidak memberikan volume yang besar. Bentuk granul yang sferis biasanya akan lebih mudah menata diri dan memampat secara lebih merata sehingga dapat menurunkan indeks pengetapan. Granul dengan kerapatan yang lebih besar juga dapat menurunkan indeks pengetapan.

Menurut Fassihi dan Kanfer (1986), granul mempunyai sifat alir yang baik bila indeks pengetapan  $< 20\%$ . Data tabel III yang diperoleh dari hasil pengamatan berkisar antara 14% sampai 18%, maka data tersebut menunjukkan bahwa kelima formula memenuhi sifat alir granul yang baik.

### C. Penabletan

Penabletan dilakukan dengan mesin tablet *single punch* dengan diameter 7 mm. Bobot tablet diatur sebesar 362 mg. Tekanan kompresi pada mesin tablet dikendalikan dengan cara mengontrol kekerasan tablet yaitu sekitar 6 kg.

### D. Uji Sifat Fisik Tablet

Pemeriksaan sifat fisik tablet lepas lambat natrium diklofenak meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet. Keempat uji sifat fisik tablet tersebut menurut Sheth *et al.* (1980) dapat digunakan sebagai parameter kualitas tablet. Hasil uji sifat fisik tablet lepas lambat disajikan pada tabel IV.



Tabel IV. Hasil uji sifat fisik tablet lepas lambat natrium diklofenak dengan penambahan matriks Methocel K15M

Parameter	Formula				
	Kontrol	I	II	III	IV
Keseragaman bobot :					
a. Bobot rata-rata (mg)	357±5,01	358±3,92	359±5,64	356±4,10	358±7,88
b. % penyimpangan	1,64±0,83	1,55±1,07	1,27±1,17	2,06±1,19	2,04±1,10
c. CV (%)	1,42	1,09	1,57	1,16	2,19
Kekerasan (kg)	6,8±0,36	6,8±0,53	6,5±0,43	6,7±0,28	7,1±0,67
Kerapuhan (%)	0,17±0,03	0,12±0,05	0,07±0,03	0,13±0,02	0,16±0,04
Waktu hancur (menit)	6,77±0,75	*	*	*	*

\* = waktu hancur lebih dari 2 jam

#### KETERANGAN

- F Kontrol : Tablet natrium diklofenak tanpa penambahan Methocel K15M  
 F I : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 25 mg  
 F II : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 50 mg  
 F III : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 75 mg  
 F IV : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 100 mg

#### 1. Uji keseragaman bobot

Keseragaman bobot tablet sangat erat kaitannya dengan sifat alir dari serbuk penyusunnya. Bobot tablet dalam satu *batch* pasti mengalami variasi bobot. Batas toleransi dari variasi bobot tablet tersebut tercantum dalam Farmakope Indonesia edisi IV (1995).

Farmakope Indonesia edisi IV menyatakan tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari 5% dan tidak satu tabletpun yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-ratanya. Batasan ini berlaku untuk tablet dengan bobot lebih dari 300 mg. Bobot tablet lepas lambat yang dibuat dalam penelitian ini adalah 362 mg. Hasil penelitian penyimpangan bobot tablet pada tabel IV (1,27-2,06%) dan harga CV (1,09-2,19%) kurang dari 5% menunjukkan kelima formula memenuhi persyaratan yang ditetapkan Farmakope Indonesia edisi IV.

## 2. Uji kekerasan tablet

Kekerasan tablet yang diperoleh adalah sekitar 6 kg. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh distribusi granul sehingga hasil uji kekerasan tablet tidak dapat diperoleh kekerasan yang seragam 6 kg. Kenyataannya hasil penelitian pada data tabel IV menunjukkan adanya kekerasan tablet yang bervariasi yaitu antara 6,5-7,1 kg.

## 3. Uji kerapuhan tablet

Persyaratan kerapuhan tablet yang disebutkan oleh Gonsel dan Kanig (1976) adalah kurang dari 0,8%. Dari tablet yang diperoleh untuk tiap formula telah memenuhi persyaratan tersebut.

Dapat dianalisa melalui uji kekerasan tablet, diperoleh bahwa besarnya kerapuhan tablet untuk tiap formula sebanding dengan kekerasan tablet, artinya semakin keras tablet maka kerapuhan tablet semakin kecil. Semakin keras tablet, maka ikatan antar partikel penyusun semakin kuat, sehingga mengakibatkan kerapuhannya kecil (Fudholi, 1982).

## 4. Uji waktu hancur tablet

Hancurnya sebuah tablet adalah karena masuknya air ke dalam tablet tersebut. Makin mudah air masuk ke dalam tablet maka akan semakin cepat tablet hancur. Air masuk ke dalam tablet akan melemahkan ikatan antar partikel dan akhirnya tablet akan hancur. Hasil uji rata-rata waktu hancur tablet formula kontrol adalah 6,77 menit, memenuhi persyaratan kurang dari 15 menit, sedangkan formula lain yang mengandung Methocel K15M waktu hancurnya lebih dari 2 jam. Formula yang mengandung Methocel K15M

merupakan sediaan tablet lepas lambat yang tidak memerlukan waktu hancur yang cepat, karena Methocel K15M mempunyai kemampuan mengembang ketika berinteraksi dengan air membentuk gel sehingga air yang masuk ke dalam tablet tidak dapat langsung menghancurkan tablet, akibatnya natrium diklofenak dilepaskan secara perlahan-lahan. Farmakope Indonesia edisi IV juga tidak menyebutkan persyaratan waktu hancur untuk tablet lepas lambat.

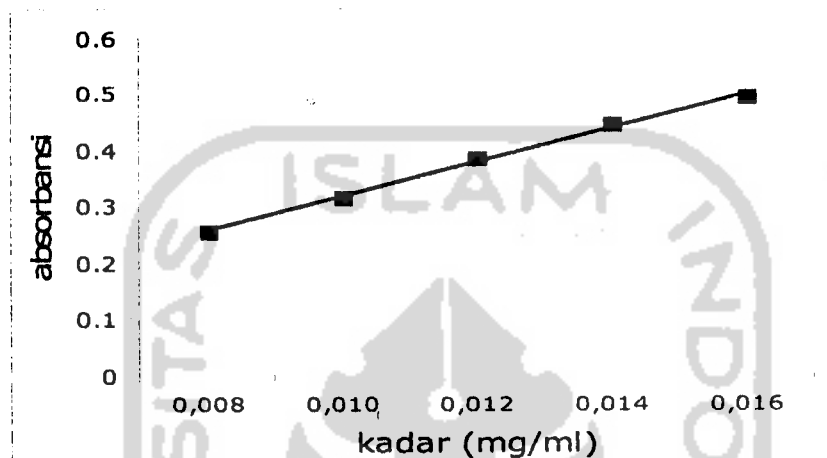
#### **E. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Natrium Diklofenak**

Sebelum melakukan penentuan laju disolusi tablet lepas lambat natrium diklofenak, dilakukan *scanning* panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam medium disolusi larutan dapar pH 5,0 dan pH 7,6. Panjang gelombang serapan maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan serapan yang maksimal. Hasil spektra UV larutan natrium diklofenak dalam larutan dapar pH 5,0 memberikan puncak serapan pada panjang gelombang 271 nm dan hasil spektra UV larutan natrium diklofenak dalam larutan dapar pH 7,6 memberikan puncak serapan pada panjang gelombang 274 nm. Dengan panjang gelombang serapan maksimum akan diperoleh kepekaan analisis yang maksimal dan perubahan panjang gelombang yang minimum.

#### **F. Kurva Baku Natrium Diklofenak**

Kurva baku diperlukan untuk menentukan kadar suatu senyawa dari larutan yang tidak diketahui kadarnya. Kurva baku natrium diklofenak ini dibuat dengan menggunakan larutan dapar pH 5,0 dan pH 7,6. Variasi kadar yang

digunakan sebesar 0,008; 0,010; 0,012; 0,014; dan 0,016 mg/ml, kemudian diukur absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum 271 nm untuk larutan dapar pH 5,0 didapatkan hasil yang dapat dilihat pada gambar 11.

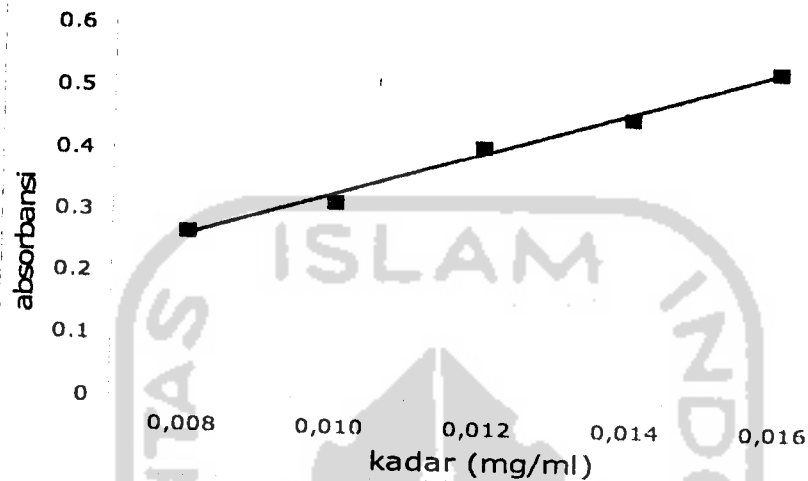


Gambar 11. Grafik kurva baku natrium diklofenak pada larutan dapar pH 5,0

Persamaan kurva baku dapat menggambarkan hubungan antara kadar dan absorbansi sehingga dapat digunakan untuk menentukan kadar dari larutan natrium diklofenak yang belum diketahui kadarnya. Analisis regresi linier pada larutan dapar pH 5,0 diperoleh persamaan kurva baku natrium diklofenak  $Y = 29,850X + 0,018$  dengan harga koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,998, yang lebih besar dari  $r$  tabel ( $n = 5$ ;  $\alpha = 0,05$ ) = 0,878. Harga  $r$  hitung lebih besar dari  $r$  tabel menunjukkan adanya korelasi linier antara konsentrasi dan nilai absorbansi larutan natrium diklofenak. Persamaan kurva baku dari larutan dapar pH 5,0 digunakan untuk mengetahui kadar obat terdisolusi.



Larutan dapar pH 7,6 diukur absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum 274 nm didapatkan hasil yang dapat dilihat pada gambar 12.



Gambar 12. Grafik kurva baku natrium diklofenak pada larutan dapar pH 7,6

Regresi linier larutan dapar pH 7,6 diperoleh persamaan kurva baku natrium diklofenak  $Y = 34,400X - 0,015$  dengan harga koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,996 yang juga lebih besar dari  $r$  tabel ( $n = 5$ ;  $\alpha = 0,05$ ) = 0,878. Harga  $r$  hitung lebih besar dari  $r$  tabel menunjukkan adanya korelasi linier antara konsentrasi dan nilai absorbansi larutan natrium diklofenak. Persamaan kurva baku larutan dapar pH 7,6 digunakan untuk mengetahui kadar obat pada uji keseragaman kandungan.

#### G. Keseragaman Kandungan Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

Keseragaman kandungan bahan aktif dalam tablet akan sangat mempengaruhi keseragaman dosis yang diperoleh pada tiap pemakaian. Keseragaman dosis merupakan faktor penting pada efektifitas terapi.

Tabel V. Data hasil keseragaman kandungan tablet lepas lambat natrium diklofenak dengan penambahan matriks Methocel K15M

Keseragaman Kandungan	Formula				
	Kontrol	I	II	III	IV
Kadar Natrium Diklofenak (mg)	52,1±4,32	49,7±4,31	46,9±4,76	51,3±3,55	52,2±3,51
Kadar Natrium Diklofenak (%)	104,18±8,64	99,31±8,47	103,73±9,51	102,56±7,09	104,45±7,02

**KETERANGAN**

- F Kontrol : Tablet natrium diklofenak tanpa penambahan Methocel K15M  
 F I : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 25 mg  
 F II : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 50 mg  
 F III : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 75 mg  
 F IV : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 100 mg

Pemeriksaan keseragaman kandungan ini tidak harus dilakukan untuk tablet dengan dosis besar. Tablet dengan dosis rendah mutlak harus dilakukan pengujian keseragaman kandungan, karena bahan aktifnya relatif lebih kecil jumlahnya dibanding bobot tablet total. Apabila bahan aktif tidak tercampur homogen akan terjadi penyimpangan jumlah kandungan bahan aktif yang cukup berarti. Keadaan ini akan sangat mempengaruhi dosis yang dikonsumsi.

Data hasil uji keseragaman kandungan yang disajikan pada tabel V telah memenuhi persyaratan yang tercantum pada Farmakope Indonesia edisi IV yaitu antara 85,0% sampai 115,0% atau antara 42,5 mg sampai 57,5 mg.

**H. Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak**

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat dengan matriks Methocel K15M. Medium yang digunakan adalah larutan dapar pH 5,0 yang menggambarkan keadaan lambung yang berkisar antara pH 2-5. Hasil penelitian pelarutan natrium diklofenak dalam pH lambung antara 2,0-4,5 memperlihatkan bahwa obat sulit dideteksi dengan spektrofotometer UV, karena kadar obat yang terlarut kecil,

sehingga kadar natrium diklofenak terdisolusi juga akan sulit terdeteksi. Natrium diklofenak adalah garam, yang dengan penambahan asam akan terionisasi kembali dalam bentuk asam karboksilat yaitu berupa diklofenak bersifat asam lemah yang menyebabkan diklofenak tidak larut pada larutan asam. Uji disolusi penelitian ini dilakukan selama 3 jam sesuai dengan waktu transit obat padat dalam lambung. Suhu medium dijaga tetap konstan 37°C. Suhu ini menggambarkan suhu normal tubuh manusia. Kecepatan putar dayung alat uji disolusi sebesar 100 rpm dalam bejana tidak menimbulkan turbulen.

#### 1. Kecepatan pelepasan obat/uji disolusi

Kecepatan pelepasan obat merupakan nilai yang menunjukkan jumlah obat yang terlepas tiap satuan waktu. Nilai tersebut dapat menyatakan keberhasilan kinetika pelepasan tablet lepas lambat secara *in vitro*. Kadar natrium diklofenak terdisolusi (mg) sampai menit ke 180 dapat dilihat pada tabel VI.

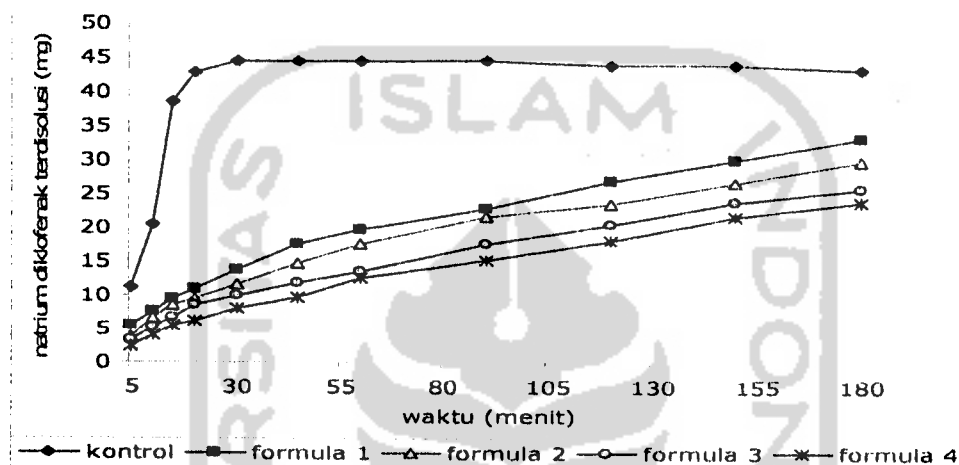
Tabel VI. Kadar natrium diklofenak terdisolusi (mg) sampai menit ke 180.

Waktu (menit)	Formula (mg)									
	Kontrol		I		II		III		IV	
	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
5	11,18	1,29	5,55	1,80	3,92	0,64	3,33	1,00	2,47	0,97
10	20,57	2,30	7,52	0,77	6,61	1,49	5,24	1,30	3,99	0,90
15	38,58	4,34	9,47	0,94	8,58	1,89	6,59	1,36	5,41	0,13
20	42,92	1,99	11,07	0,23	9,63	2,04	8,57	0,58	6,30	0,40
30	44,58	0,96	13,73	1,34	11,62	1,95	9,92	0,79	8,12	0,35
45	44,56	3,89	17,52	1,94	14,86	0,21	11,83	0,64	9,83	0,35
60	44,49	1,18	19,76	0,27	17,70	2,25	13,49	0,33	12,56	2,13
90	44,41	1,64	22,87	2,22	21,64	1,09	17,54	0,87	15,22	0,59
120	43,86	2,54	26,89	2,10	23,64	0,78	20,38	0,56	18,20	1,15
150	43,84	2,90	30,02	2,45	26,67	1,97	23,89	0,40	21,64	1,69
180	43,20	2,44	33,20	2,33	29,67	0,29	25,74	0,98	23,83	1,21

## KETERANGAN

- F Kontrol : Tablet natrium diklofenak tanpa penambahan Methocel K15M  
 F I : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 25 mg  
 F II : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 50 mg  
 F III : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 75 mg  
 F IV : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 100 mg

Dari data tabel VI dapat dibuat grafik hubungan jumlah natrium diklofenak terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu (menit) yang dapat dilihat pada gambar 13.



Gambar 13. Grafik hubungan jumlah natrium diklofenak terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu (menit) dalam larutan dapar pH 5,0

Gambar 13 menunjukkan bahwa natrium diklofenak yang dilepaskan dari matriks Methocel K15M semakin lama jumlah natrium diklofenak terdisolusi semakin besar. Dari grafik gambar 13 didapatkan persamaan regresi linier antara kadar natrium diklofenak dengan waktu :

$$\text{Formula Kontrol} : Y = 0,317X + 5,693 \quad r = 0,745$$

$$\text{Formula I} : Y = 0,152X + 7,969 \quad r = 0,978$$

$$\text{Formula II} : Y = 0,138X + 6,740 \quad r = 0,975$$

$$\text{Formula III} : Y = 0,124X + 5,166 \quad r = 0,986$$

$$\text{Formula IV} : Y = 0,119X + 3,775 \quad r = 0,989$$



Harga  $r$  hitung pada formula kontrol, I, II, III, IV lebih besar dari  $r$  tabel ( $n = 16; \alpha = 0,05$ ) = 0,686 menunjukkan adanya korelasi yang linier antara jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi dengan waktu. Hubungan antara banyaknya obat yang lepas dari sediaan versus waktu adalah linier apabila pelepasan obat itu dikontrol oleh erosi melewati matriks (Lipidus dan Lordi 1969).

Proses pelepasan natrium diklofenak dari matriks Methocel K15M yang linier dengan waktu berarti mengikuti kinetika orde nol. Pelepasan orde nol tersebut merupakan tujuan dari pembuatan sediaan lepas lambat. Jumlah natrium diklofenak yang dilepaskan dari tablet tiap menit yang mengikuti pelepasan orde nol adalah konstan, sehingga jumlah natrium diklofenak yang diserap lambung tiap menit juga tetap dan obat berada di dalam darah dapat mengganti jumlah obat yang dieliminasi.

Kecepatan pelepasan obat tablet kontrol dihitung sampai pada menit ke 30 diperoleh persamaan regresi linier  $Y = 1,418X + 0,970$  dengan harga koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,904, karena tablet kontrol natrium diklofenak mampu melepaskan hampir seluruh obatnya yaitu sebesar 45,58 mg (91,16%). Kadar natrium diklofenak terdisolusi (%) sampai menit ke 180 dapat dilihat pada tabel VII.

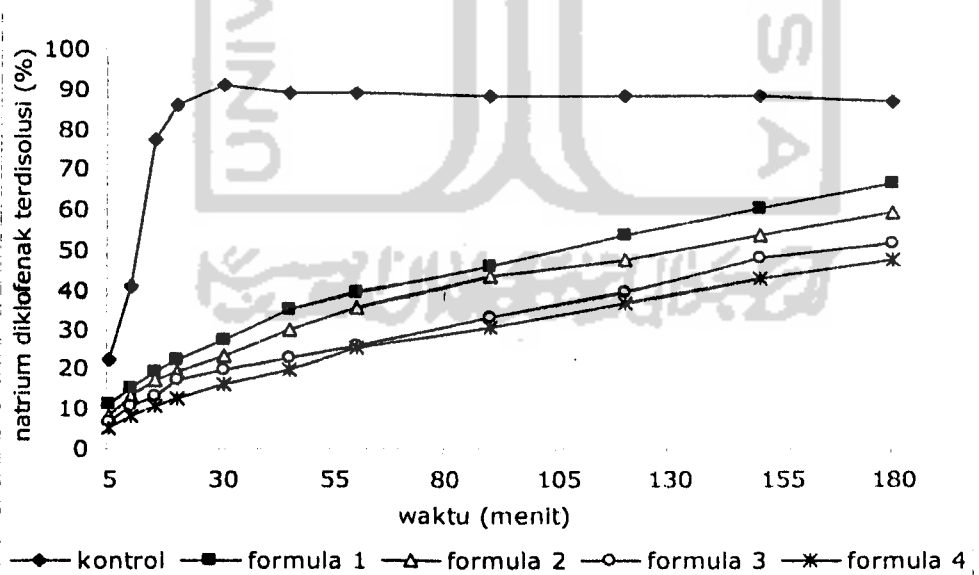
Tabel VII. Kadar natrium diklofenak terdisolusi (%) sampai menit ke 180

Waktu (menit)	Formulasi (%)									
	Kontrol		I		II		III		IV	
	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD	X	SD
5	22,36	2,57	11,09	3,61	7,84	1,27	6,65	2,00	4,94	1,93
10	41,14	4,61	14,98	1,59	13,22	2,98	10,47	2,60	7,99	1,79
15	77,20	8,65	18,94	1,87	17,15	3,79	13,18	2,72	10,82	0,25
20	85,83	3,89	22,13	0,46	19,25	4,07	17,14	1,15	12,59	0,80
30	91,16	1,63	27,45	2,68	23,24	3,90	19,83	1,60	16,24	0,69
45	89,13	3,03	35,04	3,88	29,72	4,26	22,92	2,73	19,68	0,71
60	88,97	2,82	39,52	0,54	35,41	4,50	25,90	2,72	25,13	4,26
90	88,13	1,60	45,75	4,44	43,28	2,17	32,82	4,64	30,44	1,19
120	87,72	1,58	53,78	4,20	47,28	1,56	39,17	3,27	36,40	2,30
150	87,68	1,44	60,04	4,89	53,34	3,94	47,78	0,80	43,17	3,50
180	86,39	0,62	66,37	4,71	59,34	5,81	51,49	1,96	47,67	2,42

## KETERANGAN

- F Kontrol : Tablet natrium diklofenak tanpa penambahan Methocel K15M  
 F I : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 25 mg  
 F II : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 50 mg  
 F III : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 75 mg  
 F IV : Tablet natrium diklofenak dengan penambahan Methocel K15M 100 mg

Dari data tabel VII dapat dibuat grafik hubungan jumlah natrium diklofenak terdisolusi (mg) sebagai fungsi waktu (menit) yang dapat dilihat pada gambar 14.



Gambar 14. Grafik hubungan jumlah natrium diklofenak terdisolusi (%) sebagai fungsi waktu (menit) dalam larutan dapar pH 5,0

Selama 3 jam tersebut natrium diklofenak yang terdisolusi berturut-turut dari formula kontrol sampai formula IV adalah sebesar 86,39%; 66,368%; 59,335%, 51,486%; dan 47,667%.

Jumlah Methocel K15M yang semakin besar memberikan kecepatan disolusi natrium diklofenak yang semakin kecil. Terlihat pada slope grafik disolusi natrium diklofenak sebagai fungsi waktu (menit). Slope formula kontrol > I > II > III > IV. Harga slope tersebut adalah menggambarkan kecepatan disolusi natrium diklofenak dari tablet. Hubungan kecepatan disolusi natrium diklofenak dengan jumlah matriks Methocel K15M dapat dilihat pada tabel VIII.

Tabel VIII. Kecepatan pelepasan natrium diklofenak dari tablet lepas lambat dengan matriks Methocel K15M dalam medium larutan dapar pH 5,0

Formula	Penambahan Methocel K15M (mg)	Kecepatan pelepasan (mg/menit)
Kontrol	0	1,418
I	25	0,152
II	50	0,138
III	75	0,124
IV	100	0,119

Dari tabel VIII diperoleh persamaan garis linier yaitu  $Y = - 0,011X + 0,915$  dengan harga koefisien korelasi ( $r$ ) = -0,722. Slope persamaan yang negatif tersebut menggambarkan adanya penurunan kecepatan disolusi natrium diklofenak sebesar 0,011 mg/menit untuk setiap penambahan 1 mg Methocel K15M ke dalam matriks. Kecepatan pelepasan natrium diklofenak dikendalikan oleh jumlah Methocel K15M tiap formula.

Kecepatan pelepasan natrium diklofenak pada tabel VIII merupakan nilai slope dari kurva masing-masing formula sebagai hubungan jumlah natrium diklofenak terdisolusi terhadap waktu. Data tersebut dilakukan uji korelasi

Kruskal-Wallis dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil uji korelasi didapatkan harga  $-0,917$ . Tanda negatif menunjukkan arah yang berlawanan, artinya semakin banyak jumlah methocel K15M yang ditambahkan akan menurunkan kecepatan natrium diklofenak. Uji Kruskal-Wallis digunakan untuk uji anava pada data yang tidak berdistribusi normal atau uji anava secara non parametrik. Hasil perhitungan diketahui harga signifikan yang didapat adalah  $0,002$ , kurang dari  $0,05$  maka perbedaannya bermakna.

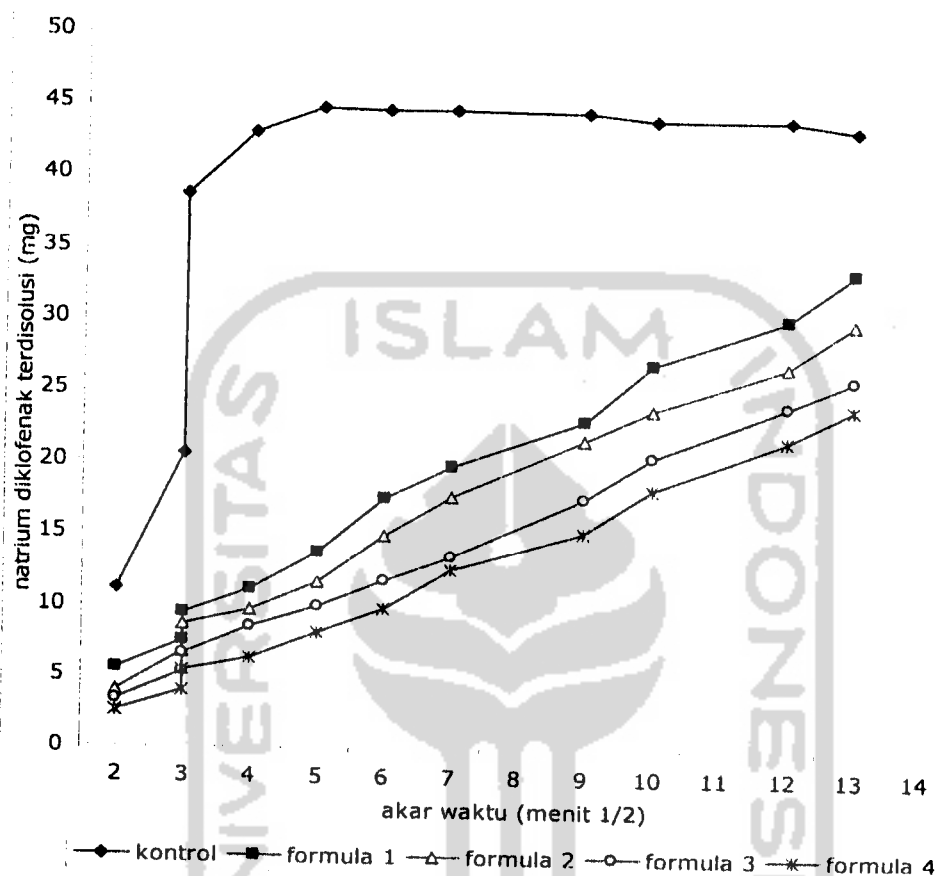
Tabel IX. Uji t test kecepatan pelepasan natrium diklofenak dari matriks Methocel K15M dalam larutan dapar pH 5,0

Perlakuan antar formula	F test		t test	
	Signifikansi	Kesimpulan	Signifikansi	Kesimpulan
Kontrol – F I	0,529	Tidak signifikan	0,002	Signifikan
Kontrol – F II	0,741	Tidak signifikan	0,001	Signifikan
Kontrol – F III	0,103	Tidak signifikan	0,001	Signifikan
Kontrol – F IV	0,138	Tidak signifikan	0,001	Signifikan

Hasil uji t test kecepatan pelepasan natrium diklofenak dari matriks Methocel K15M dilakukan dengan taraf kepercayaan 95% terlihat pada tabel IX. Jika harga signifikan kurang dari  $0,05$  maka perbedaannya bermakna dan jika lebih dari  $0,05$  maka tidak bermakna. Dari hasil perhitungan diketahui bahwa perbedaan kecepatan pelepasan natrium diklofenak antara Kontrol–FI, Kontrol–FII, Kontrol–FIII, dan Kontrol–FIV berbeda bermakna.

Lipidus dan Lordi (1969) mengemukakan bahwa hubungan antara banyaknya obat lepas dari waktu adalah linier apabila pelepasan obat itu dikontrol oleh erosi matriks dan hubungan antara banyaknya obat lepas dari matriks dan akar waktu adalah linier apabila pelepasan obat itu dikontrol oleh difusi melewati

matriks. Hubungan jumlah natrium diklofenak terdisolusi (mg) sebagai fungsi akar waktu ( $\text{menit}^{1/2}$ ) dapat dilihat pada gambar 15.



Gambar 15. Grafik hubungan jumlah natrium diklofenak terdisolusi (mg) sebagai fungsi akar waktu ( $\text{menit}^{1/2}$ ) dalam medium larutan dapar pH 5,0

Dari grafik gambar 13 didapatkan persamaan regresi linier antara kadar natrium diklofenak dengan akar waktu :

Formula Kontrol :  $Y = 1,869X + 24,918$   $r = 0,621$

Formula I :  $Y = 2,665X - 2,186$   $r = 0,967$

Formula II :  $Y = 2,250X - 0,457$   $r = 0,999$

Formula III :  $Y = 1,998X - 1,099$   $r = 0,998$

Formula IV :  $Y = 1,901X - 2,186$   $r = 0,998$

Harga  $r$  hitung pada formula I, II, III, IV lebih besar dari  $r$  tabel ( $n = 16$ ;  $\alpha = 0,05$ ) = 0,686 menunjukkan adanya korelasi yang linier antara jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi dengan akar waktu, tidak untuk formula kontrol yang didapatkan harga  $r$  hitung lebih kecil dari  $r$  tabel = 0,686, menunjukkan tidak adanya korelasi yang linier. Pelepasan obat formula kontrol melalui mekanisme erosi, sedangkan pelepasan obat formula I, II, III, IV melalui mekanisme erosi dan difusi. Kedua mekanisme tersebut saling mendukung, terlihat dari harga koefisien korelasi persamaan garis dari disolusi natrium diklofenak sebagai fungsi waktu dan akar waktu yang tidak jauh beda.

Methocel K15M yang digunakan memiliki viskositas 15000 cp, artinya Methocel K15M akan memiliki viskositas 15000 cp dengan konsentrasi 2% dalam air pada suhu 20°C (Suwaldi, 1996). Dengan viskositas sedang, proses difusi berlangsung disertai proses erosi akibat gerakan mekanik pengadukan. Ditinjau dari kelarutan obat, mekanisme pelepasan obat secara erosi berlaku bagi obat dengan kelarutan rendah, sedangkan mekanisme pelepasan obat secara difusi melalui lapisan hidrogel berlaku bagi obat dengan kelarutan tinggi.

Persamaan Stokes-Einstein mengemukakan hubungan antara viskositas dengan koefisien difusi sebagai berikut :

$$D = \frac{R.T}{6\pi.\eta.r.N} \dots\dots\dots(7).$$

Dimana;  $R$  = konstanta gas;  $T$  = suhu mutlak;  $\eta$  = viskositas;  $r$  = jari-jari partikel;  $N$  = bilangan Avogadro

Dari persamaan (7) diatas tampak bahwa hubungan antara viskositas dan koefisien difusi adalah berbanding terbalik. Kecepatan pelepasan natrium

diklofenak yang dikendalikan oleh jumlah Methocel K15M tiap formula dipengaruhi oleh lapisan gel yang terbentuk. Semakin banyak jumlah Methocel K15M yang digunakan maka lapisan gel yang terbentuk makin besar viskositasnya, akibatnya harga koefisien difusi semakin kecil. Harga koefisien difusi ini berbanding lurus dengan kecepatan pelepasan obat, artinya menurunnya koefisien difusi diikuti menurunnya kecepatan pelepasan obat. Hal ini ditunjukkan oleh slope yang semakin kecil, selain itu penggunaan laktosa juga berpengaruh pada pelepasan obat. Laktosa mempunyai sifat mudah larut dalam air. Laktosa akan mempercepat waktu pelepasan air ke dalam matriks Methocel K15M sehingga hidrogel lebih cepat terbentuk yang kemudian akan mempercepat proses difusi obat. Semakin banyak Methocel K15M yang digunakan jumlah laktosa semakin berkurang, akibatnya penetrasi air berjalan lebih lambat dan proses difusi melalui hidrogel dihambat.

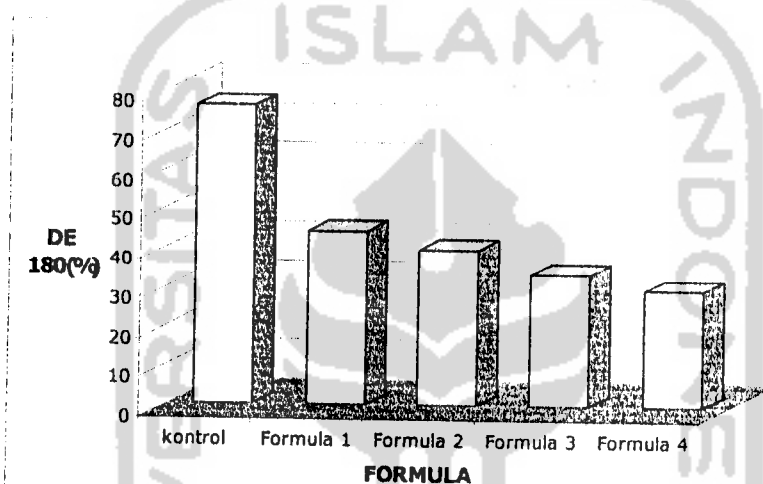
## 2. $DE_{180(\%)}$

*Dissolution Efficiency* merupakan parameter yang menggambarkan kemampuan pelepasan obat dari suatu sediaan pada rentang waktu tertentu. Harga ini merupakan perbandingan luas dibawah kurva jumlah obat yang terdisolusi sebagai fungsi waktu terhadap 100% jumlah obat terdisolusi secara teoritis. Harga  $DE_{180(\%)}$  menunjukkan kemampuan pelepasan obat selama 180 menit secara kumulatif. Melalui  $DE_{180(\%)}$  dapat dibandingkan perbedaan pelepasan obat dari keempat formula pada penelitian ini. Harga  $DE_{180(\%)}$  dapat dilihat pada tabel X.

Tabel X. Harga  $DE_{180(\%)}$  tablet lepas lambat natrium diklofenak dalam medium larutan dapar pH 5,0

Formula	$DE_{180(\%)}$
Kontrol	$75,74 \pm 9,90$
I	$44,03 \pm 2,62$
II	$39,31 \pm 1,4$
III	$33,14 \pm 0,48$
IV	$29,42 \pm 1,64$

Dari tabel X dapat dibuat histogram  $DE_{180(\%)}$  tablet lepas lambat natrium diklofenak yang disajikan pada gambar 17.



Gambar 17. Histogram  $DE_{180(\%)}$  tablet lepas lambat natrium diklofenak dalam medium larutan dapar pH 5,0

Histogram  $DE_{180(\%)}$  untuk pada masing-masing formula menunjukkan *Dissolution Efficiency* yang proporsional dengan kenaikan jumlah Methocel K15M. Histogram  $DE_{180(\%)}$  dapat untuk membandingkan secara langsung kemampuan pelepasan obat pada tiap formula.

Data  $DE_{180(\%)}$  dilakukan uji korelasi Kruskal-Wallis dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil uji korelasi didapatkan harga  $-0,855$ . Tanda negatif menunjukkan arah yang berlawanan, artinya semakin banyak jumlah methocel K15M yang ditambahkan akan menurunkan harga  $DE_{180(\%)}$ . Uji Kruskal-Wallis



digunakan untuk uji anava pada data yang tidak berdistribusi normal atau uji anava secara non parametrik. Hasil perhitungan diketahui harga signifikan yang didapat adalah 0,007, kurang dari 0,05 maka perbedaannya bermakna.

Tabel XI. Uji t test  $DE_{180(\%)}$

Perlakuan antar formula	F test		t test	
	Signifikansi	Kesimpulan	Signifikansi	Kesimpulan
Kontrol – F I	0,010	Signifikan	0,002	Signifikan
Kontrol – F II	0,005	Signifikan	0,001	Signifikan
Kontrol – F III	0,003	Signifikan	0,000	Signifikan
Kontrol – F IV	0,006	Signifikan	0,000	Signifikan

Hasil uji t test  $DE_{180(\%)}$  dengan taraf kepercayaan 95% terlihat pada tabel IX. Jika harga signifikan kurang dari 0,05 maka perbedaannya bermakna dan jika lebih dari 0,05 maka tidak bermakna. Dari hasil perhitungan diketahui bahwa  $DE_{180(\%)}$  antara Kontrol–FI, Kontrol–FII, Kontrol–FIII, dan Kontrol–FIV berbeda bermakna.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

1. Penggunaan matriks Methocel K15M dapat menurunkan kecepatan pelepasan natrium diklofenak.
2. Kenaikan jumlah Methocel K15M dapat memperkecil harga  $DE_{180}(\%)$  (*Dissolution Efficiency*) dari tablet natrium diklofenak.
3. Uji disolusi tablet lepas lambat natrium diklofenak memperlihatkan harga kecepatan pelepasan dari formula Kontrol, F1, FII, FIII, FIV masing-masing adalah 1,416; 0,152; 0,138; 0,124; 0,119 mg/menit, dimana terjadi penurunan kecepatan pelepasan sebesar 0,011 mg/menit tiap penambahan 1 mg Methocel K15M ke dalam tablet.
4. Pelepasan natrium diklofenak dari matriks Methocel K15M mengikuti kinetika orde nol dengan mekanisme kombinasi difusi dan erosi.

#### B. Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pembuatan tablet lepas lambat natrium diklofenak dengan penambahan matriks yang berbeda.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai evaluasi perbandingan *in vitro* dan *in vivo* dari profil pelepasan zat aktif dari tablet lepas lambat natrium diklofenak dengan matriks Methocel K15M.

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 7.
- Anonim, 1983, *Handbook of Pharmaceutical Exipients*, Published by; American Pharmaceutical Association 2115 Constitution Avenue, NW Washington, DC 20037, USA, and The Pharmaceutical Society of Great Britain 1 Lambeth High Street, London, England, 138-140.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 1000, 1209-1211.
- Anonim, 1996, *The Merck Index*, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, 12<sup>th</sup> Ed., Merck Research Laboratories, USA, 3132.
- Ansel, H.C., Popovich, N.G., Allen, L.V., 1995, *Pharmaceutical Dosage Form and Delivery System*, Edisi IV, Williams and Wilkins, Philadelphia, 213-219.
- Conrad and Robinson, J.R., 1987, Sustained Release Through Coating, in Lachman L., Lieberman, H.A., (Ed), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 3, Marcel Dekker, New York, 166-157.
- Fudholi, A., 1982, Kontrol Kecepatan Pelarutan " in Vitro " Permasalahan dan Alat, *Medika*, 8, 572-574.
- Fri Hasnati, Ristina dan T.N. Saifullah, 2002, Pelepasan Teofilina dari Tablet Lepas Lambat dengan Penambahan Methocel K15M Sebagai Matriks Intragranular, *Majalah Pharmacon*, vol. 3, no. 2, Desember 2002, Yogyakarta, 58-67.
- Gunsel, W.C., dan Kanig, J.L., 1976, Tablet in Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., (Eds), *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2<sup>nd</sup> Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 321, 327-329
- Harland, R.S., Ganzaniga, A., Sangalli, M.E., Colombo, P., dan Peppas, N.A., 1988, Drug/Polimer Matrix Swelling and Dissolution, *Pharm. Res.*, 5: 488-486.
- Hoan, Tan Tjay., dan Kirana Rahardja., 2002, *Obat-Obat Penting ; Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*, Edisi V, Penerbit PT. Elex Media Komputindo, Gramedia, Jakarta, 3313.

- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.I., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi III, Universitas Indonesia Press, Jakarta, 292-939,777-778.
- Lipidus, H. dan Lordi, N.G., 1968, Drug Release from Compressed-Hydrophylic Matrices, *J. Pharm Sci.*, 57,1292-1301.
- Martin, A., Swarbrick, J.A., Cammarata, A., 1983, *Physical Pharmacy*, 3<sup>rd</sup> Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 399-413.
- Mutschler, E., 1991, *Dimanika Obat*, Edisi V, diterjemahkan oleh Mathilda, B. Widiyanto dan Anna Setiadi Ranti, ITB, Bandung, 206-208.
- Parott, E. L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, 3<sup>rd</sup> Ed., Burgess Publishing Co., Mineapolis. 18, 82,158, 171, 389, 390.
- Robinson, J.R., 1978, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery System*, Marcel Dekker, New York, 146-153.
- Rudnic, E. M, Schwartz, J. B, 1995, Oral Solid, Dosage Form, *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>th</sup> Ed., Mack Puglising, Easton, Pennsylvania, 1626.
- Shargel, L dan Yu, A.B.C., 1985, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Edisi II, diterjemahkan oleh Fasich dan Siti Syamsiah, Universitas Airlangga, Surabaya, 449, 454-455.
- Suwaldi, M., 1996, Pelepasan Teofilin Secara Terkontrol dari Matriks HPMC Viskositas Tinggi, *Majalah Farmasi Indonesia*, Vol 7 No 3, 152-161.
- Wadke, H. A., Jacobson, H., 1980, Preformulation Testing in Lieberman, H. A., Lachman, L.,(Eds), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, Marcel Dekker Inc, New York, 45.
- Wagner, D. E., Taylor, P. W., 1971, Dissolution Rate, *J. Pharm. Sci*, 54, 169-174.

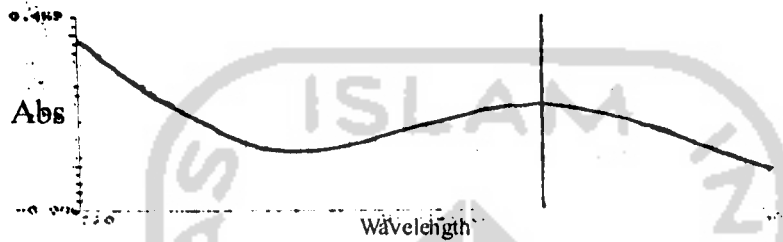
# *LAMPIRAN*



## LAMPIRAN 1

## Hasil Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Natrium Diklofenak

TEST SETUP  
 Survey Scan 12:11:00 25 Feb 06  
 Test Name  
 Measurement Mode Absorbance  
 Start Wavelength 220nm  
 Stop Wavelength 300nm  
 Scan Speed Fast  
 ID# (0=OFF) 1



X= 271 Y= 0.230

TEST SETUP  
 Survey Scan 12:12:00 25 Feb 06  
 Test Name  
 Measurement Mode Absorbance  
 Start Wavelength 220nm  
 Stop Wavelength 300nm  
 Scan Speed Fast  
 ID# (0=OFF) 1

Wavelength	Abs
220	0.375
223	0.320
226	0.287
229	0.251
232	0.211
235	0.182
238	0.155
241	0.140
244	0.132
247	0.134
250	0.143
253	0.159
256	0.177
259	0.189
262	0.206
265	0.219
268	0.227
271	0.230
274	0.227
277	0.218
280	0.204
283	0.186
286	0.166
289	0.144
292	0.122
295	0.104
298	0.085

## LAMPIRAN 3

## Kurva Baku Natrium Diklofenak Pada Medium Larutan Dapar pH 7,6

Std Curve - Standards 11:14pm 12Feb04  
 Test Name RAN1  
 Date Standards Measured 12Feb04  
 Wavelength 271nm  
 Ref. Wavelength Correction 0ff  
 Curve Fit Linear

Absorbansi

Wavelength

Curve Fit = Linear  
 Slope 34.400  
 Intercept -0.015  
 Std Dev 0.011  
 Corr Coeff 0.996

Std Curve - Standards 11:14pm 12Feb04  
 Test Name RAN1  
 Date Standards Measured 12Feb04  
 Wavelength 271nm  
 Ref. Wavelength Correction 0ff  
 Curve Fit Linear

Std#	mg/mL	A(271nm)
1	0.008	0.266
2	0.010	0.315
3	0.012	0.408
4	0.014	0.467
5	0.016	0.534

Curve Fit = Linear  
 Slope 34.400  
 Intercept -0.015  
 Std Dev 0.011  
 Corr Coeff 0.996

#### LAMPIRAN 4

Data Hasil Uji Waktu Alir Massa Granul dari Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	6,42	5,38	5,38	6,27	7,51
2	6,45	5,65	5,57	6,34	7,48
3	6,04	5,88	5,54	6,29	7,26
4	6,29	5,53	5,64	6,21	7,69
5	6,35	5,68	5,75	6,22	7,36
Rata-rata	6,31	5,62	5,58	6,27	7,46
SD	0,16	0,19	0,14	0,05	0,16

Data Hasil Uji Indeks Penetapan Massa Granul dari Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	13	13	17	17	17
2	13	14	16	16	17
3	13	14	16	16	18
4	13	12	16	18	18
5	13	13	15	16	19
Rata-rata	13,0	13,2	16,0	16,6	17,8
SD	0,00	0,84	0,71	0,89	1,84



Lampiran 5 (lanjutan).

FORMULA I

No	Bobot mg		Absorbansi	Kadar Natrium diklofenak pertablet	
	Tablet	sampel		Mg	%
1	353	50,1	0,229	49,977	99,95
2	359	50,1	0,247	54,576	109,15
3	358	50,0	0,248	54,741	109,48
4	348	50,8	0,210	44,806	89,61
5	348	50,7	0,207	44,296	88,59
6	352	50,5	0,227	49,035	98,07
7	348	50,5	0,209	44,872	89,74
8	350	50,3	0,221	47,737	95,47
9	354	50,3	0,237	51,556	103,11
10	361	50,4	0,249	54,970	109,94
Rata-rata				49,7	99,31
SD				4,31	8,47

FORMULA II

No	Bobot mg		Absorbansi	Kadar Natrium diklofenak pertablet	
	Tablet	sampel		Mg	%
1	360	50,4	0,246	54,194	108,39
2	354	50,4	0,236	51,249	102,50
3	348	50,6	0,217	46,383	92,77
4	359	50,3	0,247	54,359	108,72
5	348	50,2	0,214	46,148	92,30
6	361	50,0	0,254	56,459	112,92
7	364	50,0	0,255	57,139	114,28
8	348	50,7	0,211	45,094	90,19
9	353	50,1	0,230	50,182	100,36
10	364	50,1	0,257	57,448	114,89
Rata-rata				46,9	103,732
SD				4,76	9,95

Lampiran 5 (lanjutan).

Kadar didapat dari hasil perhitungan Y (absorbansi) dengan menggunakan persamaan regresi linier kurva baku pada medium pH 7,6 yaitu :

$$Y = 34,400x - 0,015$$

Contoh : Perhitungan sampel 1 dari formula kontrol,

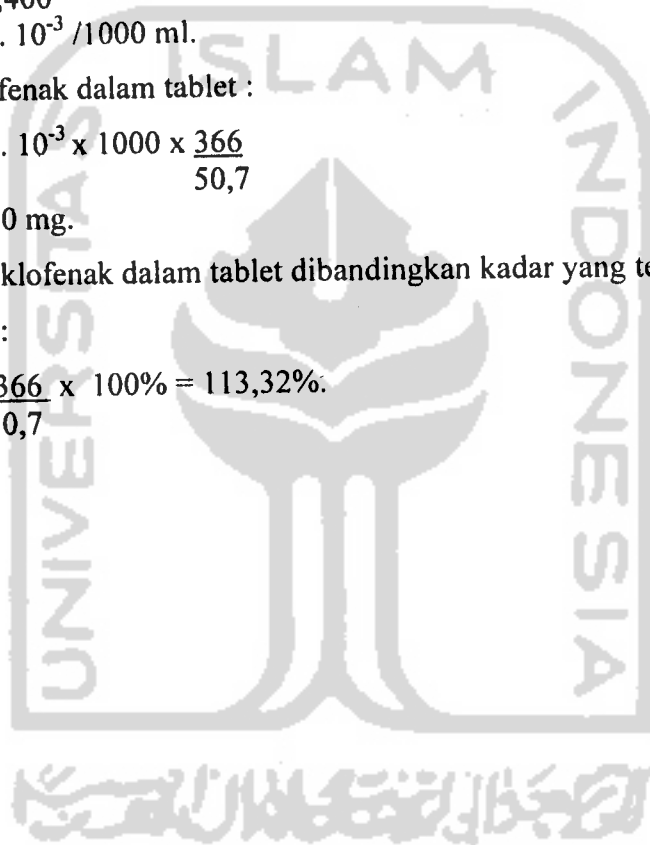
$$\begin{aligned} \text{Kadar} &= \frac{0,255 + 0,015}{34,400} \\ &= 7,849 \cdot 10^{-3} / 1000 \text{ ml.} \end{aligned}$$

Jumlah Natrium Diklofenak dalam tablet :

$$\begin{aligned} &= 7,849 \cdot 10^{-3} \times 1000 \times \frac{366}{50,7} \\ &= 56,660 \text{ mg.} \end{aligned}$$

Kadar (%) Natrium Diklofenak dalam tablet dibandingkan kadar yang tercantum dalam formula adalah :

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{366}{50,7} \times 100\% = 113,32\%$$



### LAMPIRAN 8

Perhitungan kadar natrium diklofenak terdisolusi hasil uji disolusi tablet lepas lambat natrium diklofenak

FORMULA KONTROL – Replikasi I

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,329	1x	10,419	10,419	-	10,42	20,84
10	0,726	1x	23,719	23,719	0,052	23,77	47,54
15	0,518	2,5x	16,750	41,876	0,119	42,05	84,09
20	0,533	2,5x	17,253	43,132	0,209	43,51	87,02
30	0,541	2,5x	17,521	43,802	0,216	44,40	88,80
45	0,550	2,5x	17,822	44,556	0,219	45,37	90,74
60	0,548	2,5x	17,755	44,389	0,223	45,43	90,85
90	0,536	2,5x	17,353	43,384	0,222	44,64	89,29
120	0,514	2,5x	16,616	41,541	0,217	43,02	86,03
150	0,494	2,5x	15,946	39,866	0,208	41,55	83,10
180	0,496	2,5x	16,013	40,033	0,199	41,92	83,84

FORMULA KONTROL – Replikasi II

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,319	1x	10,084	10,084	-	10,08	20,17
10	0,265	2,5x	8,275	20,687	0,050	20,74	41,47
15	0,522	2,5x	16,884	42,211	0,103	42,36	84,73
20	0,534	2,5x	17,086	43,216	0,211	43,58	87,16
30	0,565	2,5x	18,325	45,812	0,216	46,39	92,78
45	0,527	2,5x	17,052	42,630	0,229	43,44	86,88
60	0,524	2,5x	16,951	42,379	0,208	44,22	88,44
90	0,514	2,5x	16,616	41,541	0,202	43,18	86,35
120	0,508	2,5x	16,415	41,039	0,213	42,06	84,12
150	0,506	2,5x	16,348	40,871	0,205	42,10	84,20
180	0,501	2,5x	16,181	40,452	0,204	41,89	83,77

Lampiran 8 (lanjutan).

## FORMULA KONTROL – Replikasi III

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,354	1x	11,256	11,256	-	11,26	22,51
10	0,581	1x	18,861	18,861	0,056	18,92	37,83
15	0,450	2,5x	14,472	36,180	0,094	36,33	72,83
20	0,546	2,5x	17,688	44,221	0,181	44,55	89,10
30	0,551	2,5x	17,856	44,640	0,221	45,19	90,38
45	0,538	2,5x	17,420	43,551	0,214	44,54	89,08
60	0,528	2,5x	17,085	42,714	0,223	43,49	86,97
90	0,510	2,5x	16,616	41,541	0,201	42,95	85,90
120	0,499	2,5x	16,114	40,285	0,218	41,49	82,98
150	0,493	2,5x	15,913	39,782	0,208	41,40	82,80
180	0,491	2,5x	15,846	39,615	0,199	41,43	82,86

## FORMULA KONTROL – Replikasi IV

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,405	1x	12,965	12,965	-	12,97	25,93
10	0,579	1x	18,794	18,794	0,065	18,86	37,72
15	0,417	2,5x	13,367	33,417	0,094	33,58	67,15
20	0,492	2,5x	15,880	39,698	0,167	40,02	80,05
30	0,565	2,5x	17,856	44,640	0,198	46,33	92,66
45	0,601	2,5x	19,531	48,827	0,223	50,02	100,04
60	0,569	2,5x	18,459	46,147	0,244	47,59	95,17
90	0,555	2,5x	17,990	44,975	0,231	46,65	93,29
120	0,554	2,5x	17,956	44,891	0,229	45,64	91,28
150	0,551	2,5x	17,856	44,640	0,224	45,61	91,23
180	0,292	5x	9,179	45,896	0,225	47,79	95,58

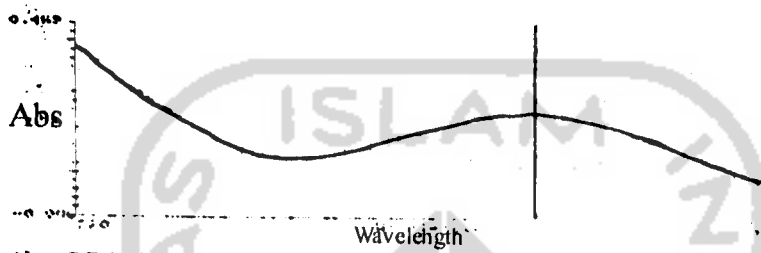
# LAMPIRAN



## LAMPIRAN 1

## Hasil Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Natrium Diklofenak

TEST SETUP  
 Survey Scan 12/11/2011 21:06:06  
 Test Name  
 Measurement Mode Absorbance  
 Start Wavelength 220nm  
 Stop Wavelength 300nm  
 Scan Speed Fast  
 ID# (0=OFF) 1



X= 271 Y= 0.230

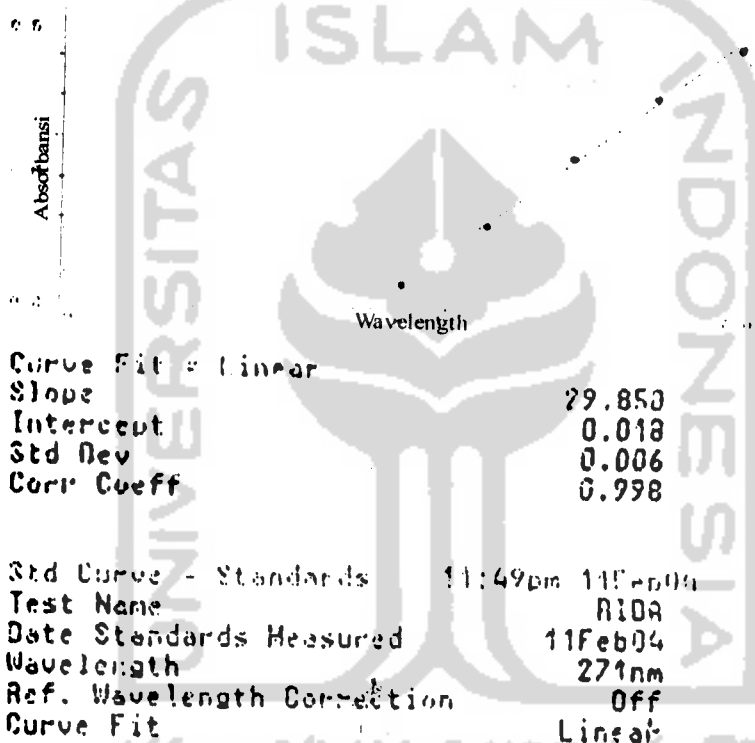
TEST SETUP  
 Survey Scan 12/12/2011 21:06:06  
 Test Name  
 Measurement Mode Absorbance  
 Start Wavelength 220nm  
 Stop Wavelength 300nm  
 Scan Speed Fast  
 ID# (0=OFF) 1

Wavelength	Abs
220	0.375
223	0.320
226	0.282
229	0.251
232	0.211
235	0.182
238	0.155
241	0.140
244	0.132
247	0.134
250	0.143
253	0.159
256	0.177
259	0.189
262	0.206
265	0.219
268	0.227
271	0.230
274	0.227
277	0.218
280	0.204
283	0.186
286	0.166
289	0.144
292	0.122
295	0.104
298	0.085

## LAMPIRAN 2

Kurva Baku Natrium Diklofenak Pada Medium Larutan Dapar pH 5,0

Std Curve - Standards 11:48pm 11Feb04  
 Test Name R10A  
 Date Standards Measured 11Feb04  
 Wavelength 271nm  
 Ref. Wavelength Correction Off  
 Curve Fit Linear



Std#	mg/ml	A(271nm)
1	0.000	0.255
2	0.010	0.314
3	0.012	0.383
4	0.014	0.441
5	0.016	0.490

1	0.000	0.255
2	0.010	0.314
3	0.012	0.383
4	0.014	0.441
5	0.016	0.490

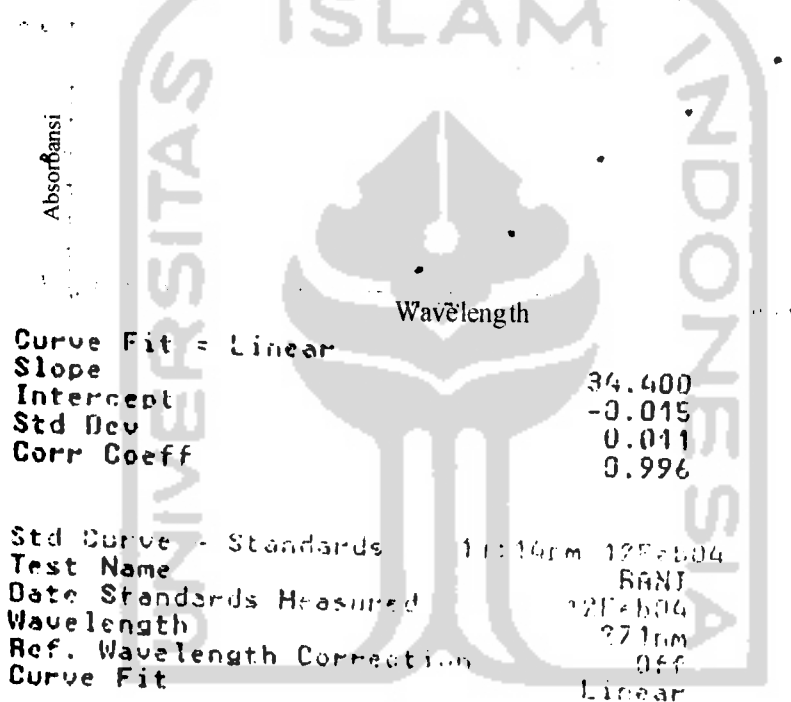
Curve Fit = Linear

Parameter	Value
Slope	29.850
Intercept	0.018
Std Dev	0.006
Corr Coeff	0.998

## LAMPIRAN 3

Kurva Baku Natrium Diklofenak Pada Medium Larutan Dapar pH 7,6

Std Curve - Standards 11:14am 12Feb04  
 Test Name RANI  
 Date Standards Measured 12Feb04  
 Wavelength 271nm  
 Ref. Wavelength Correction 0.01  
 Curve Fit Linear



Std#	mg/mL	A(271nm)
1	0.008	0.266
2	0.010	0.315
3	0.012	0.408
4	0.014	0.467
5	0.016	0.534

Curve Fit = Linear  
 Slope 34.400  
 Intercept -0.015  
 Std Dev 0.011  
 Corr Coeff 0.996



#### LAMPIRAN 4

Data Hasil Uji Waktu Alir Massa Granul dari Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	6,42	5,38	5,38	6,27	7,51
2	6,45	5,65	5,57	6,34	7,48
3	6,04	5,88	5,54	6,29	7,26
4	6,29	5,53	5,64	6,21	7,69
5	6,35	5,68	5,75	6,22	7,36
Rata-rata	6,31	5,62	5,58	6,27	7,46
SD	0,16	0,19	0,14	0,05	0,16

Data Hasil Uji Indeks Pengetapan Massa Granul dari Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	13	13	17	17	17
2	13	14	16	16	17
3	13	14	16	16	18
4	13	12	16	18	18
5	13	13	15	16	19
Rata-rata	13,0	13,2	16,0	16,6	17,8
SD	0,00	0,84	0,71	0,89	1,84

#### LAMPIRAN 4

Data Hasil Uji Waktu Alir Massa Granul dari Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	6,42	5,38	5,38	6,27	7,51
2	6,45	5,65	5,57	6,34	7,48
3	6,04	5,88	5,54	6,29	7,26
4	6,29	5,53	5,64	6,21	7,69
5	6,35	5,68	5,75	6,22	7,36
Rata-rata	6,31	5,62	5,58	6,27	7,46
SD	0,16	0,19	0,14	0,05	0,16

Data Hasil Uji Indeks Penetapan Massa Granul dari Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	13	13	17	17	17
2	13	14	16	16	17
3	13	14	16	16	18
4	13	12	16	18	18
5	13	13	15	16	19
Rata-rata	13,0	13,2	16,0	16,6	17,8
SD	0,00	0,84	0,71	0,89	1,84

## LAMPIRAN 5

Data Hasil Uji Keseragaman Bobot Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol		F I		F II		F III		F IV	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
1	352	2,76	348	3,87	365	0,83	355	1,93	350	3,31
2	367	1,38	357	1,38	365	0,83	345	4,70	352	2,76
3	362	0,00	352	2,76	364	0,55	350	3,31	349	3,59
4	352	2,76	356	1,66	356	1,66	357	1,38	373	3,04
5	365	0,83	358	1,10	361	0,28	351	3,04	371	2,49
6	357	1,38	356	1,66	364	0,55	355	1,93	368	1,66
7	356	1,66	358	1,10	348	3,87	356	1,66	363	0,28
8	350	3,31	359	0,83	362	0,00	349	3,59	369	1,93
9	354	2,21	356	1,66	355	1,93	353	2,49	366	1,10
10	354	2,21	375	3,59	360	0,55	356	1,66	358	1,10
11	366	1,10	362	0,00	366	1,10	356	1,66	353	2,49
12	356	1,66	364	0,55	365	0,83	359	0,83	347	4,14
13	358	1,10	360	0,55	361	0,28	358	1,10	350	3,31
14	360	0,55	363	0,28	354	2,21	360	0,55	359	0,83
15	358	1,10	353	2,49	356	1,66	359	0,83	354	2,21
16	353	2,49	353	2,49	350	3,31	361	0,28	362	0,00
17	350	3,31	354	2,21	349	3,59	351	3,04	356	1,66
18	362	0,00	358	1,10	363	0,28	355	1,93	359	0,83
19	357	1,38	357	1,38	361	0,28	351	3,04	351	3,04
20	356	1,66	361	0,28	359	0,83	354	2,21	358	1,10
X	-	1,64	-	1,55	-	1,27	-	2,06	-	2,04
SD	-	0,83	-	1,07	-	1,17	-	1,19	-	1,10

Data Hasil Uji Kekerasan Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	6,9	6,4	6,5	6,9	6,2
2	6,5	6,2	6,2	6,4	6,7
3	7,2	7,5	6,0	7,0	7,5
4	7,1	7,0	7,0	6,6	7,9
5	6,4	7,1	6,9	6,4	7,2
Rata-rata	6,8	6,8	6,5	6,7	7,1
SD	0,36	0,53	0,43	0,28	0,67

Lampiran 5 (lanjutan).

Data Hasil Uji Kerapuhan Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	0,1678	0,0702	0,0859	0,1420	0,2060
2	0,1536	0,0558	0,0428	0,1420	0,1369
3	0,2106	0,1692	0,0849	0,0995	0,1383
4	0,1826	0,1264	0,1008	0,1278	0,1116
5	0,1264	0,1685	0,0285	0,1279	0,1939
Rata-rata	0,1682	0,1180	0,0686	0,1278	0,1573
SD	0,03	0,05	0,03	0,02	0,04

Data Hasil Uji Waktu Hancur Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

No	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	6,27	*	*	*	*
2	7,25	*	*	*	*
3	7,78	*	*	*	*
4	6,63	*	*	*	*
5	5,92	*	*	*	*
Rata-rata	6,77	-	-	-	-
SD	0,75	-	-	-	-

Keterangan \* = waktu hancur lebih dari 2 jam.

Data Hasil Uji Keseragaman Kandungan Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

FORMULA KONTROL

No	Bobot mg		Absorbansi	Kadar Natrium diklofenak pertablet	
	Tablet	sampel		Mg	%
1	366	50,7	0,255	56,660	113,32
2	362	50,0	0,251	55,984	111,97
3	350	50,3	0,222	47,939	95,88
4	358	50,7	0,249	54,190	108,38
5	354	50,6	0,236	51,049	102,09
6	365	50,4	0,254	56,630	113,26
7	349	50,3	0,209	45,180	90,36
8	352	50,4	0,212	46,087	92,17
9	357	50,5	0,245	53,431	106,86
10	360	50,8	0,246	53,768	107,54
Rata-rata				52,1	104,18
SD				4,32	8,64

Lampiran 5 (lanjutan).

## FORMULA I

No	Bobot mg		Absorbansi	Kadar Natrium diklofenak pertablet	
	Tablet	sampel		Mg	%
1	353	50,1	0,229	49,977	99,95
2	359	50,1	0,247	54,576	109,15
3	358	50,0	0,248	54,741	109,48
4	348	50,8	0,210	44,806	89,61
5	348	50,7	0,207	44,296	88,59
6	352	50,5	0,227	49,035	98,07
7	348	50,5	0,209	44,872	89,74
8	350	50,3	0,221	47,737	95,47
9	354	50,3	0,237	51,556	103,11
10	361	50,4	0,249	54,970	109,94
Rata-rata				49,7	99,31
SD				4,31	8,47

## FORMULA II

No	Bobot mg		Absorbansi	Kadar Natrium diklofenak pertablet	
	Tablet	sampel		Mg	%
1	360	50,4	0,246	54,194	108,39
2	354	50,4	0,236	51,249	102,50
3	348	50,6	0,217	46,383	92,77
4	359	50,3	0,247	54,359	108,72
5	348	50,2	0,214	46,148	92,30
6	361	50,0	0,254	56,459	112,92
7	364	50,0	0,255	57,139	114,28
8	348	50,7	0,211	45,094	90,19
9	353	50,1	0,230	50,182	100,36
10	364	50,1	0,257	57,448	114,89
Rata-rata				46,9	103,732
SD				4,76	9,95

Lampiran 5 (lanjutan).

FORMULA III

No	Bobot mg		Absorbansi	Kadar Natrium diklofenak per tablet	
	Tablet	sampel		Mg	%
1	358	50,1	0,249	54,839	109,68
2	361	50,0	0,255	56,669	113,34
3	357	50,2	0,243	53,337	106,67
4	350	50,8	0,212	45,460	90,93
5	354	50,6	0,238	51,453	102,91
6	352	50,8	0,229	49,149	98,30
7	354	50,3	0,231	50,328	100,66
8	352	50,3	0,223	48,416	96,83
9	359	50,2	0,248	54,675	109,35
10	352	50,7	0,225	48,438	96,88
Rata-rata				51,3	102,555
SD				3,55	7,09

FORMULA IV

No	Bobot mg		Absorbansi	Kadar Natrium diklofenak per tablet	
	Tablet	sampel		Mg	%
1	365	50,4	0,257	57,263	114,53
2	357	50,8	0,246	53,319	106,64
3	361	50,6	0,254	55,789	111,58
4	358	50,6	0,249	54,297	108,59
5	352	50,4	0,227	49,133	98,27
6	357	50,5	0,244	53,225	106,45
7	354	50,5	0,235	50,944	101,89
8	358	50,5	0,247	53,993	107,99
9	350	50,2	0,220	47,629	95,26
10	349	50,0	0,215	46,669	93,34
Rata-rata				52,3	104,45
SD				3,51	7,02

Kadar Natrium Diklofenak tiap tablet (mg) dihitung dengan rumus :

$$\text{Kadar} \times 1000 \times \frac{\text{Bobot tablet}}{\text{Bobot sampel}}$$

Lampiran 5 (lanjutan).

Kadar didapat dari hasil perhitungan Y (absorbansi) dengan menggunakan persamaan regresi linier kurva baku pada medium pH 7,6 yaitu :

$$Y = 34,400x - 0,015$$

Contoh : Perhitungan sampel 1 dari formula kontrol,

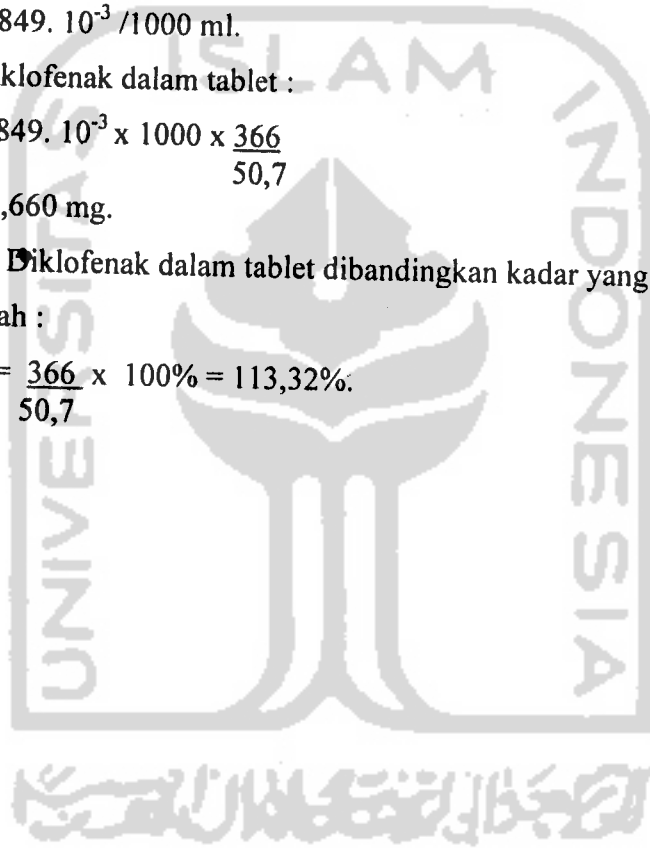
$$\begin{aligned} \text{Kadar} &= \frac{0,255 + 0,015}{34,400} \\ &= 7,849 \cdot 10^{-3} / 1000 \text{ ml.} \end{aligned}$$

Jumlah Natrium Diklofenak dalam tablet :

$$\begin{aligned} &= 7,849 \cdot 10^{-3} \times 1000 \times \frac{366}{50,7} \\ &= 56,660 \text{ mg.} \end{aligned}$$

Kadar (%) Natrium Diklofenak dalam tablet dibandingkan kadar yang tercantum dalam formula adalah :

$$\text{Kadar (\%)} = \frac{366}{50,7} \times 100\% = 113,32\%$$



### LAMPIRAN 6

Hasil pengukuran seri kadar natrium diklofenak pada medium pH 5,0 dengan panjang gelombang serapan maksimal 271 nm.

Kadar (mg/ml)	Absorbansi
0,008	0,255
0,010	0,314
0,012	0,383
0,014	0,441
0,016	0,490

Hasil pengukuran seri kadar natrium diklofenak pada medium pH 7,6 dengan panjang gelombang serapan maksimal 271 nm.

Kadar (mg/ml)	Absorbansi
0,008	0,266
0,010	0,315
0,012	0,408
0,014	0,457
0,016	0,534





### LAMPIRAN 7

Serapan sampel untuk waktu sampling 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, dan 180 pada uji disolusi lima formula Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

#### Formula Kontrol Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,329	1x	0,319	1x	0,354	1x	0,405	1x
10	0,726	1x	0,265	2,5x	0,581	1x	0,579	1x
15	0,518	2,5x	0,522	2,5x	0,450	2,5x	0,417	2,5x
20	0,533	2,5x	0,534	2,5x	0,546	2,5x	0,492	2,5x
30	0,541	2,5x	0,565	2,5x	0,551	2,5x	0,565	2,5x
45	0,550	2,5x	0,527	2,5x	0,538	2,5x	0,601	2,5x
60	0,548	2,5x	0,524	2,5x	0,528	2,5x	0,569	2,5x
90	0,536	2,5x	0,514	2,5x	0,510	2,5x	0,555	2,5x
120	0,514	2,5x	0,508	2,5x	0,499	2,5x	0,554	2,5x
150	0,494	2,5x	0,506	2,5x	0,493	2,5x	0,551	2,5x
180	0,496	2,5x	0,501	2,5x	0,491	2,5x	0,292	5x

#### Formula I Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,264	1x	0,163	1x	0,152	1x	0,155	1x
10	0,274	1x	0,224	1x	0,240	1x	0,228	1x
15	0,315	1x	0,267	1x	0,328	1x	0,285	1x
20	0,354	1x	0,339	1x	0,345	1x	0,342	1x
30	0,474	1x	0,379	1x	0,427	1x	0,411	1x
45	0,583	1x	0,466	1x	0,580	1x	0,507	1x
60	0,602	1x	0,602	1x	0,586	1x	0,603	1x
90	0,716	1x	0,706	1x	0,591	1x	0,740	1x
120	0,354	2,5x	0,316	2,5x	0,307	2,5x	0,858	1x
150	0,388	2,5x	0,331	2,5x	0,361	2,5x	0,394	2,5x
180	0,407	2,5x	0,372	2,5x	0,401	2,5x	0,439	2,5x

Lampiran 7 (lanjutan).

**Formula II Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak**

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,157	1x	0,124	1x	0,144	1x	0,115	1x
10	0,174	1x	0,194	1x	0,214	1x	0,277	1x
15	0,202	1x	0,284	1x	0,265	1x	0,338	1x
20	0,242	1x	0,296	1x	0,286	1x	0,386	1x
30	0,320	1x	0,340	1x	0,337	1x	0,446	1x
45	0,387	1x	0,448	1x	0,450	1x	0,539	1x
60	0,465	1x	0,528	1x	0,537	1x	0,625	1x
90	0,610	1x	0,678	1x	0,652	1x	0,674	1x
120	0,724	1x	0,292	2,5x	0,735	1x	0,282	2,5x
150	0,789	1x	0,358	2,5x	0,334	2,5x	0,300	2,5x
180	0,367	2,5x	0,405	2,5x	0,364	2,5x	0,319	2,5x

**Formula III Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak**

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,087	1x	0,098	1x	0,151	1x	0,133	1x
10	0,139	1x	0,145	1x	0,220	1x	0,191	1x
15	0,193	1x	0,185	1x	0,245	1x	0,249	1x
20	0,288	1x	0,250	1x	0,266	1x	0,282	1x
30	0,296	1x	0,305	1x	0,345	1x	0,296	1x
45	0,367	1x	0,383	1x	0,376	1x	0,339	1x
60	0,421	1x	0,410	1x	0,423	1x	0,402	1x
90	0,514	1x	0,522	1x	0,560	1x	0,525	1x
120	0,599	1x	0,638	1x	0,605	1x	0,617	1x
150	0,710	1x	0,724	1x	0,702	1x	0,730	1x
180	0,795	1x	0,727	1x	0,774	1x	0,777	1x

**Formula IV Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak**

Waktu (menit)	Percobaan 1		Percobaan 2		Percobaan 3		Percobaan 4	
	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran	Serapan	Pengenceran
5	0,056	1x	0,118	1x	0,081	1x	0,112	1x
10	0,110	1x	0,170	1x	0,122	1x	0,146	1x
15	0,174	1x	0,177	1x	0,182	1x	0,181	1x
20	0,189	1x	0,214	1x	0,213	1x	0,201	1x
30	0,246	1x	0,270	1x	0,260	1x	0,255	1x
45	0,299	1x	0,309	1x	0,322	1x	0,301	1x
60	0,368	1x	0,352	1x	0,482	1x	0,347	1x
90	0,467	1x	0,447	1x	0,488	1x	0,457	1x
120	0,548	1x	0,518	1x	0,599	1x	0,541	1x
150	0,697	1x	0,612	1x	0,692	1x	0,605	1x
180	0,746	1x	0,664	1x	0,730	1x	0,715	1x

### LAMPIRAN 8

Perhitungan kadar natrium diklofenak terdisolusi hasil uji disolusi tablet lepas lambat natrium diklofenak

FORMULA KONTROL – Replikasi I

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,329	1x	10,419	10,419	-	10,42	20,84
10	0,726	1x	23,719	23,719	0,052	23,77	47,54
15	0,518	2,5x	16,750	41,876	0,119	42,05	84,09
20	0,533	2,5x	17,253	43,132	0,209	43,51	87,02
30	0,541	2,5x	17,521	43,802	0,216	44,40	88,80
45	0,550	2,5x	17,822	44,556	0,219	45,37	90,74
60	0,548	2,5x	17,755	44,389	0,223	45,43	90,85
90	0,536	2,5x	17,353	43,384	0,222	44,64	89,29
120	0,514	2,5x	16,616	41,541	0,217	43,02	86,03
150	0,494	2,5x	15,946	39,866	0,208	41,55	83,10
180	0,496	2,5x	16,013	40,033	0,199	41,92	83,84

FORMULA KONTROL – Replikasi II

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,319	1x	10,084	10,084	-	10,08	20,17
10	0,265	2,5x	8,275	20,687	0,050	20,74	41,47
15	0,522	2,5x	16,884	42,211	0,103	42,36	84,73
20	0,534	2,5x	17,086	43,216	0,211	43,58	87,16
30	0,565	2,5x	18,325	45,812	0,216	46,39	92,78
45	0,527	2,5x	17,052	42,630	0,229	43,44	86,88
60	0,524	2,5x	16,951	42,379	0,208	44,22	88,44
90	0,514	2,5x	16,616	41,541	0,202	43,18	86,35
120	0,508	2,5x	16,415	41,039	0,213	42,06	84,12
150	0,506	2,5x	16,348	40,871	0,205	42,10	84,20
180	0,501	2,5x	16,181	40,452	0,204	41,89	83,77

Lampiran 8 (lanjutan).

FORMULA KONTROL – Replikasi III

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,354	1x	11,256	11,256	-	11,26	22,51
10	0,581	1x	18,861	18,861	0,056	18,92	37,83
15	0,450	2,5x	14,472	36,180	0,094	36,33	72,83
20	0,546	2,5x	17,688	44,221	0,181	44,55	89,10
30	0,551	2,5x	17,856	44,640	0,221	45,19	90,38
45	0,538	2,5x	17,420	43,551	0,214	44,54	89,08
60	0,528	2,5x	17,085	42,714	0,223	43,49	86,97
90	0,510	2,5x	16,616	41,541	0,201	42,95	85,90
120	0,499	2,5x	16,114	40,285	0,218	41,49	82,98
150	0,493	2,5x	15,913	39,782	0,208	41,40	82,80
180	0,491	2,5x	15,846	39,615	0,199	41,43	82,86

FORMULA KONTROL – Replikasi IV

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,405	1x	12,965	12,965	-	12,97	25,93
10	0,579	1x	18,794	18,794	0,065	18,86	37,72
15	0,417	2,5x	13,367	33,417	0,094	33,58	67,15
20	0,492	2,5x	15,880	39,698	0,167	40,02	80,05
30	0,565	2,5x	17,856	44,640	0,198	46,33	92,66
45	0,601	2,5x	19,531	48,827	0,223	50,02	100,04
60	0,569	2,5x	18,459	46,147	0,244	47,59	95,17
90	0,555	2,5x	17,990	44,975	0,231	46,65	93,29
120	0,554	2,5x	17,956	44,891	0,229	45,64	91,28
150	0,551	2,5x	17,856	44,640	0,224	45,61	91,23
180	0,292	5x	9,179	45,896	0,225	47,79	95,58

Lampiran 8 (lanjutan).

FORMULA I – Replikasi I

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,264	1x	8,241	8,241	-	8,24	16,48
10	0,274	1x	8,576	8,576	0,041	8,62	17,23
15	0,315	1x	9,950	9,950	0,043	10,03	20,07
20	0,354	1x	11,256	11,256	0,050	11,39	22,78
30	0,474	1x	15,276	15,276	0,056	15,47	30,93
45	0,583	1x	18,928	18,928	0,076	19,19	38,39
60	0,602	1x	19,564	19,564	0,095	19,93	39,85
90	0,716	1x	23,384	23,384	0,098	23,84	47,69
120	0,354	2,5x	11,256	28,141	0,117	28,72	57,43
150	0,388	2,5x	12,395	30,988	0,141	31,71	63,41
180	0,407	2,5x	13,032	32,579	0,155	33,45	66,90

FORMULA I – Replikasi II

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,163	1x	4,858	4,858	-	4,86	9,72
10	0,224	1x	6,901	6,901	0,024	6,93	13,65
15	0,267	1x	8,342	8,342	0,035	8,40	16,80
20	0,339	1x	10,753	10,753	0,042	10,85	21,71
30	0,379	1x	12,094	12,094	0,054	12,25	24,50
45	0,466	1x	15,008	15,008	0,060	15,22	30,45
60	0,602	1x	19,564	19,564	0,075	19,85	39,71
90	0,706	1x	23,049	23,049	0,098	23,44	46,87
120	0,316	2,5x	9,983	24,958	0,115	25,46	50,92
150	0,331	2,5x	10,486	26,214	0,125	26,84	53,68
180	0,372	2,5x	11,859	29,648	0,131	30,41	60,68

Lampiran 8 (lanjutan).

## FORMULA I – Replikasi III

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,152	1x	4,489	4,489	-	4,49	8,98
10	0,240	1x	7,437	7,437	0,022	7,46	14,92
15	0,328	1x	10,385	10,385	0,037	10,44	20,89
20	0,345	1x	10,955	10,955	0,052	11,07	22,13
30	0,427	1x	13,702	13,702	0,055	13,87	27,74
45	0,580	1x	18,827	18,827	0,069	19,06	38,12
60	0,586	1x	19,028	19,028	0,094	19,36	38,71
90	0,591	1x	19,196	19,196	0,095	19,62	39,24
120	0,307	2,5x	9,682	24,205	0,096	24,72	49,45
150	0,361	2,5x	11,491	28,727	0,121	29,37	58,73
180	0,401	2,5x	12,831	32,077	0,144	32,86	65,72

## FORMULA I – Replikasi IV

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,155	1x	4,590	4,590	-	4,59	9,18
10	0,228	1x	7,035	7,035	0,023	7,06	14,12
15	0,285	1x	8,945	8,945	0,035	9,00	18,01
20	0,342	1x	10,854	10,854	0,045	10,96	21,91
30	0,411	1x	13,166	13,166	0,054	13,32	26,65
45	0,507	1x	16,382	16,382	0,066	16,61	33,21
60	0,603	1x	19,598	19,598	0,082	19,90	39,81
90	0,740	1x	24,188	24,188	0,098	24,59	49,18
120	0,858	1x	28,141	28,141	0,121	28,67	57,33
150	0,394	2,5x	12,596	31,491	0,141	32,17	64,31
180	0,439	2,5x	14,104	35,260	0,157	36,08	72,16

Lampiran 8 (lanjutan).

FORMULA II – Replikasi I

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,157	1x	4,657	4,657	-	4,66	9,31
10	0,174	1x	5,226	5,226	0,023	5,25	10,50
15	0,202	1x	6,164	6,164	0,026	6,21	12,43
20	0,242	1x	7,504	7,504	0,031	7,58	15,17
30	0,320	1x	10,117	10,117	0,038	10,24	20,47
45	0,387	1x	12,362	12,362	0,051	12,53	25,06
60	0,465	1x	14,975	14,975	0,062	15,21	30,41
90	0,610	1x	19,832	19,832	0,075	20,14	40,28
120	0,724	1x	23,652	23,652	0,099	24,06	48,11
150	0,789	1x	25,829	25,829	0,118	26,35	52,70
180	0,367	2,5x	11,692	29,220	0,129	29,87	59,74

FORMULA II – Replikasi II

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,124	1x	3,551	3,551	-	3,55	7,10
10	0,194	1x	5,896	5,896	0,018	5,91	11,83
15	0,284	1x	8,911	8,911	0,029	8,96	17,92
20	0,296	1x	9,313	9,313	0,045	9,41	18,81
30	0,340	1x	10,787	10,787	0,047	10,91	21,81
45	0,448	1x	14,405	14,405	0,054	14,58	29,16
60	0,528	1x	17,085	17,085	0,072	17,33	34,66
90	0,678	1x	22,111	22,111	0,085	22,46	44,92
120	0,292	2,5x	9,179	22,948	0,111	23,41	46,82
150	0,358	2,5x	11,390	28,476	0,115	29,05	58,10
180	0,405	2,5x	12,965	32,412	0,142	33,13	66,26

Lampiran 8 (lanjutan).

FORMULA II – Replikasi III

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,144	1x	4,220	4,220	-	4,22	8,44
10	0,214	1x	6,566	6,566	0,021	6,59	13,17
15	0,265	1x	8,275	8,275	0,033	8,33	16,66
20	0,286	1x	8,978	8,978	0,041	9,07	18,15
30	0,337	1x	10,687	10,687	0,045	10,83	21,65
45	0,450	1x	14,472	14,472	0,053	14,62	29,24
60	0,537	1x	17,387	17,387	0,072	17,61	35,21
90	0,652	1x	21,240	21,240	0,087	21,55	43,09
120	0,735	1x	24,020	24,020	0,106	24,43	48,87
150	0,334	2,5x	10,586	26,466	0,120	26,99	53,99
180	0,364	2,5x	11,591	28,978	0,132	29,64	59,29

FORMULA II – Replikasi IV

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,115	1x	3,250	3,250	-	3,25	6,50
10	0,277	1x	8,677	8,677	0,016	8,69	17,39
15	0,338	1x	10,720	10,720	0,043	10,81	21,61
20	0,386	1x	12,328	12,328	0,053	12,44	24,88
30	0,446	1x	14,338	14,338	0,062	14,51	29,02
45	0,539	1x	17,454	17,454	0,072	17,70	35,40
60	0,625	1x	20,335	20,335	0,087	20,67	41,34
90	0,674	1x	21,977	21,977	0,102	22,41	44,82
120	0,282	2,5x	8,844	22,111	0,110	22,66	45,31
150	0,300	2,5x	9,447	23,620	0,111	24,28	48,55
180	0,319	2,5x	10,084	25,209	0,160	26,03	52,05



Lampiran 8 (lanjutan).

FORMULA III – Replikasi I

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,087	1x	2,312	2,312	-	2,31	4,62
10	0,139	1x	4,054	4,054	0,012	4,07	8,13
15	0,193	1x	5,863	5,863	0,020	5,90	11,79
20	0,288	1x	9,045	9,045	0,029	9,17	18,21
30	0,296	1x	9,313	9,313	0,045	9,42	18,84
45	0,367	1x	11,692	11,692	0,047	11,85	23,69
60	0,421	1x	13,501	13,501	0,058	13,71	27,42
90	0,514	1x	16,616	16,616	0,068	16,90	33,79
120	0,599	1x	19,464	19,464	0,083	19,83	39,65
150	0,710	1x	23,183	23,183	0,097	23,64	47,28
180	0,795	1x	26,030	26,030	0,116	26,61	53,21

FORMULA III – Replikasi II

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,098	1x	2,680	2,680	-	2,68	5,36
10	0,145	1x	4,255	4,255	0,013	4,27	8,54
15	0,185	1x	4,985	4,985	0,021	5,02	10,04
20	0,250	1x	7,772	7,772	0,025	7,83	15,66
30	0,305	1x	9,615	9,615	0,039	9,71	19,43
45	0,383	1x	12,228	12,228	0,048	12,37	24,75
60	0,410	1x	13,132	13,132	0,061	13,34	26,68
90	0,522	1x	16,884	16,884	0,066	17,16	34,31
120	0,638	1x	20,771	20,771	0,084	21,13	42,26
150	0,724	1x	23,652	23,652	0,104	24,11	48,23
180	0,727	1x	23,752	23,752	0,118	24,33	48,66

Lampiran 8 (lanjutan).

FORMULA III – Replikasi III

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,151	1x	4,456	4,456	-	4,46	8,91
10	0,220	1x	6,767	6,767	0,022	6,79	13,58
15	0,245	1x	7,605	7,605	0,034	7,66	15,32
20	0,266	1x	8,308	8,308	0,038	8,40	16,80
30	0,345	1x	10,955	10,955	0,042	11,09	22,19
45	0,376	1x	11,993	11,993	0,055	12,18	24,37
60	0,423	1x	13,568	13,568	0,060	13,82	27,64
90	0,560	1x	18,157	18,157	0,091	18,82	36,99
120	0,605	1x	19,665	19,665	0,098	20,12	40,21
150	0,702	1x	22,915	22,915	0,115	23,47	46,94
180	0,774	1x	25,327	25,327	0,127	26,01	52,02

FORMULA III – Replikasi IV

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,133	1x	3,853	3,853	-	3,85	7,71
10	0,191	1x	5,796	5,796	0,019	5,82	11,63
15	0,249	1x	7,739	7,739	0,029	7,79	15,57
20	0,282	1x	8,844	8,844	0,039	8,93	17,86
30	0,296	1x	9,313	9,313	0,044	9,44	18,86
45	0,339	1x	10,754	10,754	0,047	10,93	18,89
60	0,402	1x	12,864	12,864	0,054	13,10	21,86
90	0,525	1x	16,985	16,985	0,064	17,28	26,19
120	0,617	1x	20,067	20,067	0,085	20,45	34,56
150	0,730	1x	23,853	23,853	0,100	24,33	48,67
180	0,777	1x	25,427	25,427	0,119	26,03	52,05

## Lampiran 8 (lanjutan).

## FORMULA IV – Replikasi I

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdissolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdissolusi
5	0,056	1x	1,273	1,273	-	1,27	2,55
10	0,110	1x	3,082	3,082	0,006	3,09	6,18
15	0,174	1x	5,226	5,226	0,015	5,25	10,49
20	0,189	1x	5,729	5,729	0,026	5,78	11,55
30	0,246	1x	7,638	7,638	0,029	7,71	15,43
45	0,299	1x	9,414	9,414	0,038	9,53	19,06
60	0,368	1x	11,725	11,725	0,047	11,94	23,88
90	0,467	1x	15,042	15,042	0,059	15,32	30,63
120	0,548	1x	17,755	17,755	0,075	18,10	36,21
150	0,697	1x	22,747	22,747	0,089	23,19	46,37
180	0,746	1x	24,389	24,389	0,114	24,94	49,88

## FORMULA IV – Replikasi II

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdissolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdissolusi
5	0,118	1x	3,350	3,350	-	3,35	6,70
10	0,170	1x	5,092	5,092	0,017	5,11	10,22
15	0,177	1x	5,327	5,327	0,025	5,37	10,74
20	0,214	1x	6,566	6,566	0,027	6,64	13,27
30	0,270	1x	8,442	8,442	0,033	8,54	17,09
45	0,309	1x	9,749	9,749	0,042	9,89	19,79
60	0,352	1x	11,189	11,189	0,049	11,38	22,76
90	0,447	1x	14,372	14,372	0,056	14,62	29,24
120	0,518	1x	16,750	16,750	0,072	17,07	34,14
150	0,612	1x	19,899	19,899	0,084	20,30	40,14
180	0,664	1x	21,642	21,642	0,099	22,15	44,29

Lampiran 8 (lanjutan).

FORMULA IV – Replikasi III

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,081	1x	2,111	2,111	-	2,11	4,22
10	0,122	1x	3,484	3,484	0,011	3,50	6,99
15	0,182	1x	5,494	5,494	0,017	5,52	11,04
20	0,213	1x	6,533	6,533	0,027	6,59	13,18
30	0,260	1x	8,107	8,107	0,033	8,20	16,39
45	0,322	1x	10,184	10,184	0,041	10,31	20,63
60	0,482	1x	15,544	15,544	0,051	15,72	31,45
90	0,488	1x	15,745	15,745	0,078	16,00	32,01
120	0,599	1x	19,464	19,464	0,079	19,80	39,60
150	0,692	1x	22,580	22,580	0,097	23,01	46,03
180	0,730	1x	23,853	23,853	0,112	24,40	48,80

FORMULA IV – Replikasi IV

Waktu (menit)	A	Pengenceran	Kadar Natrium diklofenak terdisolusi				
			mg/1000ml	mg/1000mlx pengenceran	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% terdisolusi
5	0,112	1x	3,149	3,149	-	3,15	6,30
10	0,146	1x	4,288	4,288	0,016	4,30	8,61
15	0,181	1x	5,461	5,461	0,021	5,50	10,99
20	0,201	1x	6,131	6,131	0,027	6,20	12,39
30	0,255	1x	7,940	7,940	0,031	8,04	16,07
45	0,301	1x	9,481	9,481	0,040	9,62	19,23
60	0,347	1x	11,022	11,022	0,047	11,20	22,41
90	0,457	1x	14,707	14,707	0,055	14,94	29,89
120	0,541	1x	17,521	17,521	0,074	17,83	35,66
150	0,605	1x	19,662	19,662	0,088	20,06	40,13
180	0,715	1x	23,350	23,350	0,098	23,85	47,69

### LAMPIRAN 9

Data Hasil Dissolution Efficiency ( $DE_{180}(\%)$ ) Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak

Replikasi	$DE_{180}(\%)$				
	F Kontrol	F I	F II	F III	F IV
1	69,49	46,44	37,33	32,71	29,69
2	81,65	41,54	40,58	32,92	28,03
3	63,30	41,99	39,43	33,80	31,63
4	88,52	46,14	39,89	33,15	28,34
Rata-rata	69,49	44,03	39,31	33,14	29,42
SD	9,90	2,62	1,40	0,48	1,64



## LAMPIRAN 10

## Kecepatan pelepasan natrium diklofenak

### Correlations

#### Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
formula	3.0000	1.45095	20
kecepatan pelepasan	31.1420	7.32079	20

#### Correlations

		formula	kecepatan pelepasan
formula	Pearson Correlation	1	-.917*
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	20	20
kecepatan pelepasan	Pearson Correlation	-.917*	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	20	20

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

### NPar Tests

#### Kruskal-Wallis Test

##### Ranks

	formula	N	Mean Rank
kecepatan pelepasan	kontrol	4	18.50
	formula 1	4	14.00
	formula 2	4	10.63
	formula 3	4	6.38
	formula 4	4	3.00
	Total	20	

#### Test Statistics<sup>a,b</sup>

	kecepatan pelepasan
Chi-Square	17.102
df	4
Asymp. Sig.	.002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: formula

Lampiran 10 (lanjutan)

**T-Test (kontrol-formula 1)**

**Group Statistics**

formula	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kecepatan pelepasan kontrol formula 1	4	43.2575	3.02998	1.51499
	4	33.1950	2.31960	1.15980

**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				95% Confidence Interval of the Difference		
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
kecepatan pelepasan	.446	.529	5.274	6	.002	10.0625	1.90797	5.39388	14.7311
Equal variances assumed									
Equal variances not assumed			5.274	5.617	.002	10.0625	1.90797	5.31570	14.8093

**T-Test (kontrol-formula 2)**

**Group Statistics**

formula	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kecepatan pelepasan kontrol formula 2	4	43.2575	3.02998	1.51499
	4	29.6675	2.90184	1.45092

**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
kecepatan pelepasan	.120	.741	6.479	6	.001	13.5900	2.09770	8.45710	18.7229
Equal variances assumed									
Equal variances not assumed			6.479	5.989	.001	13.5900	2.09770	8.45478	18.7252

**T-Test (kontrol-formula 3)**

**Group Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
formula kontrol	4	43.2575	3.02998	1.51499
formula 3	4	25.7450	.98351	.49176



**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
kecepatan pelepasan	3.691	.103	10.995	6	.000	17.5125	1.59280	13.6151	21.4099
Equal variances assumed									
Equal variances not assumed			10.995	3.625	.001	17.5125	1.59280	12.9039	22.1211

**T-Test (kontrol-formula 4)**

**Group Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kecepatan pelepasan formula kontrol	4	43.2575	3.02998	1.51499
formula 4	4	23.8450	1.18969	.59485

**Independent Samples Test**

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	Lower	Upper
kecepatan pelepasan	2.920	.138	11.927	6	.000	19.4125	1.62758	15.4299	23.3951	
			11.927	3.904	.000	19.4125	1.62758	14.8492	23.9758	

## LAMPIRAN 11

## DE 180(%)

### Correlations

#### Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
DE 180%	44.2995	17.57651	20
formula	3.0000	1.45095	20

#### Correlations

		DE 180%	formula
DE 180%	Pearson Correlation	1	-.855*
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	20	20
formula	Pearson Correlation	-.855*	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	20	20

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

### NPar Tests

#### Kruskal-Wallis Test

##### Ranks

	formula	N	Mean Rank
DE 180%	kontrol	4	10.50
	formula 1	4	6.50
	formula 2	4	2.50
	Total	12	

#### Test Statistics<sup>a, b</sup>

	DE 180%
Chi-Square	9.846
df	2
Asymp. Sig.	.007

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: formula

Lampiran 11 (lanjutan)

T-Test (kontrol-formula 1)

Group Statistics

formula kontrol formula 1	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DE 180%	4	75.7400	11.43201	5.71601
	4	44.0275	2.62182	1.31091

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
DE 180% Equal variances assumed	14.030	.010	5.408	6	.002	31.7125	5.86440	17.3628	46.0622
Equal variances not assumed			5.408	3.315	.010	31.7125	5.86440	14.0128	49.4122

T-Test (kontrol-formula 2)

Group Statistics

formula kontrol formula 2	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DE 180%	4	75.7400	11.43201	5.71601
	4	39.1625	1.34916	.67458

Lampiran 11 (lanjutan)

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
DE 180%	Equal variances assumed	19.005	.005	6.355	6	.001	36.5775	5.75567	22.4939	50.6611
	Equal variances not assumed			6.355	3.084	.007	36.5775	5.75567	18.5380	54.6170

T-Test (kontrol-formula 3)

**Group Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
formula kontrol	4	75.7400	11.43201	5.71601
formula 3	4	33.1450	.47219	.23610

Lampiran 11 (lanjutan)

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
DE 180%	Equal variances assumed	22.685	.003	7.446	6	.000	42.5950	5.72088	28.5965	56.5935
	Equal variances not assumed			7.446	3.010	.005	42.5950	5.72088	24.4236	60.7664

**T-Test (kontrol-formula 4)**

**Group Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DE 180% kontrol formula 4	4	75.7400	11.43201	5.71601
	4	29.4225	1.63865	.81932

## Lampiran 11 (lanjutan)

## Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
DE 180% Equal variances assumed	17.651	.006	8.021	6	.000	46.3175	5.77443	32.1880	60.4470	
Equal variances not assumed			8.021	3.123	.003	46.3175	5.77443	28.3441	64.2909	

...ima dengan baik oleh & tgl:

Kembali : PTMERCK



Date 19.11.2003  
Division/Dept: Factory-/yk  
Care of Dra. Elly M. Asali  
Phone +62-21-8400081  
Fax +62-21-8400421  
E-Mail Elly.Asali@merck.co.id  
Your letter  
Your ref.

Kepada Yth.:  
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA**  
Jl. Kaliurang Km 14  
YOGYAKARTA  
Up. : Bp. Jaka Nugraha, M.Si.

PERIHAL : IZIN MEMPEROLEH BAHAN BAKU

Dengan hormat,

Menjawab surat Saudara No. 1741/Dck/70/Bag.A.AS/X/2003 tertanggal 29 Oktober 2003, bersama ini kami kirimkan 100 gram Diclofenac Sodium beserta Certificate of Analysisnya. Bahan baku tersebut kami berikan secara cuma-cuma, sebagai bantuan kami kepada Sdri. Nuning Farida (No. Mhs. : 00613163) untuk keperluan penelitiannya.

Hormat kami,  
P.T. MERCK Tbk.

Dra. Elly M. Asali  
Plant Director

Dra. Leni Liedarsino  
Quality Assurance Manager

BAHAN DIAMBIL DI BAG. UMUM.

PT Merck Tbk.  
Jl. T.B. Simatupang no. 8 Pasar Rebo  
Jakarta 13760  
Phone +62 21 8400081, 87791415  
Fax +62 21 8400492

Marketing Office  
Gedung Plaza PP II. 4  
Jl. T.B. Simatupang no. 57 Jakarta 13760  
Phone +62 21 8413889  
Fax +62 21 8400715, 8415537

PO Box 2249  
Jakarta 10022



Huning Farida (00613163)

# Amoli Organics Ltd.

Regd. Office & Factory : Plot No.: 322/4, 40 Shed Area, G.I.D.C, Vapi 396 195 Gujarat  
Phone : 91-260-432183, 426832 Fax.: 91-260-431982



## CERTIFICATE OF ANALYSIS

IBUFENAC SODIUM EP/BP (Bromine free)

Lot No.: DS/0208/136	Mfg.Dt.: Aug. 2002	Receipt Dt.: 29/08/2002
Weight: 525.00kgs	Exp.Dt.: Jul. 2007	Report No.: AF 383/02-03

TEST	RESULTS	REQUIREMENTS
Appearance	A white powder passes	A white or slightly yellowish crystalline powder, slightly hygroscopic. Freely soluble in methanol; soluble in ethanol 96%; slightly soluble in acetone; practically insoluble in ether. It melts at about 280°C, with decomposition.
Identification	conformed	(A) BY IR Spectroscopy.
	conformed	(D) Reaction for sodium salts.
Clarity of solution % in MeOH/440nm	passes 0.008	Clear. NMT 0.05.
Related Substances	< 0.05 % < 0.05 %	By HPLC. Individual imp. Max. 0.2% Total imp. Max. 0.5 %.
Heavy metals	passes	NMT 10 ppm.
Loss on drying	0.17 %	NMT 0.5 %.
Assay	100.16 %	Bet. 99.0 % to 101.0 % (Calculated on dry basis).

SAMPLE COMPLIES AS PER EP 4TH/BP 2001.

At: srn

Checked by:

Manager Q.C.:  
Dt.: 31.08.2002

Alok P. Sharma  
Q. C. Executive



Certificate of Analysis

Colorcon Asia Pacific Pte Ltd  
 51 Merchant Road, #03-05 Merchant Square, Singapore 058283  
 Tel (+65) 438 0318 Fax (+65) 438 0178

PRODUCT METHOCEL\*\* K15M BATCH PB26012N02 DATE OF 26-Feb-01  
 PREMIUM EP NUMBER MANUFACTURE

	LIMITS	METHOD	RESULTS	ANALYST
Viscosity, cP (USP)	11250-21000	2027	18,105	TD
Methoxyl, %	19.0 - 24.0	2028	22.9	TD
Hydroxypropoxyl, %	7.0 - 12.0	2028	8.5	TD
Loss on Drying, %	5.0 max	2029	1.2	TD
Chlorides, %	0.5 max	2031	0.0	TD
Sulphated Ash, %	1.0 max	2032	0.2	TD
Particle Size, % Through No. 40 Sieve	99.0 min	2033	Passes Test	TD
Heavy Metals, ppm (as Pb)	10 max	2034	<10	TD
pH, 1% Soln. In Water	5.5 - 8.0	2036	5.5	TD
Appearance of Soln	Y-6/S3 max	2037	Passes Test	TD
Viscosity, mPa.s (EP)	6138 - 9030	2027	8,279	TD

This material meets all requirements of USP 24 for the monograph Hydroxypropyl Methylcellulose 2208 and the European Pharmacopoeia Monograph 348.

This material passes USP identification tests A,B and C and Ph.Eur identification tests A,B,C,D,E and F.

This material meets USP organic volatile Impurity limits. (Process Knowledge).

\*\*Methocel is a trademark of the Dow Chemical Company.

*Anjali A. Sathe*  
 Anjali A. Sathe  
 B.Sc. (Microbiology)  
 Quality Control Manager

COUNTRY OF ORIGIN USA  
 USE BY 26-Feb-06  
 ORDER NUMBER

**ETHOCEL**<sup>®</sup>  
IUM CELLULOSE ETHERS



Methocel\*\* K15M Premium is hydroxypropyl methylcellulose 2208 (hypromellose) which meets the requirements of the United States Pharmacopoeia XXIII and European Pharmacopoeia 3rd edition.

Test Item	Specification
Description	White to slightly off white, fibrous or granular powder.
Identity	Meets the requirements of the USP and PhEur
Appearance of solution	Less coloured than reference solution Y <sub>6</sub> and less opalescent than reference suspension III
pH (1% solution)	5.5-8.0
Methoxyl content	19.0-24.0%
Hydroxypropoxyl content	7.0-12.0%
Apparent viscosity	6138-9030 mPa.s (nominal value 7382 mPa.s by rotation)
Apparent viscosity	11250-21000 cP (nominal value 15000 cP by Ubbelohde)
Chlorides	maximum 0.5%
Heavy Metals	maximum 10ppm as Pb
Loss on drying	maximum 5.0%
Sulphated Ash	maximum 1.0%
Organic Volatile Impurities	will pass USP test <467>
Particle Size	minimum 99.0% through No 40 US standard sieve
Packaging	25Kg polylined fibre drums

The material has a recommended shelf life of five years from the date of manufacture if stored in well closed containers.

0545/10/97