

**FORMULASI DAN EVALUASI MIKROENKAPSUL  
NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT DENGAN PENYALUT  
METHOCEL E6 PREMIUM LV EP®**

**SKRIPSI**



**Oleh :**

**ASFIRATNA**

**03 613 118**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
DESEMBER 2007**

**FORMULASI DAN EVALUASI  
MIKROENKAPSUL NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT  
DENGAN PENYALUT METHOCEL E6 PREMIUM LV EP®**

**Yang Diajukan Oleh :**

**ASFIRATNA**

**03613118**

**Telah Disetujui Oleh :**

**Pembimbing Utama,**

**Pembimbing Pendamping,**



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



**Siti Zahliyatul M., SF., Apt**

**SKRIPSI**  
**FORMULASI DAN EVALUASI**  
**MIKROENKAPSUL NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT**  
**DENGAN PENYALUT METHOCEL E6 PREMIUM LV EP®**

**Oleh :**  
**ASFIRATNA**  
**03613118**

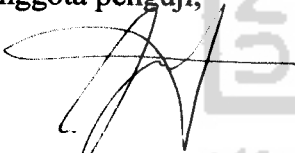
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

Tanggal: 13 Desember 2007

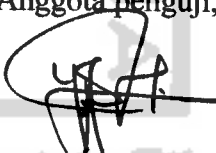
Ketua Penguji,

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

Anggota penguji,

  
Siti Zahiyatul M., S.F., Apt

Anggota penguji,

  
Yandi Syukri, M.Si., Apt



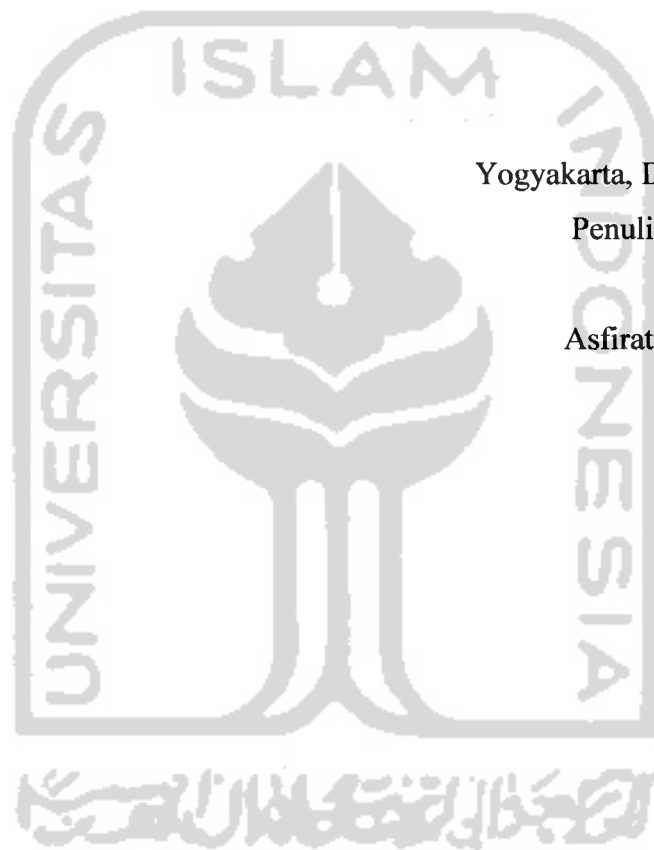
Mengetahui

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia

  
Akhmad Fauzi, S.Si, M.Si., PhD.

## 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.



Yogyakarta, Desember 2007

Penulis,

Asfiratna

## KATA PENGANTAR



*Assalamu`alaikum Wr.Wb.*

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan kasih sayang-Nya yang telah memberi karunia, petunjuk dan kemudahan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Formulasi dan Evaluasi Mikroenkapsul Natrium Diklofenak Lepas Lambat dengan Penyalut Methocel E6 Premium LV EP®”**. Skripsi ini merupakan salah satu syarat kelulusan guna memperoleh gelar kesarjanaan Strata-1 Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tanpa bantuan dan dorongan yang diberikan oleh berbagai pihak, penulisan skripsi ini tidak akan dapat terselesaikan. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak T.N. Saifullah Sulaiman, M.Si., Apt, selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Siti Zahliyatul M., S.F., Apt, selaku dosen pembimbing pendamping yang telah bersedia memberikan waktu, saran, dan sumbangan pemikiran dalam membimbing sekaligus memberikan pengarahan kepada penulis dari awal hingga akhir penyusunan skripsi ini.
2. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt, selaku dosen penguji dan Ketua Jurusan Farmasi Fakultas MIPA UII atas masukan demi kesempurnaan dalam penyusunan skripsi.
3. Bapak Akhmad Fauzi S.Si., M.Si.,PhD., selaku dekan Fakultas MIPA UII.
4. Bagian Laboratorium Teknologi Farmasi dan Biologi Farmasi Universitas Islam Indonesia atas bantuan dan kerja samanya.
5. Segenap civitas akademika Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang secara tidak langsung sudah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

6. Semua pihak yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penyusun menyadari bahwa penyusunan skripsi ini jauh dari kesempurnaan dan tidak lepas dari kekurangan, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian.



Yogyakarta, 28 November 2007

Penulis,

Asfiratna

<b>C. Analisis Hasil.....</b>	<b>36</b>
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>37</b>
<b>A. Mikroenkapsul Lepas Lambat.....</b>	<b>37</b>
<b>B. Evaluasi Distribusi Ukuran Partikel .....</b>	<b>38</b>
<b>C. Penetapan Kadar Natrium Diklofenak dalam</b>	
<b>Mikroenkapsul.....</b>	<b>40</b>
1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum.....	40
2. Pembuatan Kurva Baku dalam Metanol.....	41
3. Penetapan Kadar dalam Mikroenkapsul.....	42
<b>D. Uji Disolusi .....</b>	<b>42</b>
1. Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum.....	42
2. Pembuatan Kurva Baku dalam Medium disolusi.....	43
3. Profil Disolusi dan Kecepatan Pelepasan Obat.....	44
4. Kinetika Orde dan Mekanisme Pelepasan Obat.....	48
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>50</b>
<b>A. Kesimpulan.....</b>	<b>50</b>
<b>B. Saran.....</b>	<b>50</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>51</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>54</b>

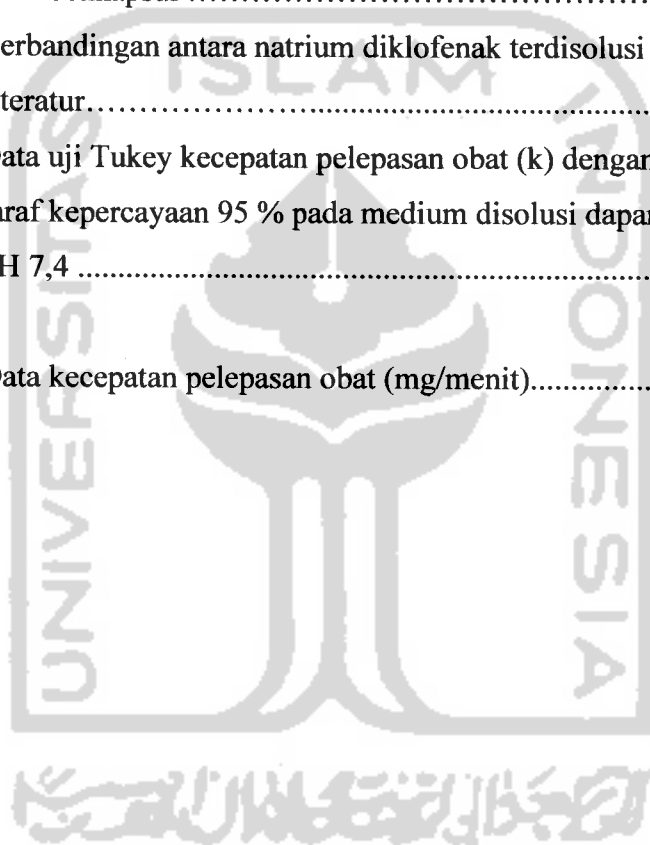
## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Profil konsentrasi plasma obat terhadap waktu .....	7
Gambar 2. Kontrol difusi pelepasan obat oleh polimer yang larut air.....	13
Gambar 3. Konsep matriks yang ditanam sebagai suatu mekanisme Pelepasan terkontrol .....	14
Gambar 4. Model pembatasan tidak langsung dari desain bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan .....	15
Gambar 5. Skema proses <i>spray drying</i> secara umum .....	16
Gambar 6. Jangkauan rata-rata ukuran partikel .....	17
Gambar 7. Grafik interpretasi profil disolusi jumlah kumulatif sebagai fungsi waktu.....	19
Gambar 8. Struktur Natrium diklofenak.....	23
Gambar 9. Konsentrasi plasma diklofenak .....	24
Gambar 10. Struktur kimia.....	25
Gambar 11. Skema pembuatan dan uji karakteristik mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat .....	30
Gambar 12. Diagram aliran udara kering.....	32
Gambar 13. Diagram aliran produk dan penyemprotan nozzle.....	32
Gambar 14. Mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat.....	37
Gambar 15. Hasil foto mikroenkapsul dibawah mikroskop elektrik .....	38
Gambar 16. Grafik distribusi ukuran partikel .....	39
Gambar 17. Hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam metanol .....	40
Gambar 18. Profil kurva baku natrium diklofenak dalam metanol .....	41
Gambar 19. Grafik penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak pada larutan dapar fosfat pH 7,4 .....	43
Gambar 20. Grafik profil kurva baku natrium diklofenak dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 .....	44
Gambar 21. Kurva % natrium diklofenak terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 .....	45
Gambar 22. Kurva % natrium diklofenak terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 .....	45



## DAFTAR TABEL

Tabel I.	Klasifikasi sistem biofarmasetik/BCS Class .....	21
Tabel II.	Persyaratan HPMC menurut USP XXIII .....	25
Tabel III.	Formula mikroenkapsul lepas lambat Natrium diklofenak dengan penyalut Methocel E6 PremiumLV EP® .....	29
Tabel IV.	Pengaturan parameter <i>spray drier</i> .....	31
Tabel V.	Hasil penetapan kadar natrium diklofenak dalam Mikroenkapsul .....	42
Tabel VI.	Perbandingan antara natrium diklofenak terdisolusi (%) dengan literatur.....	46
Tabel VII.	Data uji Tukey kecepatan pelepasan obat (k) dengan taraf kepercayaan 95 % pada medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 .....	47
Tabel VIII.	Data kecepatan pelepasan obat (mg/menit).....	47



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Contoh perhitungan hasil disolusi pada formula I .....	55
Lampiran 2.	Data hasil uji disolusi .....	57
Lampiran 3.	Data hasil penetapan kadar natrium diklofenak .....	60
Lampiran 4.	Data perhitungan distribusi ukuran partikel .....	61
Lampiran 5.	Kurva hasil pengukuran panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak .....	64
Lampiran 6.	Data absorbansi baku natrium diklofenak dalam metanol.....	65
Lampiran 7.	Kurva baku natrium diklofenak dalam methanol .....	65
Lampiran 8.	Grafik penentuan panjang gelombang serapan maksimum pada pH 7,4 .....	66
Lampiran 9.	Data kurva baku natrium diklofenak dalam medium disolusi larutan dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 275 nm .....	67
Lampiran 10.	Hasil Pengukuran kurva baku pada medium dapar fosfat pH 7,4 .....	67
Lampiran 11.	Sertifikat methocel E6 premium LV EP.....	68
Lampiran 12.	Analisis statistik one way anava dan uji <i>tukey</i> dengan taraf kepercayaan 95% untuk konstanta pelepasan (K) .....	69

**FORMULASI DAN EVALUASI  
MIKROENKAPSUL NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT  
DENGAN PENYALUT METHOCEL E6 PREMIUM LV EP®**

**INTISARI**

Mikroenkapsulasi merupakan suatu proses pembuatan mikroenkapsul dengan menggunakan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan atau dispersi. Penelitian kali ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan sediaan mikroenkapsul lepas lambat dengan penyalut methocel E6 premium LV EP® dengan berbagai konsentrasi pada pH 7,4. Methocel E6 Premium LV EP® dapat digunakan sebagai penyalut pada proses mikroenkapsulasi karena kemampuannya untuk memberikan lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti. Mikroenkapsul dibuat dengan cara natrium diklofenak didispersikan kedalam larutan penyalut dengan perbandingan 1:0,7; 1:0,85 dan 1:1, dilakukan proses mikroenkapsulasi dengan menggunakan metode *spray drying*. Selanjutnya dilakukan uji disolusi dan evaluasi ukuran partikel. Harga slope yang diperoleh dari kurva hubungan antara kadar natrium diklofenak terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu akan menunjukkan kecepatan pelepasan obat. Data hasil uji disolusi selanjutnya dianalisis dengan metode statistik anava satu jalan dilanjutkan dengan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95 %. Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya penambahan penyalut methocel E6 premium LV EP® dengan variasi konsentrasi pada masing-masing formula mempengaruhi kecepatan pelepasan obat. Semakin besar konsentrasi penyalut yang ditambahkan maka kecepatan pelepasan obat akan semakin kecil.

Kata kunci : Mikroenkapsulasi, Methocel E6 Premium LV EP®, Natrium diklofenak, *Spray drying*

# **THE FORMULATION AND EVALUATION OF SUSTAINED RELEASE SODIUM DICLOFENAC MICROENCAPSULE COATED WITH METHOCEL E6 PREMIUM LV EP®**

## **ABSTRACT**

Microencapsulation is a process of microencapsulate by using a thin polymer to the small solid particles or drop of dilution or disperse. This study was aimed to find out the release profile of sustained release microcapsule from methocel E6 premium LV EP® with various concentration at pH 7,4. Methocel E6 premium LV EP® can used as coating material in microencapsulating process because of the ability to give the cohesive flimsy coat with the core substance. Microcapsule was made by disperse of sodium diclofenac into polymer solution with the comparison 1:0,7; 1:0,85 and 1:1, microencapsulating process conducted by using spray drying method. The slope value that obtained from curve of relation between concentration of sodium diclofenac with time will show the drug release rate. The result of dissolution test analyzed using one way anova and continued with tukey test with 95 % confidence level. This study showed that the addition of coating material methocel E6 premium LV EP® with the various concentration at each formulas was influence drug release rate. If the concentration of coating material is adding higher so the drug release will be smaller.

Keyword : Microencapsulation, Methocel E6 Premium LV EP, Sodium diclofenac, Spray drying



**FORMULASI DAN EVALUASI MIKROENKAPSUL  
NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT DENGAN PENYALUT  
METHOCEL E6 PREMIUM LV EP®**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm.)

Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Yang diajukan oleh :

**ASFIRATNA**  
**03 613 118**

**JURUSAN FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
DESEMBER 2007**

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Natrium diklofenak termasuk obat antiinflamasi non steroid turunan asam aril asetat. Turunan ini memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik yang cukup tinggi, dan terutama digunakan sebagai antirematik (Siswandono & Soekardjo, 2000). Natrium diklofenak yang diberikan pada orang sehat dengan dosis tunggal 150 mg akan cepat di absorpsi, didistribusikan dan dieliminasi. Plasma level natrium diklofenak dapat dipelihara hanya dengan pengontrolan kecepatan penghantaran di saluran gastrointestinal. Absorpsi natrium diklofenak dipengaruhi oleh kecepatan pengosongan lambung dan pH lokasi saluran gastrointestinal (Thakker dkk, 1992). Natrium diklofenak mempunyai titik lebur 150-160°C.

Salah satu yang menarik untuk diteliti adalah sediaan obat dengan pelepasan bahan aktif yang diperlambat. Sediaan ini memberikan fenomena yang menarik dalam waktu pelepasan, jumlah ataupun pola pelepasan dari obatnya. Sementara ini dimanfaatkan untuk mengatasi masalah-masalah yang ditimbulkan oleh waktu paro obat dalam plasma yang rendah, sempitnya daerah keamanan obat maupun obat yang dapat mengiritasi dinding saluran pencernaan. Jenis sediaan obat dengan pelepasan diperlambat dapat mencegah tingginya konsentrasi obat dalam plasma. Disamping itu, pelepasan bahan aktif dalam saluran pencernaan dapat dikendalikan. Dengan demikian obat dengan waktu paro plasma yang rendah dapat dikurangi frekuensi pemberiannya.

Penelitian sebelumnya telah melakukan studi tentang sediaan lepas lambat natrium diklofenak menggunakan matriks hidrofilik HPMC yang menunjukkan terjadinya pengontrolan pada pelepasan natrium diklofenak dari sediaan (Bravo *et al.*, 2002).

Oleh karena itu, dicoba dikembangkan formulasi mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat dengan penyalut HPMC jenis lainnya yakni methocel E6 premium LV EP® yang mempunyai viskositas rendah. Methocel E6 premium LV EP® merupakan polimer hidrofilik yang mempunyai sifat sebagai *barrier* (penghalang) yang baik karena kemampuannya untuk membentuk gel yang

*viscous* ketika bahan tersebut melarut sehingga dapat menghambat masuknya air kedalam bahan inti sehingga dapat menghambat proses pelepasan obat.

Untuk itu akan dikembangkan penggunaan Methocel E6 Premium LV EP® sebagai penyalut dengan perbedaan konsentrasi pada masing-masing formula menggunakan metode *spray drying*. Metode yang digunakan disini adalah *spray drying* karena memiliki keunggulan dalam hal penciptaan luas permukaan yang tinggi, pengendalian ukuran partikel, pendinginan produk secara evaporatif, waktu kontak yang singkat, anti korosi dan homogen, sehingga diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan untuk membuat sediaan mikroenkapsul lepas lambat yang memenuhi persyaratan sesuai dengan literatur.

### **B. Perumusan Masalah**

1. Apakah Natrium diklofenak dapat diformulasi menjadi sediaan mikroenkapsul dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP® untuk sediaan lepas lambat?
2. Bagaimana profil disolusi dan karakteristik fisik dari sediaan mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP®?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui apakah natrium diklofenak dapat diformulasi menjadi sediaan mikroenkapsul dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP® untuk sediaan lepas lambat.
2. Untuk mengetahui profil disolusi dan karakteristik fisik dari sediaan mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP®.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini bermanfaat untuk mengetahui formulasi sediaan mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP® serta mengetahui profil disolusi dan karakteristik fisik dari sediaan mikroenkapsul lepas lambat yang dihasilkan.





## BAB II STUDI PUSTAKA

### A. Tinjauan Pustaka

#### 1. Sediaan Lepas Lambat

##### a. Umum

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap agar pelepasannya diperlambat sehingga dapat memperpanjang aksi obatnya (Ansel *et al.*, 1999).

Secara umum menurut Ansel *et al.* (1999), obat yang cocok untuk dibuat dalam bentuk *extended-release* mempunyai karakteristik sebagai berikut :

- (1) Obat tersebut memiliki kecepatan absorpsi dan eliminasi yang tidak terlalu cepat ataupun tidak terlalu lambat. Obat dengan kecepatan absorpsi terlalu lambat dan kecepatan eliminasi terlalu lambat secara langsung memberikan aksi yang lama sehingga tidak diperlukan preparasi obat dengan bentuk sediaan yang diperlama.
- (2) Diabsorpsi secara keseluruhan di saluran cerna.
- (3) Obat tersebut diberikan dalam dosis yang relatif kecil. Obat dengan dosis yang terlalu besar tidak cocok di desain sebagai *extended-release* karena tablet atau kapsul yang dihasilkan akan terlalu besar sehingga sulit ditelan.
- (4) Memiliki indeks terapi yang baik. Obat dengan indeks terapi yang sempit tidak dianjurkan untuk dibuat dalam bentuk *extended-release* karena adanya *dose dumping* dari sediaan sehingga dapat mencapai level toksik dari suatu obat.
- (5) Obat yang digunakan untuk pengobatan dalam kondisi kronik.

Mempertahankan kadar obat konstan dalam darah dan jaringan untuk jangka waktu yang lama diperlukan oleh banyak penyakit, misalnya pada pengobatan gangguan tekanan darah, penyakit infeksi, gangguan sistem jantung dan peredaran darah, rasa nyeri, gangguan hormonal, alergi, rasa nyeri, gangguan hormonal serta pada terapi substitusi dan pada upaya profilaktik. Kecenderungan biasanya selalu mengarah ke preparat depot. Sediaan obat semacam ini menjamin

pelepasan zat aktif dengan diperlama (dihambat), tidak hanya menjamin kerja farmakologis yang homogen, melainkan juga mengurangi kerja sampingan obat. Juga dimungkinkan penghematan obat, oleh karena jumlah zat aktif total dapat direduksi. Keuntungan lainnya adalah bahwa pasien hanya sekali sehari (kadang-kadang dua kali) dalam menggunakan obat. Oleh karena pada malam hari pasien tidak menelan obat, maka pasien dapat menggunakan waktunya untuk tidur (Voigt,1995).

b. Tujuan Sediaan Lepas Lambat

Tujuan dasar terapi pada banyak obat adalah untuk mencapai suatu tingkat mantap dari darah atau jaringan yang secara terapis efektif dan tidak toksik untuk suatu periode waktu yang panjang. Desain regimen pemberian dosis yang tepat merupakan unsur penting dalam membantu mencapai tujuan ini. Tujuan dasar desain bentuk sediaan adalah untuk mengoptimalkan penyampaian obat, sehingga mencapai suatu ukuran kontrol dari efek terapi dalam menghadapi fluktuasi yang tidak tentu dalam lingkungan *in vivo* dimana pelepasan obat berlangsung. Hal ini biasanya dilakukan dengan memaksimalkan bioavailabilitas obat, yakni dengan berusaha mempertahankan suatu laju maksimum dan memperbesar absorpsi obat, tetapi kontrol dari aksi obat melalui formulasi juga termasuk mengontrol bioavailabilitas untuk mengurangi laju absorpsi obat (Lordi,1994).

c. Keuntungan dan Kerugian Sediaan Lepas Lambat

Keuntungan dari penggunaan bentuk sediaan farmasi lepas lambat menurut Ansel *et al* (1999) adalah :

- (a) Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah,
- (b) Mengurangi frekuensi pemberian obat,
- (c) Meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien,
- (d) Mengurangi resiko efek samping,
- (e) Mengurangi biaya secara ekonomis meskipun harga sediaan lebih mahal dibanding konvensional, tetapi apabila dihitung menggunakan pertimbangan efek dan lama penggunaan, pemakaian sediaan terkontrol akan lebih ekonomis.

Selain memiliki keuntungan, sediaan tablet lepas lambat juga mempunyai beberapa kerugian sebagai berikut (Syukri, 2002) :

- (a) Resiko terjadinya penumpukan bila laju pelepasan lambat dan obat harus selalu bekerja selama 24 jam.
- (b) Kesulitan pengeluaran obat dengan cepat bila terjadi toksisitas gawat atau alergi.
- (c) Adanya pengulangan dan keteraturan efek farmakologi tergantung pada laju pengosongan lambung.
- (d) Sering terjadi perubahan skema pelepasan zat aktif bila obat tidak seluruhnya ditelan melainkan dipecah, digerus atau dikunyah, dengan resiko terjadi over dosis, pelepasan tidak pada tempatnya dan selanjutnya terjadi keadaan kurang dosis.
- (e) Tipe sediaan lepas lambat

Secara umum sediaan lepas lambat dapat dibagi menjadi 3 kelompok besar yaitu (Ansel *et al.*, 1999) :

1) *Repeat action tablet*

Jenis tablet ini dibuat sedemikian rupa supaya suatu dosis awal dari obatnya dilepaskan, dan dosis kedua setelah beberapa waktu berselang. Tablet jenis ini memungkinkan pelepasan dua dosis obat dari sebuah tablet, sehingga mengurangi pemakaian obat yang berulang kali.

Tablet ini paling tepat untuk obat yang memiliki dosis rendah, dipakai untuk keadaan kronik dan untuk obat yang mempunyai pola absorpsi biasa dengan laju absorpsi dan ekskresi yang layak kecepatannya.

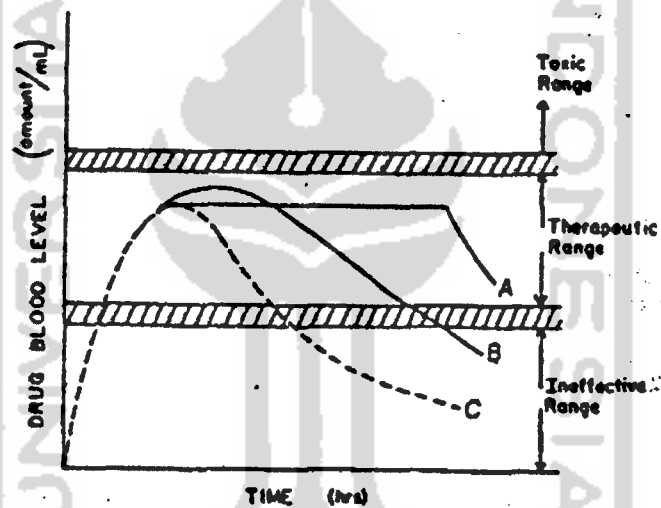
2) *Sustained-release dosage form*

Bentuk sediaan *sustained release* terdiri dari sebuah dosis awal atau inisial yang dilepaskan setelah pemakaian. Diikuti pelepasan obat secara bertahap selama jangka waktu tertentu. Tujuan tipe sediaan ini adalah untuk memperoleh kadar terapeutik obat dalam darah secara cepat dan mempertahankannya dengan dosis yang diperlama pelepasannya. Idealnya kadar obat dalam darah akan bertahan pada rentang terapeutik.

3) *Prolong action preparation*

Sediaan ini mirip dengan *sustained release dosage forms*, hanya tidak mempunyai *loading dose* untuk mendapatkan kadar terapi awal pemakaian obat. Sediaan *prolong action* menghasilkan pelepasan yang lambat dari zat aktif pada kecepatan dimana akan dihasilkan durasi aksi yang lebih lama dibandingkan dosis tunggal. Pelepasan obat pada sediaan ini berlangsung secara lambat dan memberikan cadangan obat terus menerus dalam waktu tertentu.

Ilustrasi dari ketiga tipe pelepasan obat dari sediaan lepas lambat dapat dilihat pada Gambar 1 sebagai berikut (Chiaou and Robinson, 1990) :



**Gambar 1.** Profil konsentrasi plasma obat terhadap waktu menunjukkan hubungan antara sistem penghantaran secara *controlled-release* (A), *prolonged-release* (B) dan *conventional-release* (C)

d. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Pembuatan Sediaan Lepas Lambat

Beberapa sifat fisika kimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Jantzen and Robinson, 1995) :

(a) Dosis

Produk oral yang mempunyai dosis  $> 0,5$  g sangat sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat karena dengan dosis yang lebih besar akan dihasilkan volume sediaan yang tidak dapat diterima sediaan oral.

(b) Kelarutan

Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah atau tinggi tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah untuk kelarutan pada sediaan lepas lambat adalah 0,1 mg/ml. Obat yang kelarutannya tergantung pada pH, khususnya pH fisiologis akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH dalam saluran cerna (gastrointestinal) yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusinya.

(c) Koefisien Partisi

Secara umum didefinisikan sebagai perbandingan fraksi obat yang larut minyak berbatasan dengan yang larut dalam fase polar. 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.

(d) Stabilitas Obat

Sediaan lepas lambat dirancang untuk melepaskan dalam saluran GI, sehingga obat yang tidak stabil dalam lingkup isi cairan usus kemungkinan sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat.

(e) Ukuran Molekul

Bahan aktif yang tidak stabil terhadap lingkungan yang bervariasi di sepanjang saluran cerna (enzim, pH, usus) sulit untuk diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat. Senyawa yang tidak stabil diusus halus dapat menurunkan ketersediaan hayati ketika diformulasikan dalam bentuk sediaan lepas lambat sedangkan senyawa yang tidak stabil dalam lambung dapat diformulasi dalam bentuk *prolong release*.

Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Jantzen and Robinson, 1995) :

(a) Metabolisme

Obat secara signifikan sebelum diabsorpsi maka dimetabolisme terlebih dahulu sehingga jaringan intestinal dapat menurunkan ketersediaan hayati. Sebagian besar enzim dinding intestinal jenuh.

(b) Absorpsi

Tujuan sediaan *sustained release* adalah sistem penghantaran yang terkontrol sehingga kecepatan pelepasan obat lebih rendah dari kecepatan absorpsi obat. Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit dibuat sediaan lepas lambat. Batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsi untuk sediaan oral adalah sekitar 0,25 jam dengan asumsi waktu transit gastrointestinal 10-12 jam.

(c) Volume Distribusi

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

(d) Durasi

Obat dengan waktu paro yang pendek dengan dosis yang besar lebih cocok untuk sediaan lepas lambat. Sedangkan obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya dapat mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu sediaan lepas lambat.

(e) Indeks Terapetik

Obat dengan indeks terapetik yang sempit memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam daraah. Untuk itulah sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya.

f. Prinsip perpanjangan kerja dan mekanisme pelepasan obat

Mekanisme pelepasan obat dari sediaan *sustained release* tablet didasarkan pada prinsip-prinsip biofarmasetika dan farmakokinetika. Jika diharapkan kadar obat konstan, maka pola pelepasan obatnya diatur yaitu apabila diasumsikan pelepasan obat mengikuti order nol, berarti kecepatan pelepasan

tidak tergantung kadar obat. Supaya kadar obat dalam darah tetap maka kecepatan obat yang dikeluarkan dari tubuh harus sama dengan yang masuk dalam darah. (Syukri, 2002).

Untuk mendapatkan pelepasan obat mengikuti orde nol, digunakan beberapa mekanisme dan modifikasi pola penghantaran obat yaitu (Syukri, 2002):

- (1) Difusi dengan menggunakan membran polimer yang tidak larut atau yang larut sebagian. Disini koefisien partisi obat ke dalam membran merupakan salah satu faktor yang menentukan kecepatan pelepasan obatnya.
- (2) Disolusi dengan menggunakan teknik penyalutan atau disalut dengan penyalut yang sama tetapi beda tebal penyalutnya.
- (3) Osmosis dengan menggunakan membrane semi permeabel yang dapat menciptakan perbedaan tekanan osmotik dalam dan diluar sel.

## **2. Mikroenkapsul**

### **a. Umum**

Menurut Thies (1996), mikroenkapsul adalah partikel kecil yang mengandung suatu zat aktif atau bahan inti yang dikelilingi suatu pelapis atau sel. Menurut Risch (1995), mikroenkapsulasi memberikan sarana untuk mengubah komponen dalam bentuk cairan menjadi partikel padat dan melindungi materi dari pengaruh lingkungan. Perlindungan yang diberikan oleh mikroenkapsulasi dapat mencegah degradasi karena radiasi cahaya atau oksigen, dan juga memperlambat terjadinya evaporasi (Permadi, 2003).

Mikroenkapsul dapat digunakan dalam sediaan lepas lambat, penutup rasa pahit pada tablet kunyah, untuk mencegah terjadinya reaksi antar bahan aktif secara kimiawi dan masih banyak kegunaan lain. Untuk pembuatannya diperlukan bahan inti dan bahan penyalut. Komposisi bahan inti dapat berupa inti cairan misalnya suatu bahan yang terdispersi atau bahan terlarut, dapat pula berupa inti padatan yang terdiri dari campuran bahan aktif, stabilisator, bahan pengisi, pelambat atau pemicu disolusi (Fudholi dan Sulaiman, 1998).

## b. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana padatan, cairan atau bahkan gas akan dienkapsulasi kedalam ukuran partikel mikroskopik dengan pembentukkan penyalut tipis pada dinding material mengelilingi bahan yang akan dienkapsulasi (Ansel *et al*, 1999).

Mikroenkapsulasi memberikan sarana mengubah cairan menjadi zat padat, mengubah sifat koloidal dan sifat-sifat permukaan, memberi perlindungan terhadap pengaruh lingkungan, serta mengontrol pelepasan karakteristik atau penyediaan bahan-bahan tersalut. Karena kecilnya partikel, maka bagian-bagian obat dapat dibagikan secara luas melalui saluran cerna, sehingga menaikkan potensi penyerapan obat. Penggunaan mikroenkapsulasi dapat meliputi obat lepas lambat atau obat dengan kerja diperpanjang, penutupan rasa tablet kunyah, suspensi, tablet lapis tunggal yang mengandung bahan-bahan yang tidak tercampurkan secara kimia (Bakan, 1994).

Tipe proses enkapsulasi biasanya dimulai dengan melarutkan bahan penyalut, misalnya gelatin, didalam air. Material yang akan dienkapsulasi ditambahkan dan campuran dua fase tadi diaduk. Dengan pecahnya material yang dienkapsulasi menjadi partikel yang lebih kecil, larutan dari material kedua ditambahkan, biasanya akasia. Kemudian droplet-droplet tadi akan membentuk film atau penyalut disekitar zat aktif yang akan dienkapsulasi sebagai akibat tegangan antar permukaan yang sangat rendah dari endapan air atau pelarut pada dinding bahan, sehingga penyalutan film yang ketat berkelanjutan tetap melekat pada partikel. Hasil akhir dari mikroenkapsul kering bersifat *free-flowing*, mencirikan partikel dari material yang disalut (Ansel *et al*, 1999)

Pada cairan pendispersi yang mengandung material dinding yang berupa polimer atau koloid dalam bentuk terlarut atau koloid dalam bentuk terlarut, zat yang akan dibungkus didistribusikan (sistem dua fase). Pada pengaturan harga pH yang cocok, akan diikuti oleh berkurangnya kelarutan polimer atau koloid sehingga terjadi pemisahan material dinding sebagai fase cair atau melalui ikatan makromolekul yang muatannya berlawanan menjadi suatu kompleks dengan kelarutan yang lebih rendah. Juga melalui penambahan elektrolit (penggaraman) material dinding dipisahkan dalam bentuk cairan. Pada umumnya proses ini



di pe m. menyebabkan terjadinya penurunan suhu. Material dinding cair selanjutnya membungkus inti yang akan dikapsulkan dan secara lambat laun membangun lapisan penyalut (Voigt,1995).

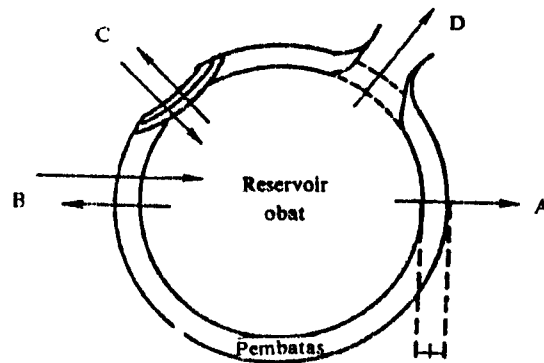
(B be bi: hi ge be fo co d. m. Pemilihan bahan penyalut yang tepat sangat menentukan sifat fisika dan kimia mikroenkapsul. Bahan penyalut harus dapat memberikan lapisan tipis yang kohesif dan tidak bereaksi dengan bahan inti, serta dapat menghasilkan sifat yang diinginkan seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas dan stabilitas yang baik (Fudholi dan Sulaiman,1998).

Ketebalan dinding kapsul dapat dikendalikan. Dinding kapsul dapat diwarnai atau dihidrofobkan selama pembuatannya. Untuk meninggikan daya tahan dari kapsul gelatin, dapat dilakukan pengerasan dengan formaldehid. Hasil yang lebih keras dan salutan yang sangat tidak permeable dapat diperoleh dengan glioksal, metilglioksal, 2,3-pentadion atau 3,4-heksadion. Bahan pengeras semacam itu menyebabkan dihasilkannya sediaan obat dengan pembebasan bahan aktif diperlama (Voigt,1995).

#### c. Bahan Inti dan Penyalut dalam Mikroenkapsul

Bahan inti didefinisikan sebagai bahan spesifik yang akan disalut, dapat berupa cairan atau padatan. Komposisi bahan inti dapat bervariasi, seperti inti cairan dapat meliputi bahan terdispersi dan/atau bukan terlarut. Inti zat padat dapat berupa campuran dari bagian-bagian yang aktif, stabilisator, pengencer, pengisi dan penghambat atau pemacu pelepasan. Kemampuan memvariasikan komposisi bahan inti memungkinkan fleksibilitas yang jelas, dan menggunakan karakteristik tersebut sering memberikan rancangan yang baik serta pengembangan sifat mikrokapsul yang diinginkan (Bakan, 1994).

Pemilihan bahan penyalut yang tepat sangat menentukan resultan sifat fisika dan kimia dari mikroenkapsul, sehingga pemilihan ini harus mendapat pertimbangan yang semestinya. Bahan penyalut harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia dan tidak dapat bereaksi dengan bahan inti, dan memberikan sifat penyalutan yang diinginkan, seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat-sifat optik dan stabilitas. Bahan penyalut yang digunakan pada metode mikroenkapsulasi sampai batas tertentu mudah diperbaiki pada keadaan tertentu. Misalnya pewarna dapat



**Gambar 4.** Model pembatasan tidak langsung dari desain bentuk sediaan pelepasan berkesinambungan (A) Difusi obat melalui batas tersebut, (B) Permeasi pembatas dengan elusi media yang diikuti oleh difusi obat, (C) Erosi pembatas, melepas obat, (D) Rusaknya batas akibat permeasi media pengelusi (Lordi,1994).

Dasar (pokok) pembatas dari pelepasan terkendali menyiratkan bahwa suatu lapisan bahan penghambat dimasukkan diantara obat dan medium elusi. Pelepasan obat yang dihasilkan dari difusi obat melalui pembatasan, permeasi dari pembatas oleh lembab atau erosi dari pembatas tersebut. Disamping komposisi pembatas dan sifat-sifat fisika kimia, ketebalan serta integritas pembatas merupakan variable penting dalam mengontrol pelepasan obat (Lordi, 1994).

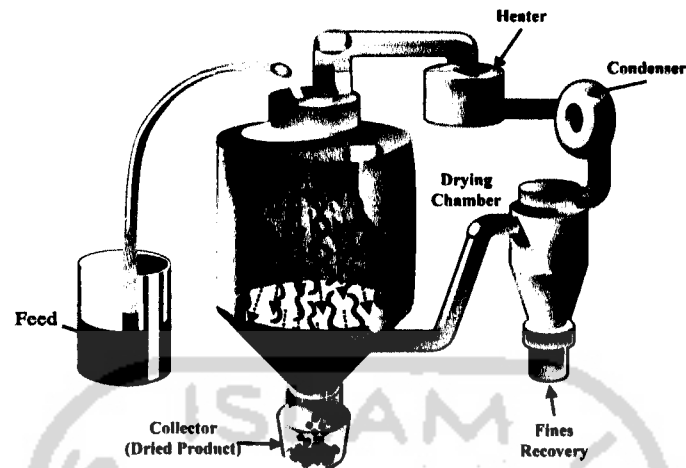
### 3. *Spray drying*

#### a. Pengertian

*Spray drying* adalah salah satu teknik pengeringan yang paling lama dan merupakan teknologi yang tersedia untuk mengubah cairan atau pasta dengan viskositas rendah menjadi padatan kering (*free-flowing powder*) dalam satu unit operasi (Wendel, 2005).

*Spray drying* sangat luas diaplikasikan, metode teknis yang digunakan untuk mengeringkan produk berair atau larutan organik, emulsi dan sebagainya, dalam industri kimia dan makanan. Teknik ini juga mempunyai keuntungan dalam pengurangan berat dan volume. Teknik ini mengubah makanan dari bentuk cair menjadi partikel kering dengan penyemprotan makanan kedalam medium pemanasan kering. (Anonim, 2002).

b. Prinsip kerja *spray drying*



**Gambar 5.** Skema proses *spray drying* secara umum ( Wendel, 2005)

Prinsip dari *spray drying* mencakup penguapan kelembaban dari material yang teratomisasi dengan mencampur penyemprotan dan pengeringan medium. Medium keringnya secara khusus adalah udara. Proses pengeringan sampai kandungan kelembaban yang diinginkan telah mencapai penyemprotan partikel dan produknya telah terpisah dari udara (Anonim, 2002).

Tahapan proses *spray drying* mencakup tiga tahapan, yakni :

- (1) Emulsi atau dispersi material inti yang dikonsentrasikan (terdiri dari 40-60% b/v) ke dalam larutan material penyalut, larutan inti diatomisasi menjadi bentuk droplets.
- (2) Droplets kecil dicampur dengan aliran udara panas, cairan dievaporasi dan dihasilkan padatan kecil.
- (3) Serbuk kering dipisahkan dari aliran gas dan dikumpulkan. Produk akhir biasanya berukuran sama dan bentuknya sebagai droplets yang diatomisasi (Thies, 1996).

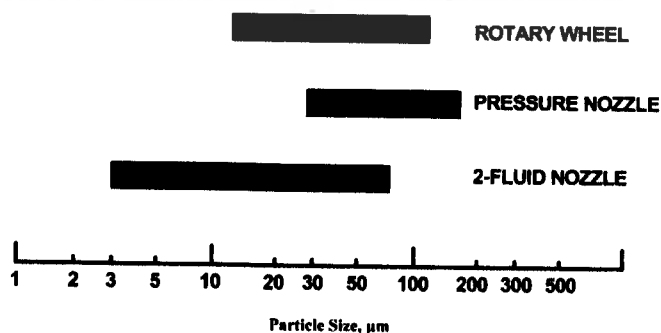
c. Keuntungan dan kerugian *spray drying*

Beberapa alasan mengapa teknologi dari *spray drying* banyak diaplikasikan oleh sejumlah besar industri diantaranya adalah sebagai berikut (Wendel, 2005) :

- (a) Teknologi ini dapat mengubah bentuk cairan menjadi produk *spray-dried*.
- (b) Sifat-sifat fisik dari produk yang dihasilkan (seperti ukuran partikel, bentuk, kelembaban dan sifat alir) dapat dikontrol dengan seleksi pemilihan alat dan manipulasi pada variabel proses.
- (c) Proses *spray drying* memerlukan waktu yang singkat hanya dalam hitungan *milliseconds* atau beberapa detik saja, tergantung dari kondisi dan pengaturan alat.
- (d) *Spray drying* sangat sesuai untuk produk yang sensitif terhadap pemanasan.
- (e) Sifat korosif dan abrasif material dapat diakomodasi karena kontak antara material dan bagian mesin sangat kecil dibandingkan dengan proses granulasi lainnya.
- (f) Biaya yang diperlukan sangat efektif, khususnya untuk produk dengan volume yang besar.
- (g) Keseluruhan proses dapat ditangani secara otomatis

Selain keuntungan teknologi *spray drying* juga mempunyai kerugian yakni (Wendel, 2005) :

- (a) Tidak cocok untuk memproduksi granul dengan rata-rata ukuran partikel > 200 mikrometer yang ditunjukkan pada gambar 6.



**Gambar 6.** Jangkauan rata-rata ukuran partikel (Wendel, 2005)

#### 4. Disolusi

Metode *controlled release* atau *rate-controlled release* dan metode-metode yang sama mengindikasikan pelepasan obat dari sediaan telah direncanakan, diprediksikan dan lebih lambat dari keadaan normalnya. Bentuk sediaan *controlled release* melepaskan obatnya (in vitro) seperti yang telah diprediksikan oleh mekanisme fisikokimia yang dipercayakan pengerjaannya dalam kondisi fisiologis in vitro (Banakar, 1992).

Compendia mendeskripsikan bentuk sediaan *modified release* bahwa karakteristik pelepasan obatnya sebagai fungsi waktu dan/atau kondisi dari disolusi yang dipilih untuk menyempurnakan terapi atau menyediakan kenyamanan yang tidak tersedia pada sediaan konvensional. Saat ini, Pharmacopoeial Forum membagi dua bentuk sediaan *modified release*, yakni (Banakar, 1992) :

- a) Bentuk sediaan *modified release*, yang didefinisikan sebagai pelepasan obat terhadap waktu yang tepat setelah administrasinya (misalnya produk-produk enteric-coated). USP membatasi untuk tablet salut enterik bahwa tablet bertahan pada 1 jam dalam kondisi asam pada alat disintegrasi tanpa piringan. Akhir yang sukses pada tahapan ini, mereka harus menunjukkan 75% disolusi pada waktu 45 menit didalam pH 6,8.
- b) Bentuk sediaan *extended release* didefinisikan akan mengikuti paling sedikit dua bentuk reduksi pada frekuensi pendosisan jika dibandingkan dengan obat dalam bentuk konvensional. Bentuk sediaan ini biasanya diketahui sebagai *timed release*, *sustained release* atau bentuk sediaan *prolonged release*.

Prinsip dari bentuk sediaan *modified release*, yakni (Banakar, 1992):

- (1) Modifikasi kecepatan disolusi
  - (a) Modifikasi kelarutan,
  - (b) Modifikasi area spesifik,
  - (c) Modifikasi bentuk partikel dan struktur permukaan,
  - (d) Modifikasi kristalografi
  - (e) Modifikasi kondisi disolusi

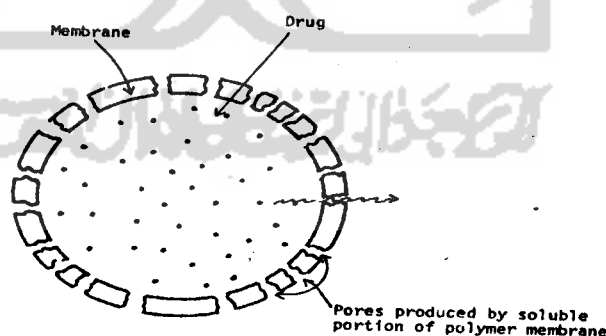
ditambahkan untuk memperoleh produk yang anggun atau penutupan, atau penyalutan dapat diplastisasi atau diubah secara kimia melalui ikatan silang, misalnya untuk mendapat disolusi atau permeabilitas yang terkontrol (Bakan,1994).

Polimer hidrofilik selulosa biasanya digunakan sebagai bahan pengisi berdasarkan sistem matriks yang ditablet. Hidroksipropilmetilselulosa (HPMC), biasanya digunakan sebagai matriks hidrofilik. Efektivitas dari sistem matriks hidrofilik ini didasarkan pada proses hidrasi dari polimer selulosa, pembentukan gel pada permukaan polimer, erosi tablet, dan pelepasan obat yang berkesinambungan. Tablet disiapkan dengan menambahkan HPMC dalam formulasi, dibuat menjadi granul dengan metode granulasi basah atau *roller compaction* dan dikompresikan menjadi tablet (Ansel *et al*, 1999).

#### d. Pelepasan Obat dari Mikroenkapsul

Menurut Voigt (1995), pelepasan bahan obat dari kapsul mikro dilakukan melalui beberapa cara:

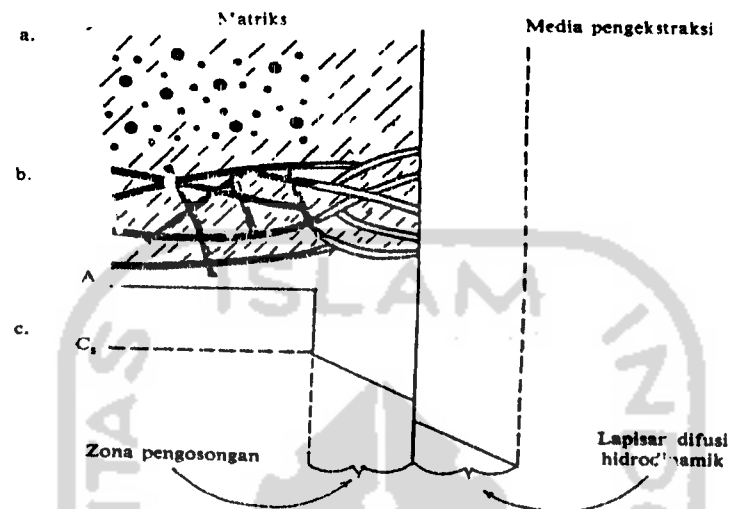
- Melalui tekanan, yang akan merobek dinding kapsul dan kandungannya dibebaskan,
- Melalui panas, yang meleburkan dinding kapsul atau merobek dinding melalui pembentukkan tekanan berlebih dibagian dalam kapsul,
- Melalui difusi melewati dinding kapsul,



**Gambar 2.** Kontrol difusi pelepasan obat oleh polimer yang larut air, contohnya polimer penyalut yang mengandung etilselulosa dan metilselulosa.

- Melalui melarutnya dinding dalam lingkungan air,
- Melalui perusakan secara enzimatik.

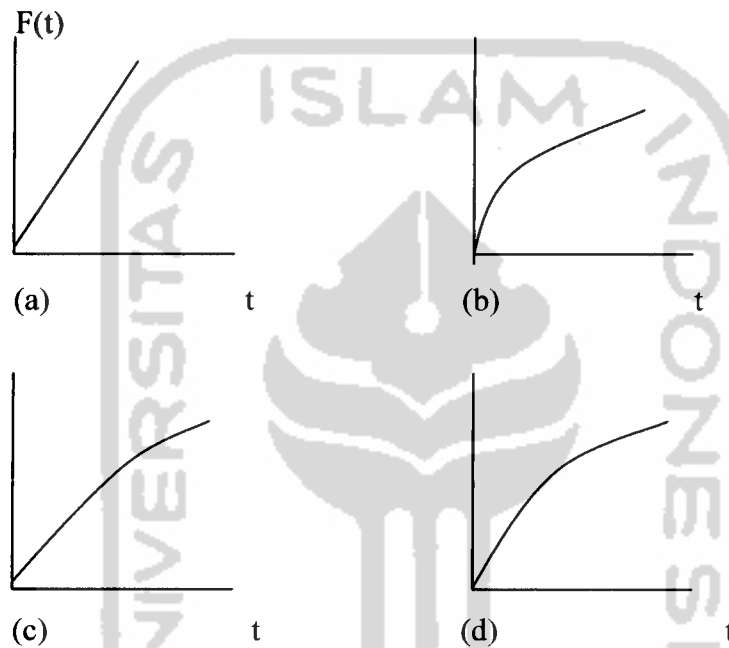
Dua dasar umum terlibat dalam penghambatan pelepasan obat dari formulasi-formulasi pelepasan berkesinambungan yang paling praktis adalah matriks yang ditanam dan prinsip pembatasan yang secara skematis terlihat dalam Gambar 3 dan 4.



**Gambar 3.** 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 sistem matriks (Lordi, 1994).

Obat didispersikan dalam suatu matriks bahan penghambat yang bisa dienkapsulasi dalam bentuk partikel-partikel kecil atau dikompresi kedalam tablet. Pelepasan dikontrol oleh kombinasi dari beberapa proses fisika. Ini termasuk permeasi matriks oleh air, pembocoran (ekstraksi atau difusi) obat dari matriks tersebut dan erosi dari bahan matriks. Cara lain, obat bisa dilarutkan dalam bahan matriks atau dibagi diantara matriks dan dilepaskan dengan difusi melalui bahan matriks atau dibagi diantara matriks dan cairan yang mengekstraksi. Matriks bisa dibuat dari bahan yang tidak larut atau bahan yang dierosikan (misalnya polimer-polimer silikon atau lemak) (Lordi, 1994).

- (2) Modifikasi kecepatan difusi
- Modifikasi ketebalan dari lapisan,
  - Modifikasi konsentrasi,
  - Modifikasi koefisien partisi,
  - Modifikasi porositas
  - Modifikasi koefisien difusi



**Gambar 7.** Grafik interpretasi profil disolusi jumlah kumulatif sebagai fungsi waktu, (a) orde nol; (b) orde satu; (c) disolusi berdasarkan *cube-root law*; (d) disolusi berdasarkan persamaan *square-root* (Banakar, 1992)

Fungsi hubungan antara jumlah kumulatif obat terlarut  $Q$  sebagai fungsi waktu. Selanjutnya fungsi ini dapat ditranskripsikan menjadi fungsi  $Q = f(t)$  yang ditunjukkan pada gambar 7 diatas. Bentuk sediaan dimana sejumlah obat permeasi kedalam larutan konstan untuk setiap interval waktu,  $Q = kt$  menjelaskan proses ini yang mengikuti kinetika orde nol ditunjukkan pada gambar 7 (a). Ketika kinetika disolusi dijelaskan dengan rumus  $Q = 1 - kt$  menggambarkan kinetika orde satu (gambar 7 (b)). Beberapa bentuk sediaan yang khusus yang berisi banyak partikel-partikel obat dengan bentuk dan ukuran yang sama, proses disolusinya dapat dijelaskan oleh hukum cube-root, dimana  $Q = 1 - (1 - kt)^3$  seperti ditunjukkan



pada gambar 7 (c). Sejumlah besar bentuk sediaan modified release yang mengandung sistem matriks, ketika obat akan melarut dari substansi *matrix-forming*, proses ini dikontrol oleh mekanisme difusi. Proses disolusi yang dikontrol oleh mekanisme difusi dapat dijelaskan oleh persamaan *square-root*, dimana  $Q = k\sqrt{T}$  seperti yang ditunjukkan gambar 7 (d) (Banakar, 1992).

Bentuk sediaan padat dan dispersi semi padat dalam administrasinya mengalami disolusi pada medium biologis, diikuti dengan absorpsi obat kedalam sirkulasi sistemik. Karakteristik fisik dari bentuk sediaan meliputi kemampuan pembasahan dari unit sediaan, kemampuan penetrasi dari medium disolusi, proses mengembang, deagregasi dan disintegrasi dari bentuk sediaan adalah beberapa faktor yang mempengaruhi karakteristik disolusi dari obat (Banakar, 1992).

Laju dimana suatu padatan melarut dalam pelarut dapat dirumuskan dengan persamaan Noyes dan Whitney, yaitu (Sulaiman, 2007) :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C) \dots\dots\dots (1)$$

dimana :

M = massa zat terlarut pada waktu t

dM/dt = Laju disolusi

D = koefisien difusi

S = Luas permukaan zat padat yang kontak dengan larutan

H = tebal lapisan difusi

C<sub>s</sub> = kelarutan dari zat padat

C = konsentrasi zat terlarut bpada waktu t

Jika konsentrasi C jauh lebih kecil daripada kelarutan obat C<sub>s</sub>/ keadaan sink (sink conditions), persamaan diatas menjadi (Sulaiman, 2007) :

$$dM/dt = DSC_s/h \dots\dots\dots (2)$$

Di dalam banyak kasus, kecepatan disolusi atau waktu yang dibutuhkan untuk obat melarut dalam cairan pencernaan menjadi kecepatan pembatas (*rate-limiting step*) dari proses absorpsi. Hal ini benar/ berlaku untuk obat yang diberikan dalam bentuk sediaan padat oral seperti tablet, kapsul atau suspensi, seperti halnya juga untuk obat yang diberikan secara intramuskular dalam bentuk



granul atau suspensi. Ketika kecepatan disolusi merupakan rate-limiting step, maka kecepatan disolusi dapat mempengaruhi absorpsi. Akibatnya, kecepatan disolusi dapat mempengaruhi onset, durasi dan intensitas respon, dan mengontrol keseluruhan bioavailabilitas obat dari suatu sediaan ( Sulaiman, 2007).

Berdasarkan *biopharmaceutics classification system (BCS)*, maka kelarutan dan permeabilitas suatu obat/ *new chemical entity (NCE)* dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelas, seperti yang tercantum pada Tabel I (Sulaiman, 2007).

**Tabel I.** Klasifikasi sistem biofarmasetik/BCS Class

Kelas I	Kelarutan tinggi – permeabilitas tinggi
Kelas II	Kelarutan rendah – permeabilitas tinggi
Kelas III	Kelarutan tinggi – permeabilitas rendah
Kelas IV	Kelarutan rendah – permeabilitas rendah

Secara *in vitro* kecepatan pelarutan obat ditentukan oleh, antara lain :

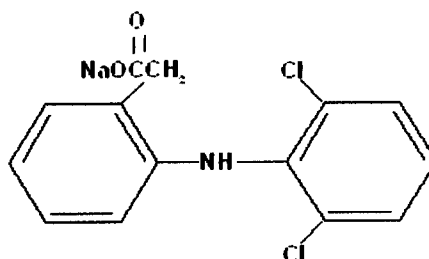
a) Sifat fisika kimia obat

Sifat fisika kimia obat padat mempunyai pengaruh yang sangat besar pada kinetika pelarutan, luas permukaan efektif obat dapat diperbesar dengan memperkecil ukuran partikel karena pelarutan pada permukaan solut maka laju pelarutan akan semakin besar dengan luas permukaan yang semakin besar. Bentuk geometri partikel yang mempengaruhi luas permukaan selama pelarutan permukaan berubah secara konstan (Shargel dan Yu, 1999).

Kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi laju pelarutan. Umumnya obat dalam bentuk garam yang terionisasi lebih larut dalam air dibandingkan bentuk asam atau basa bebasnya. Polimorfi yang mempunyai struktur kimia identik tetapi menunjukkan kinetika pelarutan yang berbeda umumnya struktur kristal lebih kasar, kaku dan secara termodinamik lebih stabil daripada obat dalam

#### 4. Pemerian Bahan

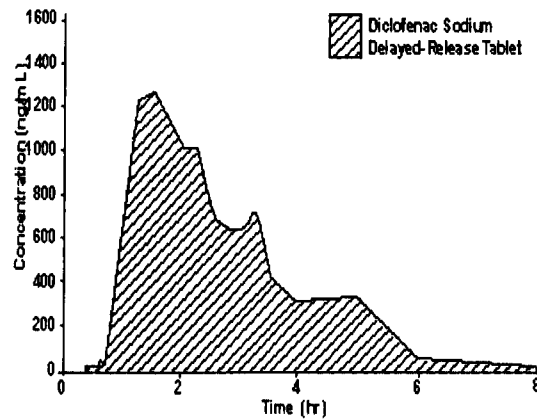
##### a. Natrium Diklofenak



**Gambar 8.** Struktur Natrium diklofenak (Anonim, 2006)

Natrium diklofenak bewarna sedikit putih kekuningan sampai agak abu-abu, tidak berbau, serbuk kristal sedikit higroskopis. Mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol, agak larut dalam air dan praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam larutan asam. Koefisien partisi n-oktanol/air adalah 13,4 pada pH 7,4 dan 1545 pada pH 5,2. Konstanta natrium diklofenak ( $pK_a$ )  $4 \pm 0.2$  pada  $25^\circ\text{C}$  didalam air (Anonim, 2006).

Natrium diklofenak termasuk obat antiinflamasi non steroid turunan asam aril asetat. Turunan ini memiliki aktivitas antiinflamasi dan analgesik yang cukup tinggi, dan terutama digunakan sebagai antirematik. Seperti pada obat antirematik yang lain turunan ini juga menimbulkan efek samping iritasi saluran cerna cukup besar. Natrium diklofenak memiliki aktivitas antirematik, antiinflamasi dan analgesik-antipiretik, digunakan terutama untuk mengurangi rasa nyeri akibat peradangan pada berbagai keadaan rematik dan kelainan degeneratif pada sistem otot rangka. Diklofenak diabsorpsi secara cepat dan sempurna dalam lambung, kadar plasma tertinggi dicapai 2 jam setelah pemberian oral, dengan waktu paro eliminasi 3-6 jam (Siswandono & Soekardjo, 2000).



**Gambar 9.** Konsentrasi plasma diklofenak  $\pm$  1 SD setelah dosis awal pemberian 50 mg tablet lepas lambat natrium diklofenak (N=38)

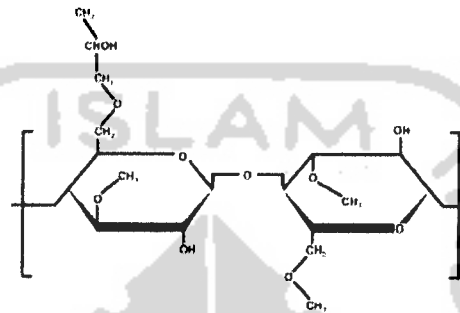
Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung secara cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami first pass effect 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, diklofenak diakumulasi di cairan sinovial yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Efek samping yang lazim ialah mual, gastritis, eritemia kulit dan sakit kepala sama seperti semua obat AINS, pemakaian obat ini harus hati-hati pada penderita tukak lambung. Peningkatan enzim transaminasi dapat terjadi pada 15% pasien pada umumnya kembali ke normal (Wilmana, 1995).

Ketika tablet lepas lambat natrium diklofenak diberikan secara oral setelah puasa, diklofenak secara keseluruhan diabsorpsi dari saluran gastrointestinal. Oleh sebab itu, hanya 50% dosis diklofenak dari natrium diklofenak tersedia dalam sistemik, karena adanya metabolisme lintas pertama. Tingkat plasma puncak dicapai dalam 2 jam pada probandus puasa normal, dengan range dari 1 sampai 4 jam. Daerah dibawah kurva konsentrasi-plasma (AUC) adalah proporsional dosis dengan range 25 mg-150 mg. Tingkat plasma puncak adalah kurang dari proporsional dosis dan kira-kira 1,0; 1,5 dan 2  $\mu$ g/mL untuk dosis 25 mg, 50 mg dan 75 mg. Setelah pemberian natrium diklofenak 50 mg berulang secara oral, diklofenak tidak terakumulasi di plasma. Ketika natrium diklofenak diberikan bersamaan dengan makanan, biasanya akan terdapat onset absorpsi tertunda dari 1 sampai 4,5 jam, dengan penundaan selama 10 jam pada beberapa pasien, dan penurunan level puncak plasma kira-kira 40 %. Absorpsi diklofenak

yang besar, bagaimanapun juga tidak signifikan dipengaruhi oleh asupan makanan (Anonim, 2006). Dosis oral 75 – 150 mg/hari dalam 2-3 dosis, sebaiknya setelah makan. Untuk im kedalam otot panggul, untuk nyeri pasca bedah atau nyeri kambuhan akutnya 70-75mg/hari (Anonim,2006).

b. Methocel E6 Premium LV EP®

1) Pengertian



Gambar 10. Struktur kimia

*Methocel\* Premium Ether cellulose* adalah metilselulosa yang larut air dan merupakan hidrokisipropil metilselulosa yang mengikat, menahan air, membentuk film, lubrikan dan lain sebagainya. Polimer ini biasa digunakan untuk sediaan lepas lambat dan sebagai pembentuk lapisan film. Stabilitas viskositasnya yang baik pada jangkauan pH antara 4-11 membuatnya dapat digunakan dalam kandungan asam maupun basa (Anonim, 2000).

Methocel E6 premium LV EP® merupakan HPMC 2910 yang mempunyai viskositas yang rendah yaitu 6 cps (Anonim, 2000). Di dalam *United State Pharmacopeia* (USP) XXIII terdapat empat macam monografi tentang HPMC yang dibedakan berdasarkan gugus substitusi seperti tabel dibawah ini:

Tabel II. Persyaratan HPMC menurut USP XXIII

Jenis Substitusi	Metoksi (%)	Hidroksipropil (%)
1828	16,5-20,0	23,0-32,0
2208	19,0-24,0	14,0-12,0
2906	27,0-30,0	4,0-7,5
2910	28,0-30,0	7,0-12,0

## 2) Sifat-sifat Methocel premium

Polimer jenis methocel mempunyai sejarah yang sukses dalam penggunaannya dibidang farmasetik, sehingga sifat-sifatnya telah diketahui dan didokumentasikan. Methocel mempunyai kemampuan untuk membentuk lapisan film yang kuat dengan sifat mekanis yang konsisten. Beberapa sifat-sifat umum dari methocel\* premium adalah sebagai berikut (Anonim, 2000) :

- (a) Pembentuk film yang baik,
- (b) Mudah mengembang,
- (c) Mempunyai jangkauan viskositas,
- (d) Mempunyai sifat penghambatan yang baik,
- (e) Larut dalam air dingin,
- (f) Tidak larut dalam air panas,
- (g) Non ionik,
- (h) Kelarutannya rendah dalam pelarut organik,
- (i) Aktif permukaan,
- (j) Tidak toksik,
- (k) Mempunyai bau dan rasa yang rendah,
- (l) Bukan merupakan produk hewan,
- (m) Mengandung viskositas tanpa adanya pertumbuhan bakteri,
- (n) Mempunyai aksi sebagai pembentuk lapisan, zat pengemulsi, lubrikan, pengikat dan *film former*,
- (o) Tingkat premium diterapkan untuk kegunaan dalam aplikasi farmasi, sesuai dengan USP/NF, EP, JP dan monografi FCC.

## 3) Keuntungan methocel premium

Dari beberapa keuntungan yang dimiliki oleh methocel premium, salah satu diantaranya yang paling penting adalah polimer methocel berasal dari tumbuhan. Dibandingkan dengan gelatin yang berasal dari hewan, membuat methocel diterima oleh banyak budaya dan agama yang spesifik. Beberapa keuntungan dari methocel premium adalah sebagai berikut (Anonim, 2000):

- (a) Kemungkinan BSE (*Mad Cow Disease*) dapat dicegah,
- (b) Lebih stabil dan fleksibel
- (c) Mengandung kelembaban yang rendah, sangat cocok terutama untuk bahan pengisi yang bersifat higroskopik,
- (d) Tidak berbau, elastis, dan sangat stabil untuk jangkauan temperature dan kelembaban yang luas,
- (e) Cepat melarut dan memberikan availabilitas maksimum,
- (f) Mudah mengembang,
- (g) Bebas bahan pengawet,
- (h) Bebas dari potensi bahan pengiritasi seperti kanji, tebu, kedelai, gandum atau produk-produk harian,
- (i) Kapsul selulosa tidak mendukung pertumbuhan bakteri,
- (j) Dapat bekerja pada semua jenis mesin pengkapsul dan tidak memerlukan adaptasi yang khusus.

## B. Landasan Teori

Pemilihan bahan penyalut yang tepat sangat menentukan resultan sifat fisika dan kimia dari mikroenkapsul pada sediaan lepas lambat. Bahan penyalut yang digunakan disini adalah Methocel E6 Premium LV EP®. Bahan penyalut harus mampu memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia dan tidak dapat bereaksi dengan bahan inti, dan memberikan sifat penyalutan yang diinginkan, seperti kekuatan, fleksibilitas, impermeabilitas, sifat-sifat optik dan stabilitas. Methocel E6 Premium LV EP® merupakan salah satu polimer selulosa yang dipergunakan sebagai matriks sediaan lepas lambat yang bersifat hidrofilik. Methocel E6 Premium LV EP® mempunyai sifat sebagai *barrier* (penghalang) yang baik karena kemampuannya untuk membentuk gel yang *viscous* ketika bahan tersebut melarut sehingga dapat menghambat masuknya air kedalam bahan inti sehingga dapat menghambat proses pelepasan obat. Semakin banyak jumlah Methocel E6 Premium LV EP® yang digunakan, maka lapisan hidrogel dari penyalut yang mengembang akan semakin kental (viskositas semakin besar), dengan semakin besar viskositas maka

koefisien difusi akan semakin kecil dan akibatnya obat akan semakin lambat pelepasannya.

Pada penelitian kali ini zat aktif yang digunakan adalah natrium diklofenak. Natrium diklofenak merupakan obat yang memiliki sifat yang mendukung untuk dibuat bentuk sediaan lepas lambat, yaitu dosis lazim bahan obat ini tidak terlalu besar, mempunyai kelarutan yang baik dan mudah diabsorpsi serta memiliki waktu paro yang tidak terlalu pendek dan terlalu panjang.

Metode yang digunakan dalam proses mikroenkapsulasi adalah metode *spray drying* yang merupakan teknologi baru. Metode ini mempunyai beberapa keunggulan diantaranya prosesnya sangat cepat dan memungkinkan untuk produksi kapsul dalam jumlah yang besar, sehingga akan dilakukan penelitian untuk menghasilkan suatu mikroenkapsul natrium diklofenak dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP®.

### **C. Hipotesis**

Variasi dari konsentrasi Methocel E6 Premium LV EP® yang digunakan pada masing-masing formula akan memberikan profil pelepasan yang berbeda. Profil pelepasan natrium diklofenak dari mikroenkapsul yang mengandung sejumlah Methocel E6 Premium LV EP® yang lebih besar maka akan terjadi penurunan pada kecepatan pelepasan natrium diklofenak ke dalam disolusi.



## BAB III METODE PENELITIAN

### A. Bahan dan Alat

#### 1. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu Natrium diklofenak (Indofarma, derajat farmasi), Methocel E6 Premium LV EP® (Colorcon, derajat farmasi), Kalium dihidrogen fosfat (Merck, pro analisis), Natrium hidroksida (Merck, pro analisis), Methanol (pro analisis), cangkang kapsul (Kapsulindo Nusantara) dan aquadestilata.

Kecuali dinyatakan lain bahan yang digunakan memiliki kualitas farmasetis.

#### 2. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah seperangkat alat-alat gelas (*pyrex*), Neraca elektrik (Metler Toledo tipe Dragon 204), *Mini spray dryer B-290* (BUCHI Switzerland), Spektrofotometer (Hitachi tipe U-2810 *Spectrophotometer*), *Dissolution tester* (Erweka DT700), mikroskop elektron (Olympus CX 41), pH elektrik (Metler Toledo type PL303), *magnetic stirrer* (Thermolyne).

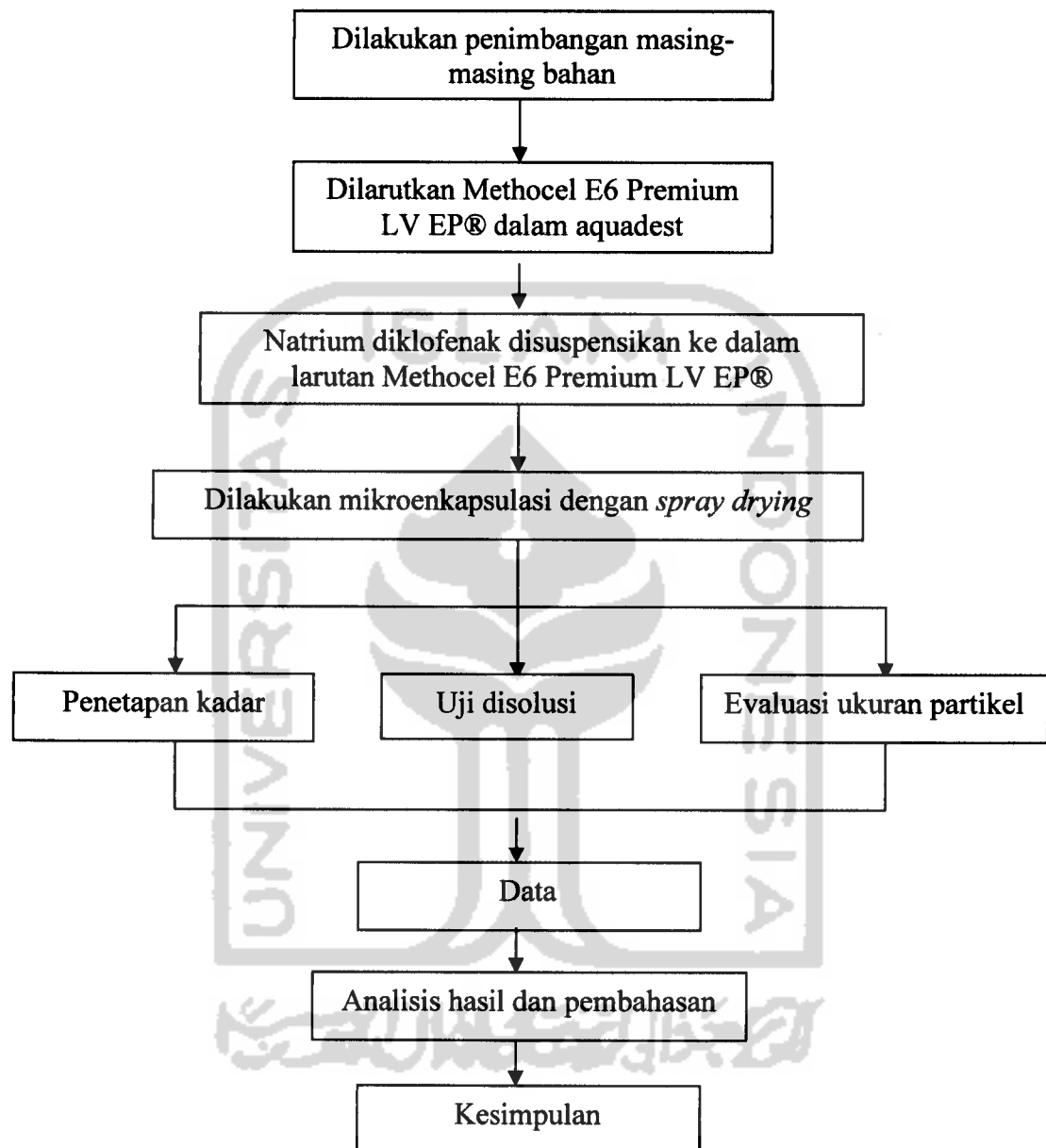
### B. Cara Penelitian

#### 1. Formula

**Tabel III.** Formula mikroenkapsul lepas lambat Natrium diklofenak dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP®.

Bahan	Formula I (1:0,7)	Formula II (1:0,85)	Formula III (1:1)
Natrium diklofenak	150,0 mg	150,0 mg	150,0 mg
Methocel E6 Premium LV EP®	105,0 mg	127,5 mg	150,0 mg
Aquadestilata	50,0 ml	100,0 ml	125,0 ml

Skema pembuatan dan uji karakteristik fisik mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat adalah sebagai berikut:



**Gambar 11.** Skema pembuatan dan uji karakteristik mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat

## 2. Cara kerja

### a. Pembuatan mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat

Tahap awal dalam pembuatan mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat adalah dengan melarutkan polimer yakni Methocel E6 Premium LV EP® dalam aquadest secukupnya hingga larut dalam *beaker glass*. Natrium diklofenak disuspensikan ke dalam larutan Methocel E6 Premium LV EP® tadi hingga terbuat suspensi. Setelah terbentuk suspensi, kemudian dilakukan *spray drying* hingga terbentuk mikroenkapsul. Pada penelitian ini, mikroenkapsul natrium diklofenak dibuat dalam 3 formulasi dengan perbandingan inti dan polimer yaitu 1:0,7; 1:0,85 dan 1:1.

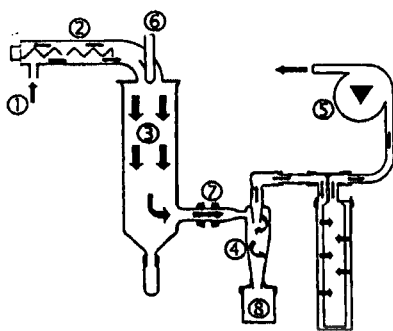
Pengaturan parameter pada proses *spray drying* dapat dilihat dari tabel I sebagai berikut :

**Tabel IV.** Pengaturan parameter *spray dryer*

Formula	Inlet (°C)	Outlet (°C)	Aspirator (%)	Nozzle cleaner	Pump
I	120	115	60	5	11
II	120	115	60	6	11
III	120	115	60	6	11

Sebelum dilakukan proses *spray drying* terlebih dahulu dilakukan optimasi terhadap parameter *spray dryer*. Pengaturan parameter proses *spray drying* pada masing-masing formula diatur hampir sama nilainya dengan maksud agar mikroenkapsul yang dihasilkan mempunyai sifat yang hampir sama pula. Pemanasan alat dilakukan diatas suhu *inlet*. Suhu *inlet* yang digunakan adalah 110°C karena pelarut yang digunakan disini adalah aquades yang memiliki titik didih 100°C, sehingga pada proses *spray drying* memerlukan suhu *inlet* yang lebih tinggi agar proses pengeringan sempurna. Untuk mencapai suhu *inlet* yang diharapkan, digunakan gas nitrogen sebagai medium pengering yang dialirkan melalui aspirator.

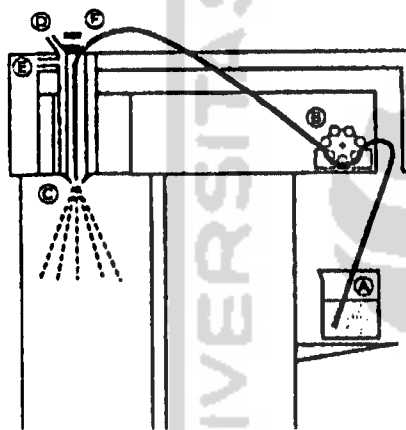
Diagram yang menunjukkan aliran udara kering dan aliran dari produk pada alat *spray dryer* dapat dilihat pada gambar 12 dan 13 dibawah ini :



Keterangan:

1. Udara masuk
2. Pemanas
3. *Chamber*
4. Turbin
5. Aspirator
6. Temperatur sensor (*air inlet*)
7. Temperatur sensor (*air outlet*)
8. *Container*

**Gambar 12.** Diagram aliran udara kering (Anonim, 2002)



Keterangan:

- A. Larutan, emulsi, atau dispersi produk
- B. Pompa peristaltik
- C. *Two fluid nozzle*
- D. Gas *inert* atau udara
- E. Air pendingin
- F. Pembersih *nozzle*

**Gambar 13.** Diagram aliran produk dan penyemprotan *nozzle* (Anonim, 2002)

Proses *spray drying* ini mencakup tiga tahap, yakni tahap pertama sejumlah cairan diatomisasi menjadi *droplet-droplet* halus. Pada tahap atomisasi ini, pompa peristaltik akan menarik larutan campuran zat aktif dan penyalut tadi menuju *nozzle*. Kontak antara medium *spray drying* dalam bentuk gas dengan alat semprot (*nozzle*) menentukan sifat *droplets* dan efek penting pada produk keringnya, dimana aliran gas kering dan larutan sampel akan masuk pada *nozzle* yang sama menuju *chamber*.

Tahap kedua, *droplet-droplet* halus tadi akan dicampur dengan aliran udara panas didalam *chamber* yang diikuti dengan adanya penguapan pelarut dan menghasilkan partikel padat kering. Sejumlah panas ditransfer untuk

meningkatkan luas permukaan dari droplet, penguapan akan lebih cepat apabila luas permukaan area dari *droplets* besar pada alat semprot.

Tahap ketiga, serbuk kering tadi dipisahkan dari aliran panas dan dikumpulkan dalam suatu wadah. Pemisahan partikel akan terdeteksi oleh suhu setelah partikel melewati tabung silinder ( suhu *outlet*). Partikel yang berukuran seragam akan bergerak secara turbulen dalam wadah, sedangkan partikel yang lebih halus akan tersaring pada *outlet filter* dan lolos menjadi *droplet-droplet* halus. Produk akhir yang dihasilkan biasanya mempunyai ukuran dan bentuk yang sama seperti droplet yang diatomisasi.

**b. Penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul**

1) Pembuatan larutan *stock* natrium diklofenak

Ditimbang 75,0 mg natrium diklofenak dilarutkan dalam metanol hingga 100,0 ml kemudian diambil larutan sebanyak 1,0 ml dan diencerkan dengan metanol dalam labu takar 10,0 ml.

2) Penetapan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak

Panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak ditentukan terhadap natrium diklofenak dalam metanol. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 220 nm – 300 nm yang nilai absorbansinya masuk rentang 0,2-0,8. Panjang gelombang yang mempunyai serapan yang maksimum dicatat sebagai panjang gelombang serapan maksimum.

3) Pembuatan kurva baku natrium diklofenak

Dibuat larutan natrium diklofenak dengan berbagai variasi kadar 6,0 µg/ml; 9,0 µg/ml; 12,0 µg/ml; 15,0 µg/ml; 18,0 µg/ml; 20,0 µg/ml dan 22,0 µg/ml yaitu dengan cara masing-masing diambil 0,4 ml; 0,6 ml; 0,8 ml; 1,0 ml; 1,2 ml; 1,3 ml dan 1,4 ml dari larutan *stock* kemudian masing-masing diencerkan dengan metanol dalam labu takar 5,0 ml. Kemudian baca masing-masing absorbansinya pada panjang gelombang serapan maksimum terukur menggunakan spektrofotometer UV.

4) Penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul

Dibuat larutan kontrol natrium diklofenak yaitu dengan melarutkan 50,0 mg natrium diklofenak dengan pelarut metanol dalam labu takar 50,0 ml. Setelah

natrium diklofenak melarut sempurna dalam metanol kemudian diambil 0,09 ml larutan natrium diklofenak tadi lalu diencerkan dengan metanol menggunakan labu takar 10,0 ml. Pengerjaan dilakukan sebanyak 5 kali replikasi lalu larutan kontrol natrium diklofenak tadi diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum terukur.

Dilakukan penimbangan mikroenkapsul natrium diklofenak setara dengan 50,0 mg natrium diklofenak yaitu formula I sebanyak 85,0 mg, formula II sebanyak 92,5 mg dan formula III sebanyak 100,0 mg, kemudian masing-masing mikroenkapsul setiap formula dilarutkan dalam metanol hingga 50,0 ml. Dari larutan tadi masing-masing diambil 0,09 ml kemudian diencerkan dengan metanol menggunakan labu takar 10,0 ml. Dilakukan pembacaan absorbansi menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimum terukur.

**c. Uji disolusi secara in vitro**

1) Pembuatan Medium Dapar Fosfat pH 7,4

Sebanyak 50,0 ml larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M ditambahkan dengan larutan natrium hidroksida 0,2 M sebanyak 39,1 ml kemudian diencerkan dengan *aquadest* hingga volume 200,0 ml.

Larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dibuat dengan cara melarutkan 27,2 gram kalium dihidrogen fosfat dalam *aquadest* hingga volume 1,0 liter.

Larutan natrium hidroksida 0,2 M dibuat dengan cara melarutkan 8,0 gram natrium hidroksida dalam *aquadest* hingga volume 1,0 liter.

2) Pembuatan larutan *stock* natrium diklofenak

Sebanyak 50,0 mg natrium diklofenak dilarutkan dalam medium dapar fosfat pH 7,4 hingga 50,0 ml, kemudian diambil larutan sebanyak 0,5 ml dan diencerkan dengan metanol hingga 10,0 ml.

3) Penentuan panjang gelombang serapan maksimum Natrium diklofenak

Panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak ditentukan terhadap natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 220 nm – 300 nm yang nilai absorbansinya masuk rentang antara 0,2-0,8. Panjang gelombang yang

mempunyai serapan yang maksimum dicatat sebagai panjang gelombang serapan maksimum.

4) Pembuatan kurva baku natrium diklofenak

Dibuat larutan natrium diklofenak dengan berbagai variasi kadar 6,0 µg/ml; 12,0 µg/ml; 15,0 µg/ml; 18,0 µg/ml; 20,0 µg/ml; 24,0 µg/ml yaitu dengan cara diambil 0,6 ml; 0,9 ml; 1,2 ml; 1,5 ml; 1,8 ml; 2,1 ml dan 2,4 ml dari larutan *stock*, kemudian masing-masing diencerkan dengan medium dapar fosfat pH 7,4 hingga 5,0 ml. Dilakukan pembacaan absorbansi yang ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum terukur menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dibuat berdasarkan atas data absorbansi larutan.

5) Uji disolusi secara in vitro

Pada evaluasi ini ditentukan profil disolusi dari mikroenkapsul natrium diklofenak dengan menggunakan alat disolusi tipe keranjang dalam medium dapar pospat pH 7,4 dan volume medium 900,0 ml pada suhu  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan kecepatan putaran pengaduk adalah 100 rpm. Pengambilan *sample* dilakukan selama 3 jam pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 dan 180. Setiap pengambilan *sample*, volume diganti dengan larutan medium disolusi baru dengan volume dan suhu yang sama. *Sample* yang diperoleh ditentukan serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimum. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku untuk menentukan kadar natrium diklofenak.

**d. Evaluasi ukuran partikel mikroenkapsul**

Pertama-tama diletakkan sedikit mikroenkapsul pada preparat kaca dan ditutup dengan kaca penutup. Terlebih dahulu skala okuler pada mikroskop elektron dikalibrasi, kemudian dilakukan pengukuran partikel dengan mengelompokkan partikel terkecil hingga yang terbesar.

### C. Analisis hasil

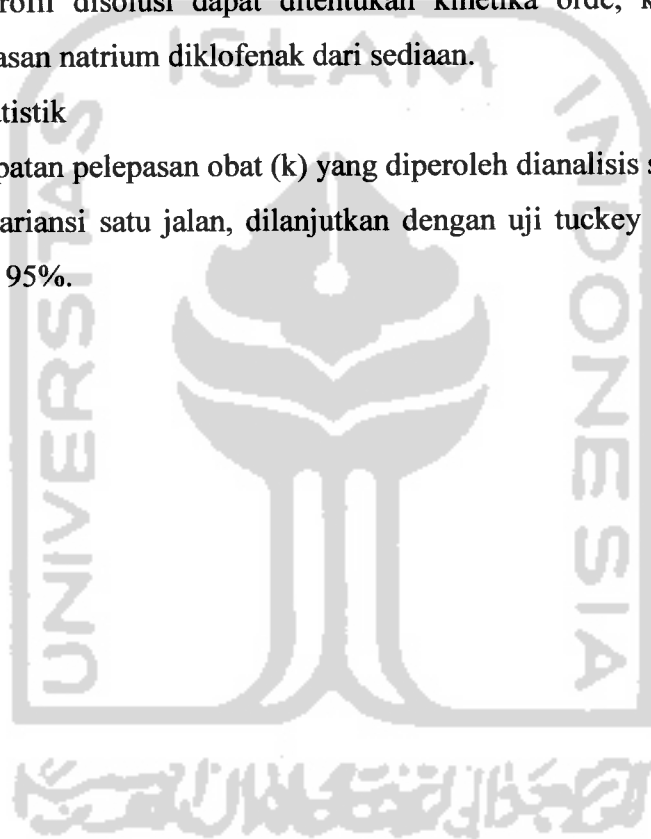
Hasil pengujian berbagai parameter diatas dianalisis menggunakan 2 cara, yaitu :

#### 1. Pendekatan teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian kecepatan pelepasan dibandingkan terhadap persyaratan dalam literatur. Dari data hasil disolusi tiap formula dibuat kurva hubungan antara persen natrium diklofenak terhadap waktu dan akar waktu, kemudian dari profil disolusi dapat ditentukan kinetika orde, kecepatan dan mekanisme pelepasan natrium diklofenak dari sediaan.

#### 2. Pendekatan statistik

Data kecepatan pelepasan obat (k) yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan analisis variansi satu jalan, dilanjutkan dengan uji tuckey (uji t) dengan taraf kepercayaan 95%.





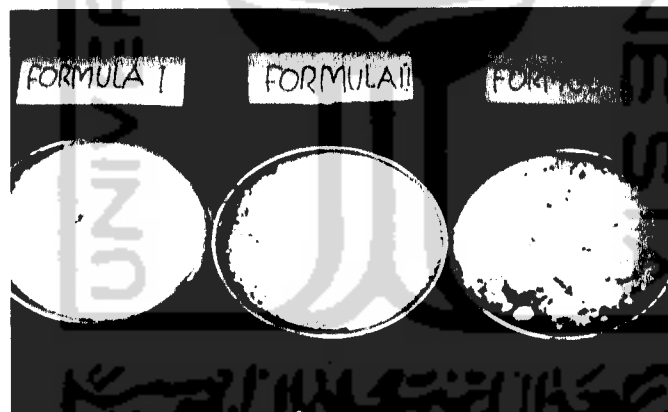
## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Mikroenkapsul Natrium Diklofenak Lepas Lambat

Pada penelitian kali ini akan dilihat pengaruh penambahan Methocel E6 Premium LV EP® sebagai penyalut dengan berbagai konsentrasi pada pelepasan mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat. Pemilihan penyalut didasarkan pada kemampuannya untuk bisa memberikan suatu lapisan tipis yang kohesif dengan bahan inti, dapat bercampur secara kimia dan tidak dapat bereaksi dengan bahan inti.

Proses mikroenkapsulasi dilakukan dengan menggunakan alat *mini spray dryer* B-290. Mikroenkapsul yang dihasilkan dari proses *spray drying* dapat dilihat sebagai berikut :

Hasil mikroenkapsulasi masing-masing formula ditampilkan pada gambar 14 dibawah ini :



**Gambar 14.** Mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat

Dari hasil yang diamati, mikroenkapsul yang dihasilkan pada masing-masing formula memiliki karakteristik yang berbeda terutama dilihat dari ukurannya. Pada formula I, mikroenkapsul yang dihasilkan mempunyai ukuran yang tidak berbeda jauh dari kontrol natrium diklofenak. Hal ini dikarenakan konsentrasi penyalut yang ditambahkan sedikit sehingga lapisan penyalut yang terbentuk disekeliling mikroenkapsul menjadi sangat tipis.

bentuk amorf menunjukkan laju pelarutan yang lebih cepat daripada bentuk kristal (Shargel dan Yu,1999).

b) Faktor teknologi dan formulasi sediaan

Adanya perbedaan metode pada pabrik seperti cara granulasi, tekanan atau kompresi akan menyebabkan kelarutan obat yang berbeda-beda. Selain itu bahan tambahan dalam produk obat juga mempengaruhi kinetika obat dengan mengubah media tempat obat melarut akan berinteraksi dengan obat itu sendiri. Contoh bahan-bahan tambahan seperti pensuspensi akan menaikkan viskositas pembawa obat sehingga dapat menurunkan laju pelarutan obat. Dalam formulasi, ada bahan tambahan yang langsung dapat berinteraksi dengan obat membentuk suatu obat yang larut atau obat yang tidak larut dalam air.

c) Media pelarutan

Uji disolusi obat biasanya digunakan volume media yang lebih besar daripada jumlah pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat secara sempurna. Media yang sesuai merupakan persoalan penting dalam penelitian. Beberapa peneliti telah menggunakan cairan lambung yang diencerkan, HCl 0.1 N, dapar fosfat, cairan lambung tiruan dan cairan usus tiruan tergantung dari sifat produk obat dan lokasi cairan dalam saluran pencernaan, dari perkiraan obat yang akan larut (Shargel dan Yu, 1999).

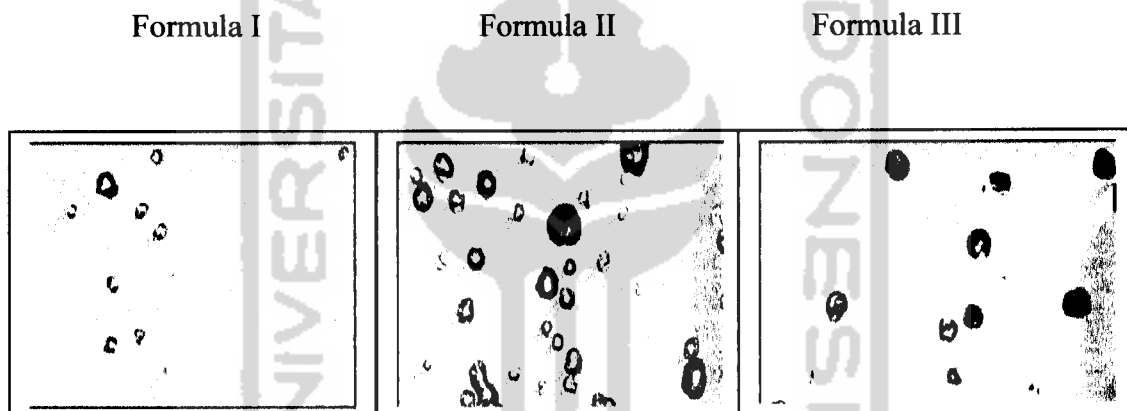
d) Alat disolusi yang digunakan

Macam dan tipe alat yang digunakan, ukuran dan bentuk wadah dapat mempengaruhi laju dan tingkat pelarutan. Untuk mengamati kemungkinan pelarutan dari obat yang sangat tidak larut dalam air mungkin diperlukan wadah yang berkapasitas besar. Tiap produk obat harus diuji secara individual dengan uji pelarutan yang memberikan korelasi yang baik dengan bioavailabilitas in vivo (Shargel dan Yu, 1999).

## B. Evaluasi ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel

### 1. Hasil foto mikroenkapsul dan pengamatan ukuran partikel

Evaluasi ukuran partikel dilakukan untuk mengetahui perbedaan ukuran partikel natrium diklofenak sebelum dan sesudah disalut dengan Methocel E6 Premium LV EP® dalam sediaan mikroenkapsul. Pengukuran partikel dilakukan dengan menggunakan mikroskop elektron yang sebelumnya telah dikalibrasi. Hasil yang bisa diamati pada pengamatan dibawah mikroskop elektron ini hanya ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel saja, sedangkan untuk mengamati morfologi partikel hanya dalam bentuk dua dimensi. Hasil foto mikroenkapsul dibawah mikroskop elektron dapat dilihat pada gambar 15 berikut ini :



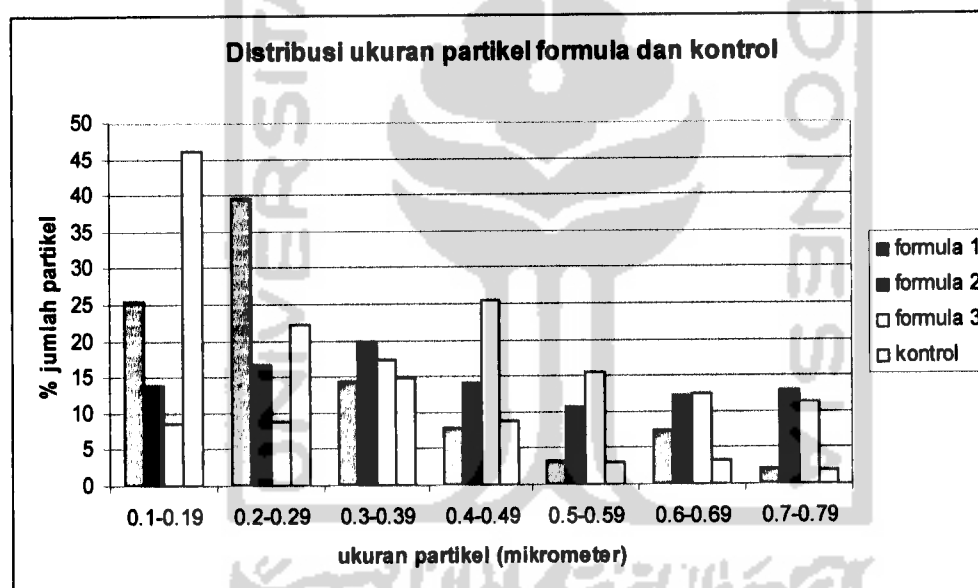
**Gambar 15.** Hasil foto mikroenkapsul dibawah mikroskop elektron

Dari hasil pengamatan dibawah mikroskop elektron dapat dilihat bahwa bentuk mikroenkapsul yang dihasilkan mendekati bentuk bulat. Mikroenkapsul yang berbentuk bulat dikelilingi oleh suatu lapisan luar yang lebih tipis dan berwarna agak gelap dibandingkan inti. Dari gambar 15 dapat dilihat bahwa lapisan luar yang terbentuk pada formula I lebih tipis dibandingkan dengan lapisan luar yang terbentuk pada formula II dan III. Pada formula III nampak terlihat adanya lapisan penyalut yang tebal karena jumlah penyalut yang ditambahkan paling besar dibanding formula I dan II. Dengan penambahan jumlah konsentrasi penyalut yang berbeda-beda menyebabkan ukuran mikroenkapsul

pada masing-masing formula yang dihasilkan berbeda pula, dimana ukuran partikel  $F1 < F2 < F3$ .

## 2. Distribusi ukuran partikel

Bila jumlah atau berat partikel yang terletak dalam suatu kisaran ukuran tertentu diplot terhadap kisaran ukuran atau ukuran partikel rata-rata, akan diperoleh kurva distribusi frekuensi. Hasil pengukuran dapat dilihat dalam gambar 16. Plot seperti itu memberikan suatu gambaran yang jelas dari distribusi bahwa suatu garis tengah rata-rata tidak dapat dicapai. Ini adalah penting, karena mungkin untuk mempunyai dua *sample* dengan garis tengah rata-rata yang sama tapi distribusi yang berbeda.



Gambar 16. Grafik distribusi ukuran partikel

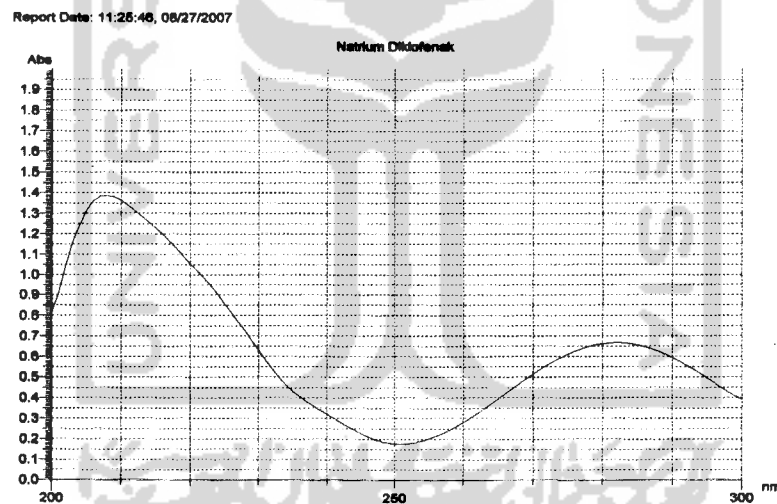
Dari grafik distribusi ukuran partikel dapat dilihat bahwa pada kontrol jangkauan ukuran partikel terbanyak adalah pada jangkauan ukuran 0,10-0,19 mikrometer, formula 1 pada jangkauan ukuran terbanyak antara 0,20-0,29 mikrometer, formula 2 pada *range* 0,30-0,39 mikrometer dan formula 3 pada jangkauan ukuran antara 0,40-0,49 mikrometer. Dari grafik distribusi yang diperoleh terlihat bahwa semakin banyak jumlah penyalut yang ditambahkan pada

tiap formula maka ukuran mikroenkapsulnya menjadi semakin tebal yaitu  $F_{III} > F_{II} > F_{I}$ .

### C. Penetapan Kadar Natrium Diklofenak Dalam Mikroenkapsul

#### 1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak

Panjang gelombang serapan maksimum adalah panjang gelombang dimana terjadi eksitasi elektronik yang memberikan absorbansi maksimum. Penentuan panjang gelombang dilakukan dengan menggunakan alat spektrofotometer. Natrium diklofenak mempunyai gugus kromofor sehingga dapat menyerap sinar pada daerah UV. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum ini dilakukan pada daerah panjang gelombang antara 220-300 nm. Hasil pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dapat dilihat pada gambar 17 sebagai berikut :



**Gambar 17.** Hasil penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam metanol

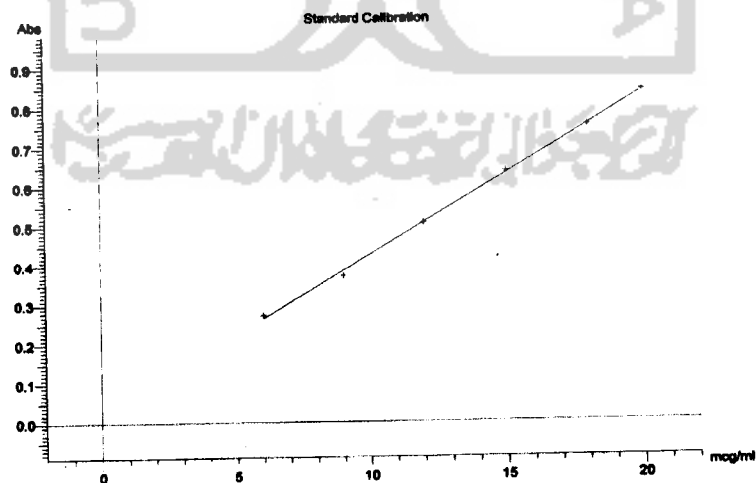
Dari penelitian diperoleh hasil panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam metanol adalah 282 nm. Panjang gelombang maksimum ditetapkan dengan tujuan untuk untuk memperkecil adanya gangguan serapan dari senyawa-senyawa lainnya sehingga dapat memberikan hasil serapan yang terbaik untuk natrium diklofenak. Hasil panjang gelombang serapan maksimum yang diperoleh selanjutnya akan digunakan untuk membuat kurva baku dan penetapan

kadar natrium diklofenak. Pelarut yang digunakan adalah metanol dengan pertimbangan natrium diklofenak larut dalam metanol, sedangkan Methocel E6 Premium LV EP® mempunyai kelarutan yang rendah pada pelarut organik. Hal ini dimaksudkan agar nantinya penyalut tidak ikut melarut dan terbaca pada pengukuran kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul pada spektrofotometri, sehingga serapan yang terbaca adalah serapan dari natrium diklofenak.

## 2. Pembuatan kurva baku natrium diklofenak dalam metanol

Kurva baku digunakan untuk menentukan kandungan dari natrium diklofenak. Pembuatan kurva baku dilakukan dengan melarutkan natrium diklofenak dalam metanol dan dilanjutkan dengan membuat seri kadar tertentu. Seri kadar dibuat dengan konsentrasi 6,0 µg/ml; 9,0 µg/ml; 12,0 µg/ml; 15,0 µg/ml; 18,0 µg/ml; 20,0 µg/ml. Seri kadar yang dibuat kemudian dibaca dengan spektrofotometer.

Kurva baku diperoleh dari hasil korelasi antara kadar natrium diklofenak dan absorbansi, sehingga dapat digunakan untuk penentuan kandungan zat aktif natrium diklofenak dalam mikroenkapsul. Hasil penetapan kurva baku dapat dilihat pada gambar 18 sebagai berikut :



**Gambar 18.** Profil kurva baku natrium diklofenak dalam metanol

Hasil analisis kurva baku natrium diklofenak dalam metanol diperoleh persamaan  $Y=0,015X + 0,041$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,999, dimana  $Y$  adalah serapan baku natrium diklofenak pada panjang gelombang maksimum 282 nm dan  $X$  adalah kadar baku natrium diklofenak ( $\mu\text{g/ml}$ ). Koefisien korelasi ( $r$ ) menggambarkan linearitas dari kurva baku. Nilai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,999 lebih besar dari  $r$  tabel 0,900 (Walpole, 1992) untuk  $N = 5$  (jumlah perlakuan =6, ( $n-1$ )) menunjukkan adanya korelasi linier antara kadar natrium diklofenak dengan absorbansinya. Persamaan kurva baku yang diperoleh selanjutnya akan digunakan untuk penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul.

### 3. Penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul

Penetapan kadar natrium diklofenak dilakukan untuk menentukan kandungan zat aktif natrium diklofenak. Kadar natrium diklofenak yang diharapkan adalah 150,0 mg. Data hasil penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul yang diperoleh adalah sebagai berikut :

**Tabel V.** Hasil penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul

Kadar natrium diklofenak	Formula		
	FI (1:0,7)	FII (1:0,85)	FIII (1:1)
	101,87 ± 3,96	97,84 ± 3,96	102,09 ± 5,42

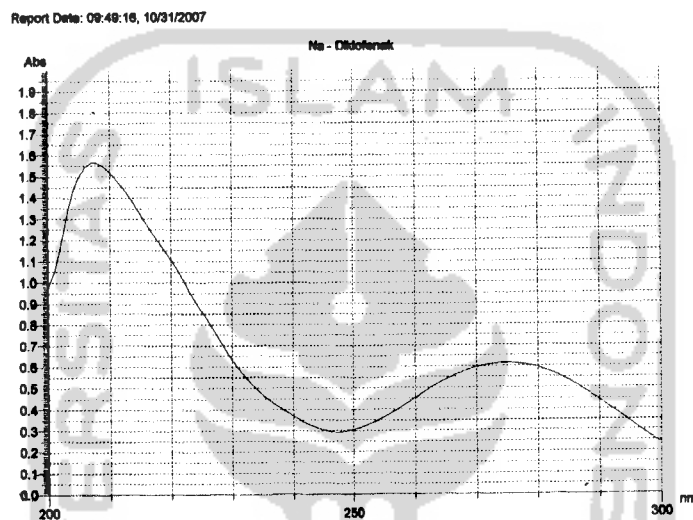
Penetapan kadar natrium diklofenak dalam bentuk sediaan lepas lambat telah memenuhi ketentuan USP 29, yakni hasil penetapan kadar natrium diklofenak berkisar antara 90% hingga 110%.

## D. Uji Disolusi Secara In Vitro

### 1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan pada dapar fosfat pH 7,4. Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini akan meningkatkan kepekaan karena gangguan serapan dari senyawa lain relatif lebih kecil. Panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dengan *scanning* pada daerah panjang gelombang antara 220-300 nm. Pengukuran panjang gelombang ini dilakukan untuk mendapatkan serapan yang terbaik dengan memperkecil

kemungkinan adanya interfensi serapan dari senyawa-senyawa yang mungkin mengganggu. Dari grafik diperoleh panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4 adalah 275 nm. Hasil panjang gelombang ini digunakan untuk membuat kurva baku dan penentuan kadar natrium diklofenak pada uji disolusi. Hasil penentuan panjang gelombang dapat dilihat pada gambar 19 sebagai berikut :



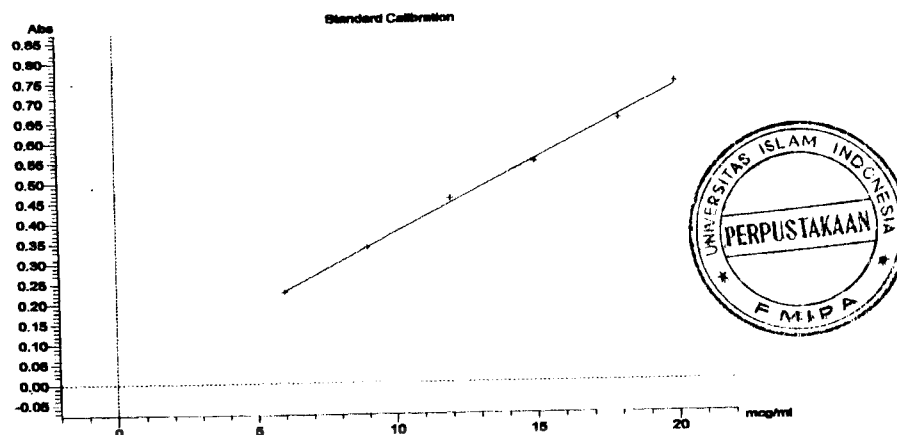
**Gambar 19.** Grafik penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak pada larutan dapar fosfat pH 7,4

## 2. Pembuatan kurva baku natrium diklofenak

Dalam pembuatan kurva baku, sejumlah natrium diklofenak dilarutkan pada medium disolusi yakni larutan dapar fosfat pH 7,4 dengan seri kadar tertentu kemudian dibaca absorbansinya menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang serapan maksimum yaitu 275 nm.

Kurva baku diperoleh dari hasil korelasi antara kadar natrium diklofenak dengan absorbansi. Grafik hasil pembacaan kurva baku natrium diklofenak dapat dilihat pada gambar 20 dibawah ini :





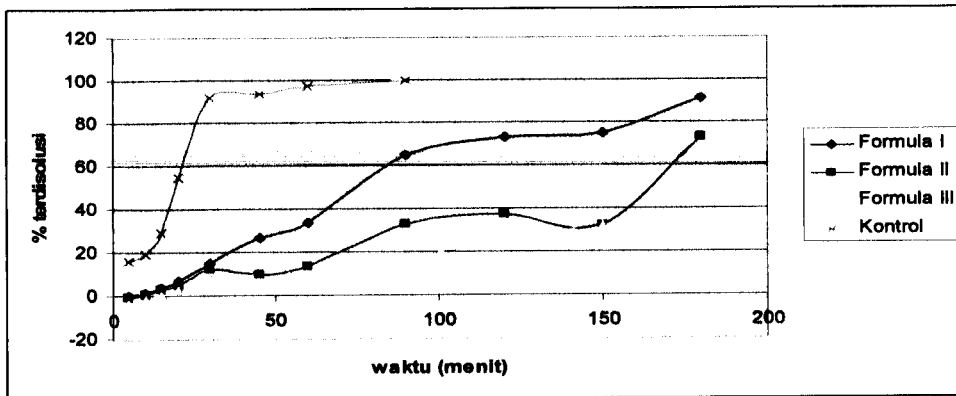
**Gambar 20.** Grafik profil kurva baku natrium diklofenak dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4

Hasil plot konsentrasi obat dan absorbansi yang dibaca pada panjang gelombang 275 nm dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 diperoleh persamaan kurva baku  $Y=0,028X + 0,053$  dengan koefisien korelasi ( $r$ ) adalah 0,999, dimana  $Y$  adalah serapan baku natrium diklofenak dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang serapan maksimum 275 nm dan  $X$  adalah kadar larutan baku natrium diklofenak ( $\mu\text{g/ml}$ ). Nilai koefisien korelasi ( $r$ ) = 0,999 lebih besar dari  $r$  tabel 0,829 (Walpole, 1992) untuk untuk  $N = 6$  (jumlah perlakuan =  $7, (n-1)$ ) menunjukkan adanya korelasi linier antara kadar natrium diklofenak dengan absorbansinya. Persamaan kurva baku yang diperoleh selanjutnya akan digunakan untuk mengetahui kadar obat terdisolusi.

### 3. Profil disolusi dan kecepatan pelepasan obat

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan natrium diklofenak dari sediaan mikroenkapsul dengan penambahan Methocel E6 Premium LV EP® sebagai penyalut. Kecepatan pelepasan obat merupakan nilai yang menunjukkan jumlah obat yang terlepas tiap satu satuan waktu.

Dari data hasil disolusi dibuat plot hubungan antara persen natrium diklofenak terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu yang dapat dilihat pada gambar 21 dan 22 berikut ini :



**Gambar 21.** Kurva % natrium diklofenak terdissolusi sebagai fungsi waktu dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4

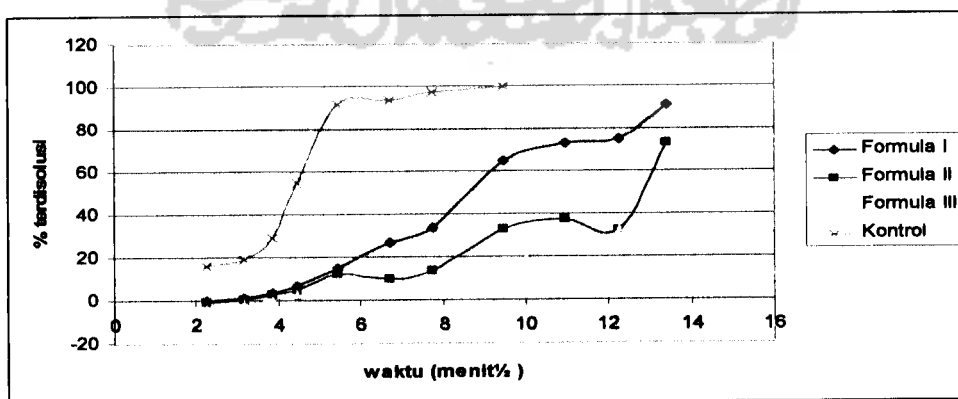
Dari kurva gambar 21 maka diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

$$\text{Formula I} : Y = 0,830X - 1,260 \quad r = 0,980$$

$$\text{Formula II} : Y = 0,520X - 4,301 \quad r = 0,944$$

$$\text{Formula III} : Y = 0,331X - 1,773 \quad r = 0,972$$

Kurva diatas menunjukkan hubungan antara jumlah natrium diklofenak dan mikroenkapsul natrium diklofenak terdissolusi pada tiap waktu pada medium disolusi dapar fosfat pH 7,4. Dari kurva dapat dilihat harga kecepatan pelepasan obat ( $k$ ) yang dapat diketahui dengan melihat harga kemiringan kurva (*slope*) yang ditunjukkan oleh harga  $b$ , yakni untuk formula I = 0,830 mg / menit, formula II = 0,520 mg / menit dan formula III = 0,331 mg / menit. Jumlah natrium diklofenak terdissolusi sebagai fungsi akar waktu dapat dilihat pada gambar 22 berikut ini :



**Gambar 22.** Kurva % natrium diklofenak terdissolusi sebagai fungsi akar waktu dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4

kecepatan pelepasan obat yang berbeda. Selanjutnya dapat dilihat data hasil uji tukey sebagai berikut :

**Tabel VII.** Data uji tukey kecepatan pelepasan obat (k) dengan taraf kepercayaan 95 % pada medium disolusi dapar fosfat pH 7,4

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
I	II	0,000	Signifikan
	III	0,000	Signifikan
II	I	0,000	Signifikan
	III	0,000	Signifikan

Keterangan: Formula I = menggunakan 105,0 mg Methocel E6 Premium LV EP®  
 Formula II = menggunakan 127,5 mg Methocel E6 Premium LV EP®  
 Formula III = menggunakan 150,0 mg Methocel E6 Premium LV EP®

Dari hasil analisis metode anava satu jalan yang kemudian dilanjutkan dengan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95 % dapat dilihat secara keseluruhan menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (signifikansi < 0,05) antara masing-masing formula. Hal ini menandakan bahwa dengan penambahan penyalut dengan konsentrasi yang berbeda akan menghasilkan kecepatan pelepasan obat yang berbeda pula.

Berikut ini adalah data mengenai kecepatan pelepasan obat dari penambahan Methocel E6 Premium LV EP® dengan berbagai konsentrasi pada masing-masing formula, yakni :

**Tabel VIII.** Data kecepatan pelepasan obat (mg/menit)

Kadar Methocel E6 Premium LV EP® (mg) per kapsul (X)	Kecepatan pelepasan obat (mg/menit) (Y)
105	0,830
127,5	0,520
150	0,331

Data yang diperoleh dikorelasikan dengan pendekatan farmakokinetik dalam tubuh. Kadar natrium diklofenak yang diinginkan didalam tubuh 6 µg/ml , volume distribusi 0,333 L/Kg, waktu paro eliminasi 1,6 jam, dan bioavailabilitasnya 1,0 (Anonim, 2005). Apabila diasumsikan berat badan orang

dewasa adalah 55 kg, maka *rate out* natrium diklofenak dalam tubuh adalah sebagai berikut :

$$\begin{aligned} K^{\circ}r &= C_p \times K_e \times V_d \\ &= 6 \mu\text{g/ml} \times 0,433 \text{ jam}^{-1} \times 18425 \text{ ml} \\ &= 47868,15 \mu\text{g/jam} \\ &= 0,798 \text{ mg/menit} \end{aligned}$$

Bila bioavailabilitas 1,0 berarti kebutuhan natrium diklofenak dalam tubuh adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} R &= K^{\circ}r / F \\ &= 0,798 \text{ mg/menit} : 1 \\ &= 0,798 \text{ mg/menit} \end{aligned}$$

Sediaan lepas lambat yang obatnya dinyatakan baik apabila *rate in* sama dengan *rate out*. Dari tabel VIII dapat dilihat bahwa dari ketiga formula yang mempunyai nilai kecepatan pelepasan obat mendekati nilai kecepatan pelepasan obat secara teoritis adalah formula I yakni 0,830 mg/menit, dimana kecepatan pelepasannya mendekati kebutuhan natrium diklofenak dalam tubuh yakni 0,798 mg/menit. Dengan kata lain kecepatan pelepasan obat yang diabsorpsi oleh tubuh sama dengan kecepatan obat yang dieliminasi oleh tubuh dengan menjaga kadar terapeutik obat yang berefek di dalam tubuh. Dengan asumsi bahwa kecepatan pelepasan obat dari sediaan sama dengan kecepatan absorpsi obat dalam tubuh.

#### 4. Kinetika orde dan mekanisme pelepasan obat

Apabila kecepatan pelepasan obat yang terdisolusi terhadap waktu maupun akar waktu adalah linier, dimana sejumlah obat dari mikroenkapsul menembus larutan secara konstan untuk setiap interval waktu, maka dapat dikatakan pelepasan obat mengikuti kinetika orde nol.

Penentuan kinetika orde pelepasan natrium diklofenak dari mikroenkapsul dapat ditentukan dengan membandingkan harga koefisien korelasi hasil perhitungan dengan harga koefisien tabel. Harga koefisien korelasi dari persamaan garis tiap formula bila dibandingkan dengan r tabel, nilai r hitung lebih besar dibanding r tabel ( $r_{\text{hitung}} > r_{\text{tabel}}$ ) pada 11 titik sampling (n-1) disolusi dengan taraf kepercayaan 95 % sehingga dapat dikatakan bahwa ada korelasi yang

signifikan antara waktu sampling dan absorbansi. Hal ini menunjukkan pertambahan jumlah obat yang terlepas kedalam medium linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga kinetika pelepasan natrium diklofenak mengikuti kinetika pelepasan orde nol.

Pelepasan obat dari Methocel E6 Premium LV EP® pada penelitian ini dikontrol oleh mekanisme difusi, karena nilai  $r$  dari grafik hubungan antara persen natrium diklofenak terdisolusi terhadap akar waktu lebih besar jika dibandingkan nilai  $r$  dari persen natrium diklofenak terdisolusi terhadap waktu.

Mekanisme pelepasan natrium diklofenak oleh Methocel E6 Premium LV EP® dapat dijelaskan bahwa methocel sebagai penyalut yang sifatnya hidrofilik mempunyai kemampuan untuk membentuk gel yang *viscous* ketika bahan tersebut melarut, sehingga dapat menghambat masuknya air kedalam bahan inti dan akibatnya proses pelepasan obat menjadi terhambat.

Semakin banyak konsentrasi Methocel E6 Premium LV EP® yang ditambahkan maka pelepasan natrium diklofenak dari mikroenkapsul akan semakin lambat dan prosentase natrium diklofenak terdisolusi akan semakin kecil. Hal ini dikarenakan meningkatnya lapisan penyalut yang terbentuk oleh Methocel E6 Premium LV EP® sehingga partikel obat akan lebih sulit berdifusi keluar dari mikroenkapsul sehingga kecepatan pelepasannya akan semakin lama.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

1. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa natrium diklofenak dapat diformulasi menjadi sediaan mikroenkapsul dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP® untuk sediaan lepas lambat.
2. Profil disolusi natrium diklofenak terhadap waktu dan akar waktu menunjukkan persamaan yang linier, serta karakteristik fisik mikroenkapsul yang dihasilkan mendekati bentuk bulat dimana ukuran partikel pada  $F_I < F_{II} < F_{III}$ .
3. Semakin besar konsentrasi penyalut yang ditambahkan maka kecepatan pelepasan obat akan semakin kecil.
4. Pola pelepasan natrium diklofenak dari sediaan lepas lambat mengikuti kinetika pelepasan orde nol.
5. Mekanisme pelepasan obat dikontrol oleh mekanisme pelepasan difusi.

#### **B. Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai sediaan mikroenkapsul natrium diklofenak dengan penyalut dan metode yang berbeda.
2. Perlu dilakukan uji karakteristik fisik mengenai morfologi mikroenkapsul dengan menggunakan *scanning electron microscopy*.

## DAFTAR PUSTAKA

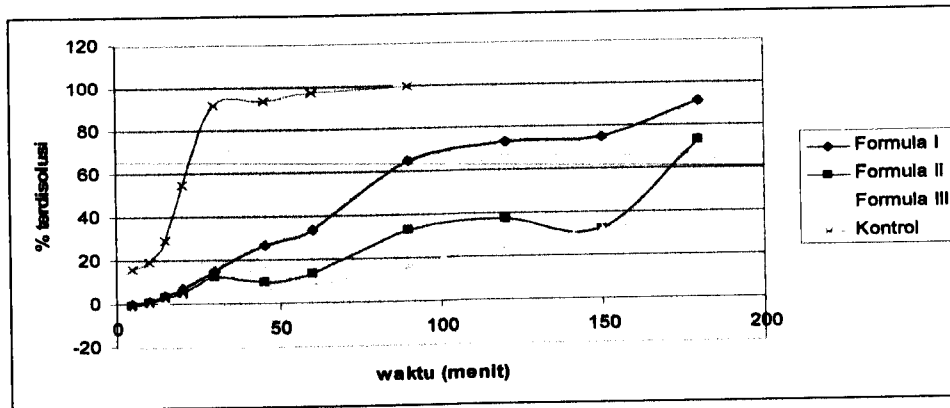
- Ansel, H.C., Allen, L.V., and Popovich N.G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, Seventh Edition, Lippincott Williams and Wilkins, USA, 230-233.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 999-1000.
- Anonim, 2000, *Dow Excipient*, available at <http://www.dow.com/dowexcipients/products/methocel.htm> (diakses November 2007).
- Anonim, 2002, *Training Paper Spray Drying*, Büchi Labortechnik AG, Inggris, 2. 6-7. 12.
- Anonim, 2005, *AHFS Drug Information*, America Society of Healthy System Pharmacists, Inc., USA, 1975.
- Anonim, 2006a, *The United States Pharmacopeia*, 29<sup>th</sup> Edition, Volume 2, United States Pharmacopeial Conventional Inc., Rockville, 863.
- Anonim, 2006b, *Diclofenac Sodium Tablet Delayed Release*, available at <http://www.fdaDrugXsl.cfm.htm> (Diakses Agustus 2006).
- Bakan, J.A., 1994, Mikroenkapsulasi, in Lachman L., Lieberman, H. A., and Kanig, J.L., (Eds.), *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi Kedua, UI Press, Jakarta. 861-864.
- Banakar, V.U., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker Inc., New York, 299-301.320-321.
- Bravo, Silvina A., Lamas, Maria C., Salomón, Claudio J., 2002, In-Vitro Studies of Diclofenac Sodium Controlled-release from Biopolymeric Hydrophilic Matrices, *J. Pharm. Sci.*, 5 (3):213-219.
- Fudholi, A., dan Sulaiman, T.N.S., 1998, Mikroenkapsulasi dengan Metode Koaservasi Sederhana, *Majalah Farmasi Indonesia*, Vol.9, No.3, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, 116-121.
- Jantzen, G.M., and Robinson, J.R., 1995, Sustained and Controlled Release Drug Delivery System, In Banker, G., and Rhodes, C.T., (Eds.), *Modern Pharmaceutics*, Third Edition, Marcel Dekker, Inc., Basel, 577-583.586-587.589-591.

- Lordi, Nicholas G., 1994, Bentuk Sediaan Pelepasan Berkesinambungan, in Lachman L., Lieberman, H. A., and Kanig, J.L., (Eds.), *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi Kedua, UI Press, Jakarta, 893. 914-917. 919.
- Loonger, M.A., Robinson, J.R., 1990, Sustained Release Drug Delivery System, in Gennaro, A.R., (Ed.), *Remington,s Practice of Pharmacy*, 18<sup>th</sup> Ed., Mack Publishing Company, Eston, Pennsylvania, 1676-1679.
- Martin, Alfred, *et.al*, 1983, *Farmasi Fisik Jilid 2*, Edisi Ketiga, Universitas Indonesia Press. 845-846
- Parrot, E. L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Third Edition, Burgess Publishing Co., Mineapolis.
- Shargel, L., Pong, S.W., and Yu, A.B.C., 2005, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5<sup>th</sup> Ed., Mc Graw Hill Companies Inc, Singapore, 515-516.
- Susilowati, R., dan Purwanto, 2000, Turunan Asam Arilasetat, Dalam Siswandono, Soekardjo, B., (Eds.), *Kimia Medisinal*, Edisi Kedua, Airlangga University Press, Surabaya, 301. 303.
- Sulaiman, T.N. Saifullah, 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, UGM, Yogyakarta. 56-57.
- Suzuki, H., 1998, *Some Factors Influencing the Disolution of Solid Dispersion with Nicotamide and Hydroxypropylmethylcellulose as Combined Carrier*, Chem. Pharm. Bull, 46.1015-1020.
- Syukri, Y., 2002, *Biofarmasetika*, UII Press, Jogjakarta, 65 – 67.
- Thakker, K.M., Mangat, S., Wagner, W., Castellana, J., dan Kockak, G.M., 1992, Effect Of Food Relative Biavailibityn Following Single Doses of Diklofenak 150 mg Hidrogel Bead ( HBG ) Capsules in Healthy Humans, *Biopharm. Drug Disp.*, 13. 327.
- Thies, 1996, A Survey of Microencapsulation Processes, In Benita, S., (Eds.), *Microencapsulation Methods and Industrial Application*, Marcel Dekker Inc., New York, 12-17.
- Walpole, Ronald E., 1992, *Pengantar Statistik*, Edisi 3, alih bahasa Bambang Sumantri, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, 488.



- Wendel, Susan C., 2005, Spray Drying and Pharmaceutical Applications, In Swarbrick, James, (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Pharmaceu Tech, Inc., Pinehurst, North Carolina, 129-131.
- Wise, D.L., 2000, *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcel Dekker Inc., Basel, 271-273.306-307.444.
- Voigt, Rudolf, 1995, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gajahmada University Press, Yogyakarta, 280.





**Gambar 21.** Kurva % natrium diklofenak terdissolusi sebagai fungsi waktu dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4

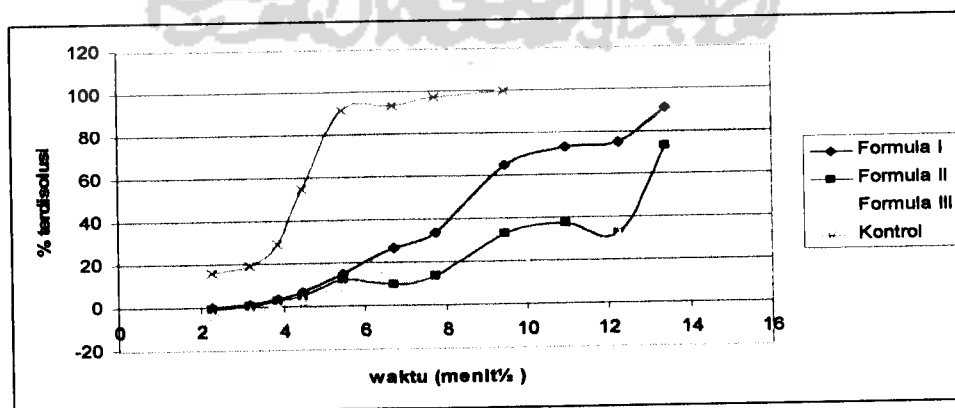
Dari kurva gambar 21 maka diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

$$\text{Formula I} : Y = 0,830X - 1,260 \quad r = 0,980$$

$$\text{Formula II} : Y = 0,520X - 4,301 \quad r = 0,944$$

$$\text{Formula III} : Y = 0,331X - 1,773 \quad r = 0,972$$

Kurva diatas menunjukkan hubungan antara jumlah natrium diklofenak dan mikroenkapsul natrium diklofenak terdissolusi pada tiap waktu pada medium disolusi dapar fosfat pH 7,4. Dari kurva dapat dilihat harga kecepatan pelepasan obat ( $k$ ) yang dapat diketahui dengan melihat harga kemiringan kurva (*slope*) yang ditunjukkan oleh harga  $b$ , yakni untuk formula I = 0,830 mg / menit, formula II = 0,520 mg / menit dan formula III = 0,331 mg / menit. Jumlah natrium diklofenak terdissolusi sebagai fungsi akar waktu dapat dilihat pada gambar 22 berikut ini :



**Gambar 22.** Kurva % natrium diklofenak terdissolusi sebagai fungsi akar waktu dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4

Lampiran 1, Contoh perhitungan hasil disolusi pada formula I

Waktu	Absorbansi	Pengenceran	mg/1000 ml	mg/1000 ml x pengenceran	Kadar setelah pengenceran x 0,9	Faktor koreksi	Setelah koreksi	% disolusi	Mg terdisolusi
5	0,027	1	-0,912281	-0,91228	-0,8210526	0	-0,821053	-0,54737	-0,82105
10	0,147	1	3,2982456	3,298246	2,96842105	0,0164912	2,984912	1,98994	2,984912
15	0,165	1	3,9298246	3,929825	3,53684211	0,0361404	3,572982	2,38199	3,572982
20	0,279	1	7,9298246	7,929825	7,13684211	0,0757895	7,212632	4,80842	7,212632
30	0,581	1	18,526316	18,52632	16,6736842	0,1684211	16,84211	11,2281	16,84211
45	0,485	2,5	15,157895	37,89474	34,1052632	0,3578947	34,46316	22,9754	34,46316
60	0,848	2,5	27,894737	69,73684	62,7631579	0,7065789	63,46974	42,3132	63,46974
90	0,655	5	21,122807	105,614	95,0526316	1,2346491	96,28728	64,1915	96,28728
120	0,447	10	13,824561	138,2456	124,421053	1,9258772	126,3469	84,2313	126,3469
150	0,456	10	14,140351	141,4035	127,263158	2,6328947	129,8961	86,5974	129,8961
180	0,466	10	14,491228	144,9123	130,421053	3,3574561	133,7785	89,1857	133,7785

Keterangan :

1. kadar mg / 1000 ml diperoleh dengan memasukkan nilai absorbansi yang diperoleh pada persamaan kurva baku,
2. sampling dilakukan setiap selang waktu tertentu sebanyak 5 ml mengakibatkan pengurangan volume medium disolusi dan konsentrasi obat didalamnya, Untuk mengembalikan volume maka ditambahkan medium disolusi yang baru dengan volume yang sama, dan agar konsentrasinya dapat dianggap sama maka konsentrasi medium pada sampling dijadikan faktor koreksi

### Lampiran 1 (lanjutan)

Contoh perhitungan faktor koreksi pada menit ke-15 :

$$\begin{aligned}\text{Menit ke-15} &= \frac{5\text{ml}}{900\text{ml}} \times 3,537 + 0,016 \\ &= 0,036\end{aligned}$$

3. Setelah koreksi = mg / 900 ml + faktor koreksi

4. Persentase natrium diklofenak terdisolusi dihitung berdasarkan perbandingan kadar natrium diklofenak terdisolusi dengan kadar awal natrium diklofenak,

Contoh perhitungan kadar natrium diklofenak pada menit ke-10 :

$$\text{Menit ke-10} = \frac{2,985}{150} \times 100\% = 1,99$$

5. Kadar natrium diklofenak terdisolusi dihitung dengan membagi persentase terdisolusi natrium diklofenak dengan dosis obat (150 mg),

Contoh perhitungan kadar natrium diklofenak terdisolusi :

$$\begin{aligned}\text{Menit ke-15} &= \frac{2,382\% \times 150 \text{ mg}}{100\%} \\ &= 3,573 \text{ mg}\end{aligned}$$

**Lampiran 2 (lanjutan)**

30	20,643	13,762	21,524	14,350	14,718	9,812	19,547	13,031	16,026	10,684
45	17,486	11,658	19,293	12,863	12,132	8,088	14,033	9,356	13,638	9,091
60	23,202	15,468	25,686	17,124	16,517	11,011	14,808	9,873	21,111	14,074
90	48,431	32,287	53,167	35,444	54,267	36,179	47,342	31,561	43,121	28,748
120	57,032	38,021	53,141	35,427	57,106	38,071	53,000	35,333	59,949	39,966
150	48,452	32,301	48,509	32,338	49,004	32,669	47,097	31,398	49,639	33,093
180	103,491	68,994	107,357	71,572	115,16	76,773	114,513	76,342	108,813	72,542

Formula III (1 : 1)											
Waktu (menit)	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III		Replikasi IV		Replikasi V		
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	
5	-5,589	3,726	-0,568	0,379	-5,562	3,768	-0,632	4,021	-4,421	2,947	
10	-3,905	2,603	2,000	1,333	-1,047	-0,699	-1,651	1,100	-3,429	2,286	
15	-0,339	1,226	0,487	0,324	4,884	3,256	-0,453	0,302	-0,749	0,499	
20	5,470	3,646	4,936	3,290	5,260	3,507	3,290	2,194	2,517	1,678	
30	14,931	9,954	15,632	10,421	17,229	11,486	11,533	7,689	11,518	7,679	
45	26,573	17,715	23,752	15,439	23,739	15,826	23,441	15,628	25,045	16,697	
60	15,080	10,054	12,562	8,375	15,994	10,662	13,456	8,971	12,736	8,491	
90	25,959	17,306	29,610	19,476	21,558	14,372	21,628	14,418	26,618	17,745	
120	42,216	28,144	42,165	28,11	35,965	23,977	33,733	22,489	37,878	25,252	
150	50,148	33,432	55,970	37,313	47,910	31,940	42,808	28,539	51,659	34,439	

Lampiran 2 (lanjutan)

Waktu (menit)	Kontrol											
	Replikasi I		Replikasi II		Replikasi III		Replikasi IV		Replikasi V			
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%		
5	25,421	16,947	24,632	16,421	24,947	16,632	23,526	15,684	24,632	16,421		
10	33,977	22,651	32,072	21,381	27,944	18,629	25,245	16,829	25,085	16,724		
15	48,137	32,091	47,491	31,661	73,348	48,898	39,197	26,132	56,185	37,456		
20	84,125	56,083	72,362	48,242	132,339	88,226	76,089	50,726	106,031	70,688		
30	136,506	91,004	140,873	93,915	139,209	90,617	136,364	90,909	142,339	94,892		
45	137,572	91,715	146,727	97,818	143,778	92,806	140,925	93,949	150,883	94,989		
60	143,722	95,814	151,023	100,681	136,083	95,852	144,870	96,580	153,289	100,588		
90	145,773	97,182	151,525	101,017	136,618	91,078	155,819	103,879	143,639	102,193		

Lampiran 3. Data hasil penetapan kadar natrium diklofenak

Replikasi	Kontrol		Formula I			Formula II			Formula III		
	A	Kadar (µg/ml)	A	Kadar (µg/ml)	% Kadar	A	Kadar (µg/ml)	Kadar (%)	A	Kadar (µg/ml)	Kadar (%)
1	0,282	6,512	0,285	6,585	101,636	0,272	6,268	96,743	0,298	6,902	106,529
2	0,278	6,414	0,275	6,341	97,870	0,292	6,756	104,275	0,301	6,976	107,671
3	0,301	6,975	0,289	6,683	103,149	0,276	6,366	98,256	0,267	6,146	94,860
4	0,286	6,610	0,278	6,414	98,997	0,263	6,049	93,363	0,276	6,366	98,256
5	0,257	5,902	0,302	7,000	108,041	0,276	6,366	98,256	0,29	6,707	103,519
Rata-rata		6,479									

Keterangan :

Contoh perhitungan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul pada formula II (replikasi 1) :

Panjang gelombang serapan maksimum dalam methanol : 282 nm

Absorbansi : 0,272

Perhitungan kadar Z (mg) :

$$Y = 0,041 X + 0,015$$

$$0,285 = 0,041 X + 0,015$$

$$X = 6,268 \mu\text{g/ml}$$

$$Z = \frac{\text{Kadar sampel } (\mu\text{g/ml})}{x 150 \text{ mg}}$$

Kadar kontrol rata-rata (µg/ml)

$$= \frac{6,268 \mu\text{g/ml}}{x 150 \text{ mg}}$$

$$= \frac{6,479 \mu\text{g/ml}}$$

$$= 145,115 \text{ mg}$$

### Lampiran 3 (lanjutan)

Perhitungan Kadar (%) :

$$\begin{aligned} \text{Kadar (\%)} &= \frac{Z \text{ (mg)}}{150 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= \frac{145,115 \text{ mg}}{150 \text{ mg}} \times 100\% \\ &= 96,743 \% \end{aligned}$$

### Lampiran 4 : Data perhitungan distribusi ukuran partikel

Formula 1

jangkauan ukuran $\mu\text{m}$	jumlah partikel (n)	(n)%	%frekuensi uk < kumulatif (jumlah)	rata-rata (d)	(nd)	(d2)	(nd2)	(d3)	(nd3)	% nd3	%frekuensi <kumulatif (berat)
0,1-0,19	205	25,561	25,561	0,145	29,725	0,021	4,310	0,003	0,625	1,479	1,479
0,2-0,29	317	39,526	65,087	0,245	77,665	0,060	19,028	0,015	4,662	11,032	12,511
0,3-0,39	116	14,463	79,551	0,345	40,02	0,119	13,807	0,041	4,763	11,272	23,783
0,4-0,49	63	7,855	87,406	0,445	28,035	0,198	12,476	0,088	5,551	13,137	36,920
0,5-0,59	26	3,241	90,648	0,545	14,17	0,297	7,723	0,162	4,209	9,960	46,879
0,6-0,69	59	7,357	98,005	0,645	38,055	0,416	24,545	0,268	15,832	37,464	84,344
0,7-0,79	16	1,995	100	0,745	11,92	0,555	8,880	0,413	6,616	15,656	100,00
	802								42,258		



Lampiran 4 (lanjutan)

Formula II

jangkauan ukuran $\mu\text{m}$	jumlah partikel (n)	(n)%	%frekuensi kumulatif (jumlah)	rata-rata (d)	(nd)	(d2)	(nd2)	(d3)	(nd3)	% nd3	%frekuensi <kumulatif (berat)
0,1-0,19	44	13,793	13,793	0,145	6,38	0,021	0,925	0,003	0,134	0,332	0,332
0,2-0,29	53	16,614	30,407	0,245	12,985	0,060	3,181	0,015	0,779	1,929	2,262
0,3-0,39	63	19,749	50,156	0,345	21,735	0,119	7,498	0,041	2,587	6,405	8,667
0,4-0,49	45	14,106	64,263	0,445	20,025	0,198	8,911	0,088	3,965	9,818	18,486
0,5-0,59	34	10,658	74,921	0,545	18,53	0,297	10,098	0,162	5,504	13,627	32,113
0,6-0,69	39	12,225	87,147	0,645	25,155	0,416	16,224	0,268	10,465	25,911	58,024
0,7-0,79	41	12,852	100	0,745	30,545	0,555	22,756	0,413	16,953	41,976	99,999
	319								40,388		

Formula III

jangkauan ukuran $\mu\text{m}$	jumlah partikel (n)	(n)%	%frekuensi kumulatif (jumlah)	rata-rata (d)	(nd)	(d2)	(nd2)	(d3)	(nd3)	% nd3	%frekuensi <kumulatif (berat)
0,1-0,19	33	8,594	8,593	0,145	4,785	0,021	0,694	0,003	0,101	0,191	0,191
0,2-0,29	34	8,854	17,447	0,245	8,33	0,060	2,041	0,015	0,500	0,947	1,138
0,3-0,39	67	17,448	34,895	0,345	23,115	0,119	7,975	0,041	2,751	5,213	6,351
0,4-0,49	98	25,521	60,416	0,445	43,61	0,198	19,406	0,088	8,636	16,362	22,714
0,5-0,59	60	15,625	76,042	0,545	32,7	0,297	17,822	0,162	9,713	18,403	41,117
0,6-0,69	48	12,5	88,542	0,645	30,96	0,416	19,969	0,268	12,880	24,405	65,521
0,7-0,79	44	11,458	100	0,745	32,78	0,555	24,421	0,413	18,194	34,473	99,994
	384								52,774		

**Lampiran 4 (lanjutan)**

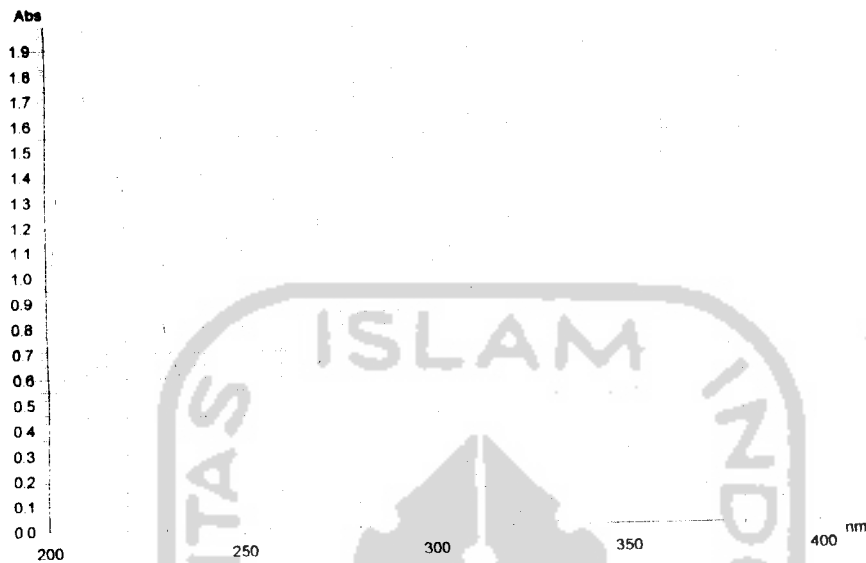
kontrol

jangkauan ukuran $\mu m$	jumlah partikel (n)	(n)%	%frekuensi kumulatif (jumlah)	rata-rata (d)	(nd)	(d2)	(nd2)	(d3)	(nd3)	% nd3	%frekuensi <kumulatif (berat)
0,1-0,19	429	46,03004	46,03004	0,145	62,205	0,021	9,020	0,003	1,308	3,559	3,559
0,2-0,29	208	22,3176	68,34764	0,245	50,96	0,060	12,485	0,015	3,059	8,323	11,882
0,3-0,39	139	14,91416	83,2618	0,345	47,955	0,119	16,5445	0,041	5,708	15,531	27,413
0,4-0,49	82	8,798283	92,06009	0,445	36,49	0,198	16,238	0,088	7,226	19,662	47,075
0,5-0,59	27	2,896996	94,95708	0,545	14,715	0,297	8,020	0,162	4,371	11,892	58,968
0,6-0,69	30	3,218884	98,17597	0,645	19,35	0,416	12,481	0,268	8,050	21,904	80,872
0,7-0,79	17	1,824034	100	0,745	12,665	0,555	9,435	0,413	7,029	19,127	99,999
	932								36,750		

## Lampiran 5. Kurva hasil pengukuran panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak

Report Date: 12:48:18, 11/06/2007

Na - Diklofenak



Sample: Na - Diklofenak  
 File name: Siti Mafrukha Lamda Max Na - Diklofenak ( Metanol ).UDS  
 Run Date: 13 54:57, 09/17/2007  
 Operator: Hartanto  
 Comment: Metanol

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer  
 Serial Number: 1  
 ROM Version: 2501 11

Instrument Parameters  
 Measurement Type: Wavelength Scan  
 Data Mode: Abs  
 Starting Wavelength: 400.0 nm  
 Ending Wavelength: 200.0 nm  
 Scan Speed: 400 nm/min  
 Sampling Interval: 0.5 nm  
 Slit Width: 1.50 nm  
 Lamp change mode: Auto  
 Auto change wavelength: 340.0 nm  
 Baseline Correction: User 1  
 Response: Medium  
 Path Length: 10.0 mm  
 (Abs values are corrected to 10 mm path length)

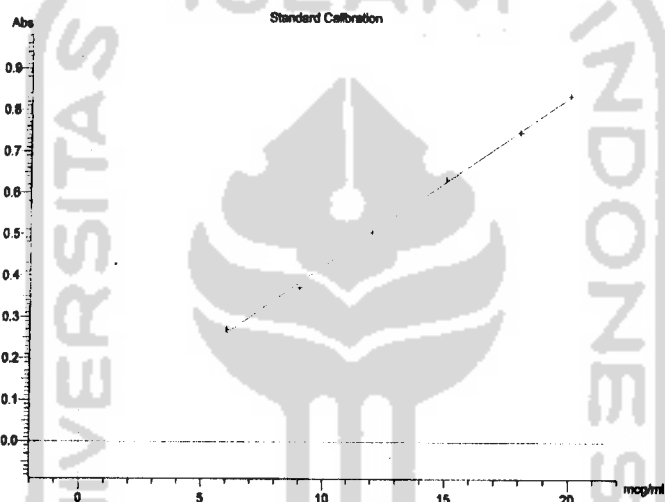
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

### Lampiran 6. Data absorbansi baku natrium diklofenak dalam metanol

Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Absorbansi (nm)
6	0,271
9	0,371
12	0,506
15	0,636
18	0,750
20	0,836

### Lampiran 7. Kurva baku natrium diklofenak dalam metanol

Report Date: 13:38:57, 11/30/2007



File Name: ASH UA PK BARU.UDQ  
Run Date: 09:57:15, 10/31/2007  
Operator: Hartanto

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer  
Serial Number: 1  
ROM Version: 2501 11

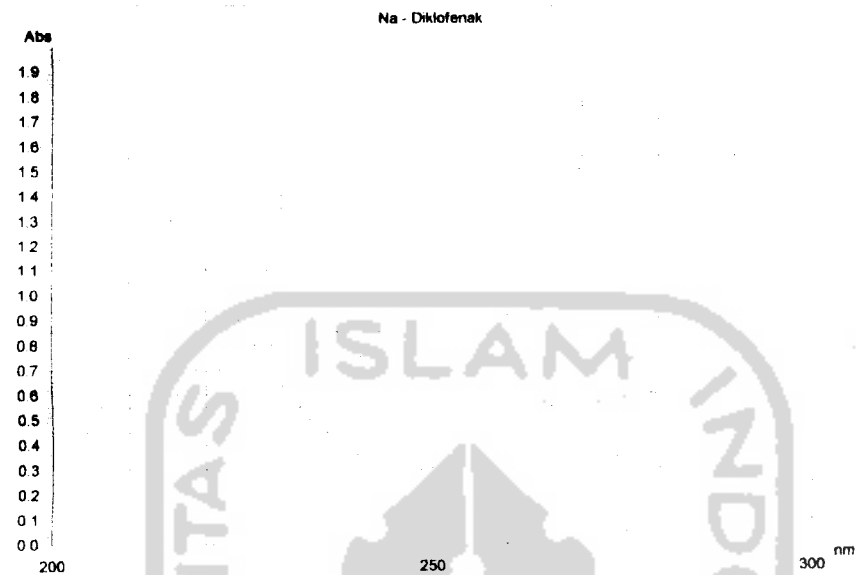
Instrument Parameters  
Measurement Type: Photometry  
Data Mode: Abs  
Number of Wavelengths: 1  
Wavelength 1: 282.0 nm  
Slit Width: 1.50 nm  
Lamp source: Auto  
Lamp change wavelength: 340.0 nm  
Baseline Correction: User 1  
Path Length: 10.0 mm  
(Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No. / Name	Abs(282.0)	Conc(mg/ml)	dW	RD	t
1 1	0.271	6.000	0.236	42.024	1.2042
2 2	0.371	9.000	-0.325	-67.818	-1.6598
3 3	0.506	12.000	-0.032	-6.7728	-0.1664
4 4	0.636	15.000	0.138	24.575	0.7042
5 5	0.750	18.000	-0.062	-14.513	-0.4158
6 6	0.836	20.000	0.065	11.505	0.3297

Calibration type: 1st order  
Force curve through zero: No  
Start (mg/ml): 6.000  
End (mg/ml): 20.000  
A0: 0.0153  
A1: 0.0410  
R: 0.9963  
R2: 0.9967

**Lampiran 8. Grafik penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak pada larutan dapar fosfat pH 7.4**

Report Date: 09:51.07, 10/31/2007



Sample: Na - Diklofenak  
 File name: Siti Mafrukha Lamda Max Na - Diklofenak Dapar Fosfat pH 7.4.UDS  
 Run Date: 15:17:18, 09/07/2007  
 Operator: Hartanto  
 Comment: Dapar Fosfat pH 7.4

Instrument: U-2800 Spectrophotometer  
 Model: 1  
 Serial Number: 2501 11  
 ROM Version:

Instrument Parameters

Measurement Type	Wavelength Scan
Data Mode:	Abs
Starting Wavelength:	300.0 nm
Ending Wavelength:	200.0 nm
Scan Speed:	800 nm/min
Sampling Interval:	1.0 nm
Slit Width:	1.50 nm
Lamp change mode:	Auto
Auto change wavelength:	340.0 nm
Baseline Correction:	User 1
Response:	Medium
Path Length:	10.0 mm

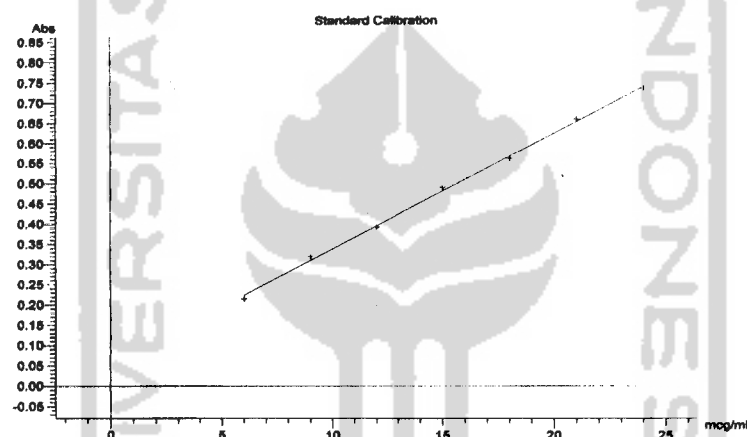
(Abs values are corrected to 10 mm path length)

**Lampiran 9. Data kurva baku natrium diklofenak dalam medium disolusi larutan dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 275 nm**

Kadar ( $\mu\text{g/ml}$ )	Absorbansi (nm)
6	0,214
9	0,318
12	0,39
15	0,487
18	0,558
21	0,654
24	0,729

**Lampiran 10. Hasil Pengukuran kurva baku pada medium dapar fosfat pH 7,4**

Report Date: 10:28:39, 11/29/2007



Sample: Na - Diklofenak  
File Name: Asli Winarni Kurva Standar Dapar Fosfat pH 7,4.UDQ  
Run Date: 13:48:24, 09/10/2007  
Operator: Hartanto  
Comment: Dapar Fosfat pH 7,4

Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer  
Serial Number: 1  
ROM Version: 2501 11

Instrument Parameters  
Measurement Type: Photometry  
Data Mode: Abs  
Number of Wavelengths: 1  
Wavelength 1: 275.0 nm  
Slit Width: 1.60 nm  
Lamp source: Auto  
Lamp change wavelength: 340.0 nm  
Baseline Correction: User 1  
Path Length: 10.0 mm  
(Abs values are corrected to 10 mm path length)

Std No. / Name	Abs(275.0)	Conc(mg/ml)	off	RD	t
1 Std 1	0.214	6.000	-0.314	-85.620	-1.1630
2 Std 2	0.318	9.000	0.339	70.803	1.2784
3 Std 3	0.390	12.000	-0.115	-23.943	-0.4323
4 Std 4	0.487	15.000	0.288	60.132	1.0657
5 Std 5	0.558	18.000	-0.204	-42.708	-0.7711
6 Std 6	0.654	21.000	0.191	38.898	0.7203
7 Std 7	0.729	24.000	-0.185	-38.680	-0.6980

Calibration type: 1st order  
Force curve through zero: No  
Start (mg/ml): 6.000  
End (mg/ml): 24.000  
Adj: 0.0528  
A1: 0.0284  
R: 0.9982  
R2: 0.9983

Sample No. / Name: Abs(275.0) Conc(mg/ml) off RD t

## Lampiran 11. Sertifikat methocel E6 premium LV EP®



PT. EKACITTA DIAN PERSADA

Jl. Penangrahan Raya No 64 D- E  
Kembangan Selatan (Puri Kembangan), Jakarta  
☎ : (021) 561 6361 Fax : (021) 561 6360  
e-mail : ekacitta@indo.net.id / ekacitta@indo.net

No. 369/EDP/CLC/2001

Jakarta, 13 November 2001

Kepada,  
Fakultas Farmasi  
UNIVERSITAS GADJAH MADA  
Bagian Teknologi Farmasi  
Sekip Utara, Depok, Sleman  
Yogyakarta 55281

U.p. : Yth. Bp. T.N. Saifullah S., MSI, Apt.

Hal : **Pengiriman Sampel**

Dengan Hormat,

Menanggapi surat dari Fakultas UGM tertanggal 18 Oktober 2001 mengenai permohonan bantuan sampel untuk penelitian skripsi, bersama ini kami kirimkan sampel ex. Colorcon / DOW Chemical USA sbb

- 1 Kg Methocel K15M Premium EP
- 1 Kg Methocel K4M Premium EP
- 500 Gram Methocel E6LV Premium EP

Terlampir kami sertakan Sertifikat Analisa, Spesifikasi Produk, dan Material Safety Data Sheet ( MSDS ).  
Mohon dapat diterima dengan baik.

Atas perhatian dan kerjasama Bapak, kami ucapkan terima kasih.

Hormat Kami,  
PT. EKACITTA DIAN PERSADA

Drs. Hardjanto Nur

Ronny Kusumoriyanto, S.Si., Apt.

cc. : PT. Ekacitta Dian Persada Cab. Semarang ( Sdr. Andriyanto S )

Lampiran 12. Analisis statistik one way anava dan uji *tukey* dengan taraf kepercayaan 95% untuk konstanta pelepasan (K)

## Oneway

### Descriptives

N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
5	,82995	,065815	,029433	,74823	,91167	,764	,906
5	,51977	,024695	,011044	,48911	,55044	,495	,554
5	,33056	,026059	,011654	,29820	,36291	,305	,369
15	,56009	,216820	,055983	,44002	,68016	,305	,906

### Test of Homogeneity of Variances

data

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
10,647	2	12	,002

### ANOVA

data

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	,636	2	,318	169,648	,000
Within Groups	,022	12	,002		
Total	,658	14			



## Lampiran 12 (lanjutan)

## Post Hoc Tests

## Multiple Comparisons

Dependent Variable: data

Tukey HSD

(I) formula	(J) formula	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
formula 1	formula 2	,310173(*)	,027375	,000	,23714	,38321
	formula 3	,499391(*)	,027375	,000	,42636	,57242
formula 2	formula 1	-,310173(*)	,027375	,000	-,38321	-,23714
	formula 3	,189218(*)	,027375	,000	,11619	,26225
formula 3	formula 1	-,499391(*)	,027375	,000	-,57242	-,42636
	formula 2	-,189218(*)	,027375	,000	-,26225	-,11619

\* The mean difference is significant at the ,05 level.

## Homogeneous Subsets

data

Tukey HSD

formula	N	Subset for alpha = ,05		
		1	2	3
formula 3	5	,33056		
formula 2	5		,51977	
formula 1	5			,82995
Sig.		1,000	1,000	1,000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed,

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 5,000,

## Crosstabs

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
data * formula	15	75,0%	5	25,0%	20	100,0%

### data \* formula Crosstabulation

Count

		formula			Total
		formula 1	formula 2	formula 3	
data	,305	0	0	1	1
	,314	0	0	1	1
	,321	0	0	1	1
	,344	0	0	1	1
	,369	0	0	1	1
	,495	0	1	0	1
	,497	0	1	0	1
	,525	0	1	0	1
	,528	0	1	0	1
	,554	0	1	0	1
	,764	1	0	0	1
	,785	1	0	0	1
	,800	1	0	0	1
	,895	1	0	0	1
	,906	1	0	0	1
Total		5	5	5	15

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	30,000(a)	28	,363
Likelihood Ratio	32,958	28	,237
Linear-by-Linear Association	13,262	1	,000
N of Valid Cases	15		

a. 45 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,33.

