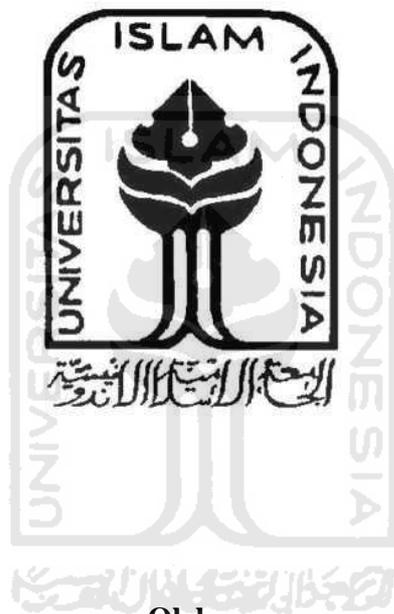


**FORMULASI DAN EVALUASI MIKROENKAPSUL
NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT
DENGAN PENYALUT GOM ARAB**

Skripsi



Oleh :

**SITI MAFRUKHA
03613121**

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

**FORMULASI DAN EVALUASI MIKROENKAPSUL
NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT
DENGAN PENYALUT GOM ARAB**

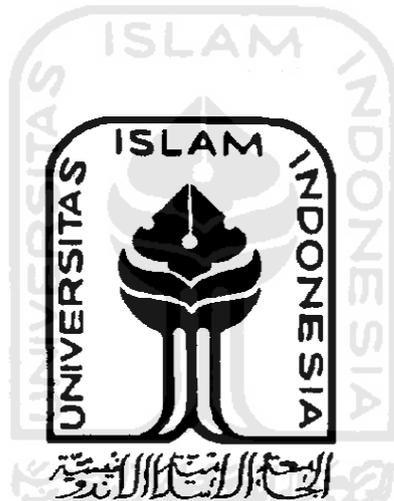
SKRIPSI

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**



Oleh :

SITI MAFRUKHA

03613121

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

**FORMULASI DAN EVALUASI MIKROENKAPSUL
NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT
DENGAN PENYALUT GOM ARAB**

Yang diajukan oleh :



Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

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

(Siti Zahliyatul M, S.Si.,

SKRIPSI

**FORMULASI DAN EVALUASI MIKROENKAPSUL
NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT
DENGAN PENYALUT GOM ARAB**

Oleh :

SITI MAFRUKHA

03613121

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,

Anggota Penguji,

Siti Zahliyatul M, S.F., Apt

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 sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Jogjakarta, 27 Desember 2007

Penulis

Siti Mafrukha



بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

*Kupersembahkan karyaku yang sederhana ini
Untuk orang-orang yang sangat berharga dalam hidupku.... . . .*

*mamah dan abah yang tercinta, sebagai wujud bakti dan sayangku
Yang entah dengan apa ananda tak akan pernah bisa membalas
Segala kasih sayang, dukungan dan bimbingan serta do'a
Yang selama ini diberikan tanpa henti*

*Buat kakakku mb Ani dan adekku...
terima kasih atas perhatian, dukungan dan kasih sayang*

*buat adekku adjie untuk dukungan, kesabaran
dan doa yang telah diberikan*

*buat temenku asih asfi ayu runi ina nandut mb
ir yang telah membuat hariku penuh warna
buat almamaterku....*

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Wr.Wb

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Formulasi dan evaluasi mikroenkapsul natrium diklofenak lepas lambat dengan penyalut gom arab”**. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan untuk mendapatkan gelar Sarjana Farmasi (S.Farm). Program Studi Farmasi pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia.

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

1. Bapak T.N. Saifullah Sulaiman, M.Si.,Apt, selaku pembimbing utama atas bimbingan, arahan dan bantuan selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini dan Ibu Siti Zahliyatul M., SF., Apt, selaku pembimbing pendamping atas bimbingan dan arahan dengan penuh kesabaran.
2. Bapak Yandi Syukri, M.Si., Apt, selaku ketua Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia dan dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan dan saran serta berbagai ilmu kepada penulis.
3. Segenap dosen Jurusan Farmasi FMIPA UII yang telah membimbing dan memberikan ilmunya selama ini.
4. Seluruh laboran Jurusan Farmasi FMIPA UII yang telah membantu dengan sabar menyelesaikan penelitian.
5. Bapak Ahmad Fauzy, Ssi.,M.Si.,PhD, selaku Dekan Fakultas MIPA UII
6. 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.
7. 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.

Wassamu'alaikum Wr.Wb

Yogyakarta, Desember 2007

Penulis

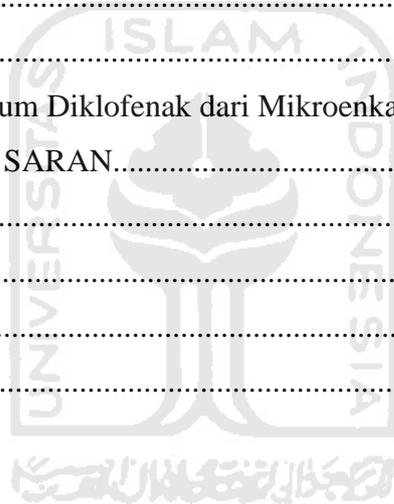


Siti Mafrukha

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	2
D. Manfaat Penelitian.....	2
BAB II. STUDI PUSTAKA.....	3
A. Tinjauan Pustaka.....	3
1. Mikroenkapsulasi.....	3
2. Sediaan lepas lambat.....	6
3. Disolusi.....	10
4. Spray Drying	12
5. Tinjauan Bahan	14
B. Landasan Teori.....	16
C. Hipotesis.....	17
BAB III. METODA PENELITIAN.....	18
A. Bahan dan Alat.....	18
B. Cara Penelitian.....	18
1. Formula.....	18
2. Skema Kerja Penelitian.....	19
3. Pembuatan Mikroenkapsul.....	20
4. Mengukur Ukuran Partikel.....	20
5. Penetapan Kadar Natrium Diklofenak.....	20
6. Uji Disolusi.....	21

C. Analisis Hasil.....	22
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	24
A. Hasil Mikroenkapsul Natrium Diklofenakt.....	24
B. Hasil Pengukuran Partikel Mikronkapsul Natrium Diklofenak	25
1. Hasil Ukuran Partikel	25
2. Distribusi Ukuran Partikel Natrium Diklofenak dan	
Mikroenkapsul Natrium Diklofenak	26
C. Penetapan Kadar Mikroenkapsul natrium diklofenak.....	27
D. Penetapan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Natrium	
Diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	30
E. Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak Dalam Dapar	
fosfat pH 7,4.....	31
F. Uji disolusi	31
G. Mekanisme Pelepasan Natrium Diklofenak dari Mikroenkapsul.....	37
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
A. Kesimpulan.....	39
B. Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN.....	43



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Profil kadar obat dalam plasma.....	7
Gambar 2. Proses spray drying pada alat mini spray dryer B-290.....	10
Gambar 3. Proses aliran udara pada alat mini spray dryer B-290	14
Gambar 4. Struktur natrium diklofenak.....	14
Gambar 5. Skema kerja penelitian.....	19
Gambar 6. Gambar mikroenkapsul hasil spray drying	25
Gambar 7. Hasil mikroskop elektron.....	26
Gambar 8. Grafik distribusi ukuran partikel formula dan kontrol	27
Gambar 9. Grafik panjang gelombang serapan maksimal natrium diklofenak dalam methanol.....	28
Gambar 10. Profil kurva baku natrium diklofenak dalam metanol.....	28
Gambar 11. Grafik panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	3
Gambar 12. Profil kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	31
Gambar 13. Kurva persentase natrium diklofenak dan mikroenkapsul natrium diklofenak terdisolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	32
Gambar 14. Kurva persentase natrium diklofenak dan mikroenkapsul natrium diklofenak terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	33

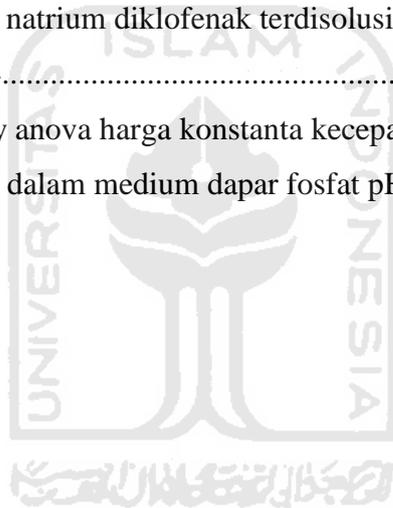
DAFTAR TABEL

Tabel I.	Kondisi disolusi untuk sediaan tablet dan kapsul controll release.....	11
Tabel II.	Data farmakokinetik natrium diklofenak.....	15
Tabel III.	Formula mikroenkapsul lepas lambat Natrium diklofenak dengan penyalut gom arab.....	18
Tabel IV.	Pengaturan parameter <i>spray dryer</i> untuk formula I, II, dan III.....	25
Tabel V.	Hasil penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul.....	29
Tabel VI.	Data persamaan linier jumlah penambahan gom arab dengan pelepasan obat dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.....	34
Tabel VII.	Data uji Tukey kecepatan pelepasan obat (mg) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95 % pada medium dapar fosfat pH 7,4.....	35



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam metanol.....	44
Lampiran 2.	Data kurva baku natrium diklofenak dalam metanol.....	45
Lampiran 3.	Data panjang gelombang serapan maksimum natrium Diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	46
Lampiran 4.	Data kurva baku natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	47
Lampiran 5.	Data hasil perhitungan ukuran partikel.....	48
Lampiran 6.	Data hasil penetapan kadar natrium diklofenak.....	51
Lampiran 7.	Contoh perhitungan disolusi.....	53
Lampiran 8.	Jumlah rata-rata natrium diklofenak terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	55
Lampiran 9.	Data one way anova harga konstanta kecepatan (k) pelepasan natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,4.....	56



FORMULASI DAN EVALUASI MIKROENKAPSUL NATRIUM DIKLOFENAK LEPAS LAMBAT DENGAN PENYALUT GOM ARAB

INTISARI

Natrium diklofenak merupakan obat anti inflamasi non steroid yang digunakan untuk mengobati reumatik arthritis, osteoarthritis. Gom arab sebagai penyalut yang memiliki kelarutan sangat lambat dalam air. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan gom arab sebagai penyalut pada mikroenkapsul natrium diklofenak menggunakan metode *spray drying* dan mengetahui pelepasan disolusi natrium diklofenak pada pH 7,4. Mikroenkapsul dibuat dengan cara natrium diklofenak dicampurkan kedalam gom arab dengan perbandingan obat dan penyalut yaitu 1:2, 1:1, dan 1:0,5. Mikroenkapsul yang dihasilkan dievaluasi uji disolusi, kadar obat, serta ukuran partikel. Uji disolusi dilakukan dengan metode keranjang. Data yang diperoleh dianalisis dengan anova satu arah dan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95%. Mekanisme pelepasan natrium diklofenak adalah difusi, dengan kecepatan dalam medium disolusi untuk formula I 0,399 mg/menit, formula II 0,568 mg/menit, dan formula III 0,672 mg/menit. Semakin banyak jumlah gom arab yang digunakan, kecepatan pelepasan natrium diklofenak dari mikroenkapsul semakin kecil.

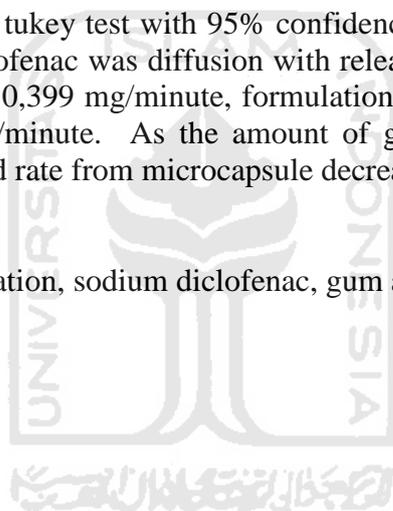
Kata kunci: mikroenkapsul, natrium diklofenak, gom arab

THE FORMULATION AND EVALUATION OF SUSTAINED RELEASE MICROENCAPSULE SODIUM DICLOFENAC WITH GUM ARABIC COATED

ABSTRACT

Sodium diclofenac is one of anti inflammation non steroid drug used to cure rheumatic arthritis, osteoarthritis. Gum arabic as a coated have very low solubility in the water. This study was aimed to find out capability of gum arabic as the coating in microencapsulation of sodium diclofenac with spray drying method and to find out the profil of sodium diclofenac release at pH 7,4. Microencapsulate obtained with sodium diclofenac mix into gum arabic solution with combine drug and coating 1:2; 1:1; 1:0,5. The microcapsule resulted were tested particle size, contens of active substance and dissolution tested. The dissolution with rotating basket method. The data were analyzed using oneway anova and continued whit tukey test with 95% confidence level. Out the released pattern of the sodium diclofenac was diffusion with release rate in the dissolution medium for formulation I 0,399 mg/minute, formulation II 0,568 mg/minute, and formulation III 0,672 mg/minute. As the amount of gum arabic increased the sodium diclofenac released rate from microcapsule decreased.

Keyword : Microencapsulation, sodium diclofenac, gum arabic



BAB I PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat anti inflamasi non steroid yang mempunyai aktivitas antirematik, antiradang dan analgesik-antipiretik, digunakan terutama untuk mengurangi rasa nyeri akibat peradangan pada berbagai keadaan reumatik dan kelainan degeneratif pada sistem otot rangka (Siswando, 2000). Natrium diklofenak juga digunakan untuk pengobatan rheumatoid arthritis dan osteoarthritis. Dilihat dari karakteristik dan sifat fisika natrium diklofenak memungkinkan untuk dibuat dalam bentuk sediaan lepas lambat. Penggunaan obat untuk penyakit kronis lebih baik menggunakan obat dalam bentuk sediaan lepas lambat. Sediaan lepas lambat juga dapat mengurangi frekuensi penggunaan, mengurangi fluktuasi kadar obat dan secara umum dapat meningkatkan kenyamanan pasien.

Pengembangan obat baru dalam dunia perdagangan telah meningkat, seiring dengan pengenalan adanya keuntungan terapi dari sistem penghantaran obat terkendali, perhatian besar difokuskan pada pengembangan sistem penghantaran obat lepas lambat terkendali. Tujuan dari bentuk sistem penghantaran terkendali atau lepas lambat untuk mengurangi frekuensi pemberian atau meningkatkan keefektifan obat dengan aksi lokal, pengurangan kebutuhan dosis, atau penghantaran obat yang seragam (Banker and Rhodes, 1996).

Mikroenkapsulasi merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat. Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas akan dienkapsulasi kedalam ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel *et al.*, 1999).

Metode yang digunakan adalah *spray drying*. *Spray drying* merupakan suatu proses perubahan material berbentuk cairan menjadi bentuk partikulat kering. Air merupakan pelarut yang paling banyak digunakan untuk enkapsulasi *spray drying* (Mathiowitz, 1999).

Berdasarkan penelitian sebelumnya telah dilakukan modifikasi sediaan lepas lambat natrium diklofenak dengan penyalut eudragit S100. Hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa semakin besar penyalutnya maka pelepasan natrium diklofenak akan semakin lambat (Guterres *et al.*, 2005). Mengacu pada penelitian tersebut maka peneliti ingin mencoba alternatif lain, yaitu mikroenkapsul natrium diklofenak dengan penyalut gom arab. Penelitian ini didasarkan karena gom arab dapat membentuk suatu massa gel yang sangat lengket dan larut dalam air sehingga diharapkan dapat melapisi natrium diklofenak pada proses mikroenkapsul dan dapat memperlambat pelepasan natrium diklofenak dari kapsul. Dalam *spray drying* gom arab dapat membentuk suatu lapisan film yang tipis disekitar partikel.

B. Rumusan masalah

1. Apakah Gom arab dapat digunakan sebagai bahan penyalut sediaan lepas lambat mikroenkapsul natrium diklofenak dengan menggunakan metode *spray drying*?
2. Bagaimana profil pelepasan natrium diklofenak dari sediaan mikroenkapsul lepas lambat dengan penyalut gom arab pada berbagai konsentrasi pada pH 7,4?

C. Tujuan penelitian

1. Mengetahui apakah Gom arab dapat digunakan sebagai bahan penyalut pada sediaan lepas lambat mikroenkapsul natrium diklofenak menggunakan metode *spray drying*.
2. Mengetahui profil pelepasan sediaan lepas lambat Natrium diklofenak dengan penyalut Gom arab pada pH 7,4.

D. Manfaat Penelitian

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat mengetahui profil pelepasan natrium diklofenak dari sediaan mikroenkapsul lepas lambat dengan penyalut gom arab. Penelitian ini juga diharapkan dapat menunjang dalam upaya pengembangan produk baru dalam industri farmasi.

BAB II

STUDI PUSTAKA

A. Tinjauan pustaka

1. Mikroenkapsulasi

Mikroenkapsulasi merupakan suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan bahkan gas akan dienkapsulasi kedalam ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk salutan tipis *wall* (dinding) sekitar bahan yang akan dijadikan kapsul (Ansel *et al.*, 1999). Mikroenkapsulasi merupakan suatu teknologi yang berkembang pesat. Sebagai suatu proses, mikroenkapsulasi merupakan suatu cara penggunaan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat atau tetesan cairan dan disperse (Lachman *et al.*, 1994).

Penggunaan mikroenkapsulasi dapat meliputi obat lepas lambat atau obat dengan kerja diperpanjang, penutupan rasa tablet kunyah, serbuk dan suspensi, tablet lapis tunggal yang mengandung bahan-bahan yang tidak tercampurkan secara kimia, dan konsep formulasi baru untuk krim, salep, aerosol, perban, plester, supositoria, dan injeksi. Hal ini yang berkaitan dengan farmasi seperti kebersihan (*hygiene*), alat bantu diagnostik dan rancangan perlengkapan medis, juga dapat diperbaiki dengan penerapan mikroenkapsulasi (Lachman *et al.*, 1994).

Proses enkapsulasi biasanya dimulai dengan melarutkan bahan yang akan dijadikan dinding (*wall*), contohnya gelatin dalam air. Bahan yang akan dikapsulasi ditambahkan dan diaduk merata dengan campuran dua fase. Dengan pecahnya bahan-bahan yang akan dikapsulasi menjadi partikel-partikel dengan ukuran yang diinginkan, larutan bahan kedua ditambahkan, biasanya akasia. Bahan tambahan ini dipilih yang mempunyai kemampuan mengumpulkan gelatin (polimer) menjadi tetesan-tetesan cairan yang halus. Tetesan-tetesan tadi membentuk suatu film atau lapisan disekitar partikel bahan yang akan dikapsulasi 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 (Ansel *et al.*, 1999).

a. Pertimbangan dasar

Perwujudan dari potensi yang ditawarkan oleh mikroenkapsulasi meliputi pengertian dasar dari sifat-sifat umum mikroenkapsul, seperti keadaan dari inti dan bahan penyalut, stabilitas dan karakteristik pelepasan dari bahan penyalut, dan metode mikroenkapsulasi (Lachman *et al.*, 1994).

1) Bahan inti

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 bahan terlarut. Inti zat padat dapat berupa campuran dari bagian-bagian yang aktif, stabilisator, pengencer, dan penghambat atau pemacu pelepasan (Lachman *et al.*, 1994).

2) Bahan penyalut

Pemilihan bahan penyalut yang tepat sangat menentukan resultant sifat fisika kimia dari mikroenkapsul, sehingga pemilihan ini harus mendapat pertimbangan 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 (Lachman *et al.*, 1994).

3) Stabilitas terpilih, pelepasan, dan berbagai sifat lain

Tiga hal ada penerapan mikroenkapsulasi sekarang adalah stabilisasi dari bahan inti, kontrol pelepasan atau avaibilitas bahan inti, dan pemisahan bahan yang reaktif secara kimia di dalam tablet atau campuran serbuk (Lachman *et al.*, 1994).

b. Metodologi

Metode pembuatan mikroenkapsulasi secara kimia

1) Penguapan pelarut

Penguapan pelarut merupakan teknik paling dikenal untuk membentuk enkapsulasi. Ketika material inti dilarutkan dalam larutan polimer, polimer

menyusut disekitar inti. Dan ketika material inti dilarutkan dalam larutan penyalut polimer, suatu matriks tipe mikroenkapsul terbentuk (Bakan, 1994).

2) Kompleks koaservasi

Proses enkapsulasi dengan metode kompleks koaservasi menggunakan interaksi dua polielektrolit beda muatan dalam air untuk membentuk larutan kaya polimer penyalut yang disebut koaservat. Larutan koaservat menelan cairan atau padat menjadi enkapsulasi, dengan demikian membentuk suatu kapsul embrio (Mathiowitz, 1999).

3) Polimerisasi antarmuka

Polimerisasi antarmuka meliputi proses kondensasi dua monomer pada antarmuka fase organik dan polar (Mathiowitz, 1999).

4) *Salting out*

Salting-out meliputi proses penambahan garam ke dalam larutan polimer yang akhirnya menyebabkan fase polimer terpisah dari larutan. Masalah potensial yang timbul dalam proses ini adalah kemungkinan inkorporasi konsentrasi garam yang tinggi dalam dinding kapsul akhir, hal ini dapat menyebabkan efek yang kurang baik untuk pelepasan kapsul (Mathiowitz, 1999).

Metode pembuatan mikroenkapsulasi secara fisika

1) *Fluid-bed coating*

Fluid-bed coating merupakan suatu proses dimana partikulat-partikulat tersuspensi dalam kolom udara hangat atau gas inert sementara larutan atau emulsi polimer sebagai material penyalut digunakan untuk menyemprot partikel. *Fluid-bed coating* termasuk proses kompleks yang terdiri dari tiga tahap yaitu fluidisasi, atomisasi, dan pengeringan. (Mathiowitz, 1999).

2) *Air-suspension coating*

Proses *air-suspension* meliputi dispersi material inti padat ke dalam aliran udara dan penyemprotan larutan penyalut polimer. Aliran udara juga membuat material yang dimikroenkapsulasi menjadi kering dan keras (Bakan, 1994).

Tujuan dan keuntungan dari mikroenkapsulasi yang utama (Adamiec and Marciniac) adalah:

- 1) Melindungi senyawa aktif dari pengaruh eksternal seperti temperatur, kelembaban, interaksi dengan senyawa yang lain atau dengan radiasi UV

- 2) Mengurangi evaporasi atau menurunkan kecepatan pelepasan senyawa aktif dari kapsul terhadap lingkungan (cairan biologis atau medium pembawa)
- 3) Menutupi karakteristik dari zat aktif (bau, rasa, aktifitas katalitik) dan
- 4) Pemberian dosis obat dibagi menjadi unit-unit kecil yang tersebar diseluruh area saluran cerna, dimana dapat meningkatkan absorpsi dengan cara penyusutan konsentrasi obat (Ansel *et al.*, 1999).

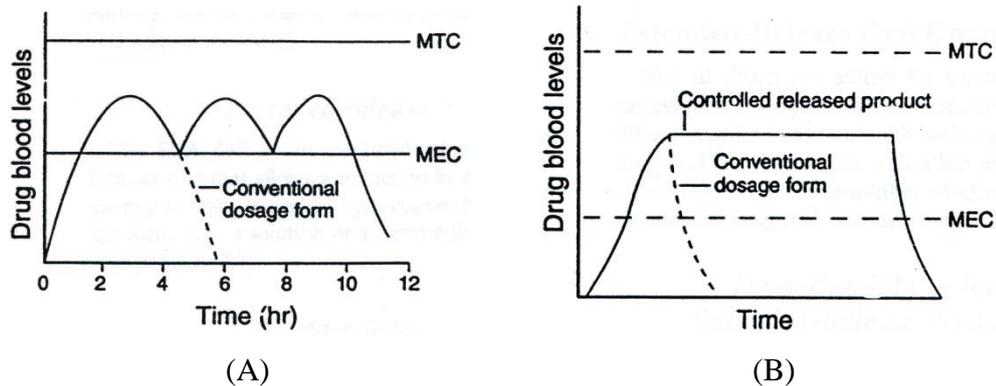
Proses pembuatan mikroenkapsulasi yang khas biasanya dimulai dengan melarutkan bahan yang akan dijadikan dinding. Bahan yang dapat digunakan adalah polimer sintetik seperti polivinil alcohol, gom arab atau polivinil klorida. Bahan pengisi atau bahan enkapsulasi yang dapat digunakan dalam proses enkapsulasi oleoresin dan minyak atsiri dengan teknik pengeringan semprot antara lain dekstrin, CMC, gelatin, peti termodifikasi, gum arab, dan gum xantan (Anonim, 2007c).

2. Sediaan lepas lambat

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan yang dirancang untuk pelepasan secara perlahan-lahan di dalam tubuh untuk memperpanjang aksi dan memperlama pelepasan obat. Bentuk sediaan ini sering ditujukan untuk sediaan *controlled release*, *sustained release*, *prolonged release*, *timed release*, *sustained action*, *prolonged action*, *extended action* atau *rate controlled tablet* (Ansel *et al.*, 1999).

Secara ideal obat dalam darah dijaga agar berada pada konsentrasi antara *Minimum Effective Concentration* (MEC) dan *Minimum Toxic Concentration* (MTC) untuk jangka waktu tertentu sehingga obat dapat berefek (Ansel *et al.*, 1999).

Pada sediaan dengan aksi diperpanjang memberikan ketersediaan hayati yang diinginkan dengan zat aktif dalam jumlah cukup atau berlebih tapi tidak berbahaya dibandingkan jumlah untuk mendapat aksi terapeutik yang sama pada dosis tunggal. Laju pelepasan zat aktif akan meningkat waktu aksinya lebih lama dibandingkan dosis tunggal (Alache *et al.*, 1993).



Gambar 1. Profil kadar obat dalam plasma (A) Sediaan dosis tunggal normal; (B) Sediaan dengan pelepasan terkendali (Ansel *et al.*, 1999).

a. Keuntungan dan kerugian sediaan lepas lambat

Keuntungan dari penggunaan bentuk sediaan farmasi lepas lambat adalah :

- 1) Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah
- 2) Mengurangi frekuensi pemberian obat
- 3) Meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien
- 4) Mengurangi resiko efek samping
- 5) 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 (Ansel *et al.*, 1999).

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

- 1) Resiko terjadinya penumpukan bila laju pelepasan lambat dan obat harus selalu bekerja selama 24 jam.
- 2) Kesulitan pengeluaran obat dengan cepat bila terjadi toksisitas gawat atau alergi.
- 3) Adanya pengulangan dan keteraturan efek farmakologi tergantung pada laju pengosongan lambung.
- 4) 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.
- 5) Menaikan kemungkinan *first pass effect*.

b. 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.

c. Faktor-faktor penting dalam merancang sediaan lepas lambat

Dalam mendesain sediaan obat lepas lambat, karakteristik obat harus diperhatikan. Karakteristik obat yang berpotensi dijadikan sediaan lepas lambat (Ansel *et al.*, 1999) yaitu :

1) memiliki laju absorpsi dan ekskresi yang optimal.

Obat dengan laju absorpsi dan ekskresi yang lambat tidak perlu dibuat menjadi sediaan lepas lambat. Sedangkan obat dengan waktu paruh eliminasi pendek

(<2 jam) tidak berpotensi dijadikan sediaan lepas lambat karena diperlukan dosis yang besar untuk mendapatkan efek terapi yang diinginkan

2) Diabsorpsi diseluruh bagian saluran cerna

Obat untuk lepas lambat harus memiliki kelarutan tinggi dalam air dan mampu bertahan lama disaluran cerna. Obat yang sedikit diabsorpsi atau diabsorpsi dengan laju yang tidak terkontrol tidak sesuai dijadikan sediaan lepas lambat.

3) Diberikan dalam dosis yang relatif kecil

Obat dengan dosis tunggal besar tidak sesuai dijadikan sediaan lepas lambat karena sediaan akan semakin besar sehingga menimbulkan ketidak nyamanan dalam penggunaannya.

4) Memiliki batas keamanan yang baik

Parameter yang digunakan untuk menyatakan batas keamanan obat adalah indeks terapi. Semakin besar indeks terapi, maka obat akan semakin aman. Obat yang diberikan dalam dosis yang sangat kecil atau memiliki indeks terapi kecil tidak dapat digunakan untuk formulasi sediaan lepas lambat karena keterbatasan teknologi yang tidak dapat mengontrol laju pelepasan obat dan adanya resiko dose dumping.

5) Digunakan untuk pengobatan kronis

Pada penyakit kronis biasanya membutuhkan lebih dari satu kali pemakaian dosis obat dengan frekuensi yang sering setiap harinya. Untuk itu dibuat sediaan lepas lambat untuk meningkatkan kenyamanan pasien sehingga frekuensi pemakaian obat dapat dikurangi.

3. Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Proses disolusi dikendalikan oleh afinitas anatar zat padat dan pelarut (Syukri, 2002). Mekanisme dengan pelepasan lambat bahan aktif polimer atau bahan pembawa biasanya secara disolusi, difusi atau kombinasi keduanya. Pelepasan bahan aktif terkendali untuk mekanisme disolusi sediaan lepas lambat yaitu dengan membentuk ikatan kimia atau fisika bahan aktif dengan bahan lain untuk menurunkan laju disolusinya. Pelepasan bahan aktif yang terkendalikan untuk mekanisme difusi misalnya pelepasan obat melalui polimer penyalut tidak larut air (Simon, 2001).

Prinsip disolusi sediaan *modified release* (Banakar, 1992)

1) Modifikasi kecepatan disoludi

- a) Modifikasi kelarutan
- b) Modifikasi area spesifik

- c) Modifikasi bentuk partikel dan struktur permukaan
 - d) Modifikasi crystallographic
 - e) Modifikasi kondisi disolusi
- 2) Modifikasi kecepatan difusi
- a) Modifikasi konsentrasi
 - b) Modifikasikoefisien partisi
 - c) Modifikasi porositas
 - d) Modifikasi koefisien difusi
 - 1. Modifikasi ukuran molekul
 - 2. Modifikasi viskositas

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi pada bentuk sediaan *modified release* :

- 1) Perubahan bentuk kristal pada molekul obat.
- 2) Modifikasi permukaan disolusi seperti modifikasi kecepatan difusi.
- 3) Eksipien mengganggu kontak obat dengan medium disolusi sehingga disolusi obat menjadi lebih lambat atau enzim menjadi rusak. Pada akhirnya mempengaruhi kinetika disolusi secara langsung. Sebagai contoh, hidrolisis enzimatis mengikuti kinetika orde 1 maka proses pelepasan obat juga mengikuti orde satu.
- 4) Bentuk polimorfisme obat mengindikasikan perbedaan bentuk kristal. Akibatnya terjadi perubahan tingkatan *lattice-energy*. Energi ini bertanggungjawab pada sifat fisikokimia seperti kelarutan dan kecepatan disolusi.
- 5) Luas permukaan, ukuran partikel, anisotropi permukaan kristal, kelarutan obat, ketebalan lapisan difusi, koefisien difusi, koefisien partisi, viskositas, ukuran molekul, pH medium dan perbedaan gradien konsentrasi (Banakar, 1992).

Tabel I. Kondisi disolusi untuk sediaan tablet dan kapsul *controll release* (Welling and Tse, 1988)

Apparatus	USP XXI Apparatus 1 (basket) untuk kapsul USP XXI Apparatus 2 (paddle) untuk tablet
Kecepatan rotasi	100 RPM (kapsul)

	50 RPM (tablet)
Temperatur	37±0,5°C
Nomer unit sediaan	12
Medium disolusi	Variasi
Jadwalsampling	Berbagai waktu sampling tidak lebih dari 75-80% obat terlepas

Pengungkapan Hasil Uji Disolusi

Penilaian berdasarkan fungsi aljabar merupakan penilaian paling mudah dan dapat dipercaya untuk menentukan kinetika disolusi bentuk sediaan *modified release*. Persamaan $Q = f(t)$, adalah jumlah kumulatif obat terlarut sebagai fungsi waktu (prosentase terdisolusi). Interpretasi grafik profil disolusi pada jumlah kumulatif obat terlarut dapat dibagi menjadi empat :

- 1) Proses disolusi mengikuti kinetika orde nol
Sejumlah obat dari bentuk sediaan menembus larutan secara konstan untuk setiap interval waktu, $Q = kt$. Terjadi pada sebagian bentuk sediaan *sustained release* dan *controlled release*.
- 2) Proses disolusi mengikuti kinetika orde 1
Kebanyakan bentuk sediaan konvensional dan sediaan *modified release* khususnya *prolong release*, mengikuti kinetika disolusi orde 1. Rumus sebagai berikut, $Q = 1 - kt$.
- 3) Proses disolusi mengikuti persamaan akar pangkat 3
Bentuk sediaan mengandung banyak partikel obat dengan ukuran dan bentuk yang sama atau aglomerat yang kelarutannya sama, $Q = 1 - (1 - kt)^3$.
- 4) Proses disolusi mengikuti persamaan akar pangkat 2
Proses disolusi yang dikontrol oleh difusi seperti pada sistem matrik mengikuti persamaan $Q = k\sqrt{T}$ (Banakar, 1992).

4. *Spray drying*

Spray drying adalah suatu metode yang digunakan dalam mengeringkan suatu cairan dengan suatu gas yang panas. *Spray drying* sering digunakan pada teknik enkapsulasi oleh industri makanan dan industri farmasi (Anonim,2007a).

Proses *spray drying* pada alat *Mini Spray Dryer B-290*

Sampel berupa larutan, emulsi atau dispersi produk dipompa dengan pompa peristaltik melewati suatu selang menuju bagian *two fluid nozzle*. Pada bagian tersebut juga bermuara aliran gas atau udara inert yang dipanaskan dan air pendingin. Sampel disemprotkan melalui nozzle tersebut. Pada tabung pertama sampel akan berubah menjadi bentuk droplet atau tetesan kecil yang segera mengering karena adanya panas dari tabung. Produk kemudian dipisahkan dari udara pada tabung kedua dan aspirator akan menarik udara menuju filter. Produk akhir bergerak secara turbulen menuju wadah (Anonim, 2002).

Atomisasi pada *spray drying*

Spray drying merupakan proses atomisasi dari material inti ke dalam medium pengering, hasilnya berupa penguapan pelarut dan pembentukan partikel kering. Atomisasi merupakan proses pemecahan atau peruraian larutan dengan droplet berukuran besar ke dalam bentuk droplet yang berjumlah jutaan. Energi atomisasi berasal dari tenaga sentrifugal, pipa bertekanan, *kinetic (2 fluid nozzle)* atau *sonic vibration (ultrasonic nozzle)*. Atomisasi tergantung dari larutan material inti, viskositas yang lebih besar, tegangan permukaan hasil dari ukuran droplet yang luas pada energi atomisasi yang sama (Mathiowitz, 1999).

Faktor-faktor yang harus diperhatikan dalam mikroenkapsulasi dengan metode *spray drying* :

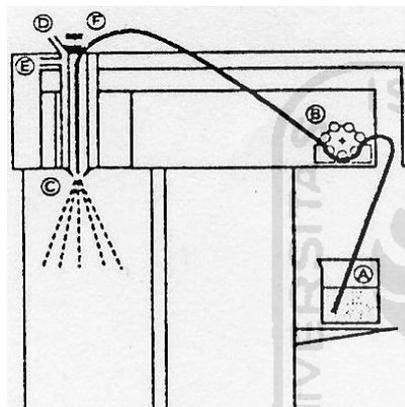
- 1) Pengaturan alat *spray drier* seperti pengaturan aliran udara, aliran aspirator, dan *inlet temperature* akan mempengaruhi parameter produk seperti *temperature load*, kelembaban akhir, ukuran partikel dan jumlah (Anonim, 2002).
- 2) Ukuran yang sangat kecil dari larutan yang akan diatomisasi.
- 3) Sejumlah panas ditransfer meningkatkan luas permukaan dari tetesan kecil.
- 4) Medium *spray drying*

Dalam banyak kasus, udara digunakan sebagai medium *spray drying*, tetapi nitrogen dapat digunakan untuk senyawa yang sensitif terhadap kelembaban.

- 5) Kontak antara medium *spray drying* dalam bentuk gas dengan alat semprot menentukan sifat tetesan dan efek penting pada produk keringnya (Mathiowitz, 1999).

Keuntungan mikroenkapsulasi dengan menggunakan metode *spray drying*:

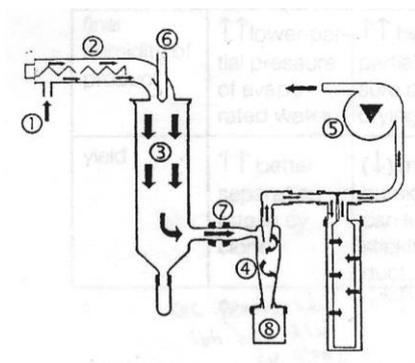
- 1) *Spray drying* merupakan teknologi baru, termasuk alat yang siap pakai dan memungkinkan untuk produksi kapsul dalam jumlah besar (Thies, 1996).
- 2) Proses *spray drying* sangat cepat (Shaw, 1997).
- 3) *Spray drying* dapat mengeliminasi langkah yang lain seperti kristalisasi, pesipitasi, *centrifuging*, penyaringan dan *grinding*.
- 4) *Spray drying* dapat diaplikasikan pada senyawa yang resisten atau sensitif terhadap panas.
- 5) Kontrol secara otomatis penuh.
- 6) Proses *spray drying* berkelanjutan (Sangkapat, 2004).



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 2. Proses *spray drying* pada alat *Mini Spray Dryer B-290* (Anonim, 2002).



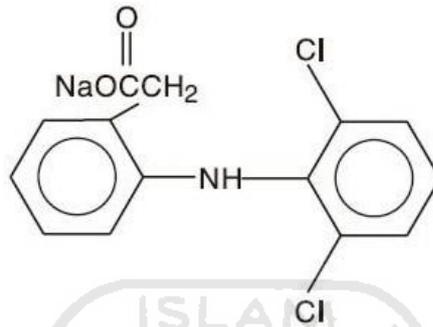
Keterangan:

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

Gambar 3. Proses aliran udara pada alat *Mini Spray Dryer* B-290 (Anonim, 2002).

5. Tinjauan bahan

a. Natrium Diklofenak



Gambar 4. Struktur Natrium diklofenak (Anonim, 2007d).

Natrium diklofenak merupakan turunan asam fenil asetat. Derivat fenil asetat ini termasuk NSAID yang terkuat daya antiradanganya dengan efek samping yang kurang keras dibandingkan dengan obat kuat lainnya (indometasin, piroxicam). Obat ini sering digunakan untuk segala macam nyeri, juga pada migrain dan encok. Lagipula secara parenteral sangat efektif untuk menanggulangi nyeri kolik hebat (kandung kemih dan kandung empedu) (Tan dan Raharja, 2002).

Natrium diklofenak mempunyai aktivitas antirematik, antiradang dan analgesik-antipiretik, digunakan terutama untuk mengurangi rasa nyeri akibat peradangan pada berbagai keadaan rematik dan kelainan degeneratif pada sistem otot rangka (Siswandono, 2000).

Obat ini juga berkasiat sebagai antipiretik, analgetik dan antiflogistik sangat kuat yang dapat disamakan dengan indometasin (kurang lebih 20 kali lebih kuat daripada fenilbutazon dan 50 kali ibuprofen) Kebanyakan obat rematik terikat baik sekali pada albumin darah, namun obat ini dapat dikombinasi dengan anti koagulasi dan antidiabetik oral. Efek samping yang sering terjadi adalah gangguan lambung, tetapi dikatakan lebih ringan daripada ibuprofen (Tan dan Raharja, 2002).

Natrium diklofenak sangat mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol dan praktis tidak larut dalam kloroform. Natrium diklofenak sangat lambat larut dalam air (Anonim 2007d).

Tabel II. Data farmakokinetik natrium diklofenak (Anonim , 2007d)

Bioavailabilitas	100%
Ikatan protein	Lebih dari 99%
Metabolisme	Hepar
Waktu paro	1,2-2 jam
Ekskresi	Biliary. Hanya 1% dalam urin

b. Gom arab atau Gom Akasia.

Gom akasia adalah eksudat yang mengeras di udara seperti gom, yang mengalir secara alami atau dengan penorehan batang dan cabang tanaman acacia senegal willdenow (familia leuguminosae) dan spesies lain dari Afrika. Pemerian tidak berbau. Kelarutan larut hampir sempurna dalam dua bagian bobot air tapi sangat lambat, meninggalkan sisa bagian tanaman dalam jumlah yang sangat sedikit, praktis tidak larut dalam etanol dan dalam eter (Anonim, 1995).

Gom (atau gum) arab, dikenal pula sebagai gum acacia adalah salah satu produk getah (resin) yang dihasilkan dari penyadapan getah pada batang tumbuhan legum (polong-polongan) dengan nama sama (nama ilmiah *Acacia senegal*). Nama "gom arab" (dari "gum arabic") secara harafiah berarti "getah arab". Gom arab banyak dipakai dalam industri makanan dan kimia lainnya. Ia digunakan sebagai campuran minuman untuk mengurangi tekanan permukaan (*surface tension*) air dan *stabilizer*. Gom arab juga memiliki kegunaan sebagai *film-former*, *emulsifier* yang bagus, (Anonim, 2007c).

Gom arab adalah hidrokoloid alami yang unik karena kelarutannya yang tinggi dalam air. Pada umumnya gom arab tidak dapat terdisolusi dalam air pada konsentrasi lebih dari 5% karena gom arab memiliki viskositas yang tinggi. Pada kondisi ini gom arab sebenarnya dapat membentuk larutan yang sangat kental massa yang menyerupai gel yang mempunyai karakter yang sama seperti gel amilum. Gom arab tidak larut dalam minyak dan dalam kebanyakan pelarut

organik (Benecke, 2007). Gom arab merupakan bahan tambahan yang unik tidak hanya untuk produk makanan tapi juga bisa membentuk lapisan, pengemulsi dan menstabilkan produk. Gom arab mempunyai kemampuan alami untuk menstabilkan emulsi. Dalam *spray drying* gom arab dapat membentuk lapisan *film* yang tipis disekitar partikel (Anonim,2007e).

Manfaat gom arab (Anonim, 2007f) :

- 1) Multifungsi: *emulsifier* yang bagus, *film former*, *texturizer*
- 2) Sumber serat yang tinggi : berisi tidak kurang dari 85% serat untuk diet
- 3) Kemurnian : murni dan bebas dari sedimen, kadar bakterinya sangat rendah.

B. Landasan Teori

Mikroenkapsulasi merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat. Mikroenkapsulasi adalah suatu proses dimana bahan-bahan padat, cairan gas dienkapsulasi kedalam ukuran partikel mikroskopik, dengan membentuk dinding lapisan tipis sekitar bahan yang dijadikan kapsul.

Dalam penelitian 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.

Penyalut yang digunakan adalah gom arab dimana gom arab mempunyai kelarutan yang hampir sempurna dalam dua bagian bobot air tapi sangat lambat. Dalam penelitian ini, gom arab digunakan sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul (*wall former*) yang dapat menghambat pelepasan natrium diklofenak. Penelitian ini bertujuan untuk membuat mikroenkapsul natrium diklofenak dengan gom arab sebagai pembentuk dinding menggunakan metode penguapan pelarut menjadi sediaan lepas lambat. Natrium diklofenak dapat disalut dengan gom arab yang terdiri dari pori dapat terdispersi dan dapat membentuk lapisan tipis disekitar partikel. Gom arab dapat digunakan sebagai penyalut untuk produk *sustained release* gom. Sifat polimer berfungsi memperlambat pelepasan natrium diklofenak supaya kadarnya bisa dipertahankan.

C. Hipotesis

Gom arab digunakan sebagai penyalut dalam mikroenkapsulasi natrium diklofenak dengan menggunakan metode *spray drying*. Peningkatan jumlah gom arab yang ditambahkan akan memperlambat pelepasan natrium diklofenak dari mikroenkapsul.



BAB III METODE PENELITIAN

A. Alat dan Bahan

1. Bahan

Bahan yang digunakan antara lain: Natrium Diklofenak (indofarma, derajat farmasis), gom arab (Merck, derajat farmasis), metanol (Merck, pro analisa), KH_2PO_4 (Merck, kualitas pro analisa), NaOH (Merck, kualitas pro analisa), cangkang kapsul (Kapsulindo nusantara), *aquadestilata*.

2. Alat

Alat yang digunakan adalah : *Spray dryer* B-290 (Buchi Switzerland), spektrofotometri (Hitachi, U-2810 spectrophotometer), *dissolution tester* (Erweka, DT 700), Timbangan analitik (Mettler Toledo, Dragon 204), Mikroskop elektron (Olympus CX 41), PH meter (Mettler Toledo, Dragon 204), Magnetik stirer dan alat-alat gelas.

B. Cara penelitian

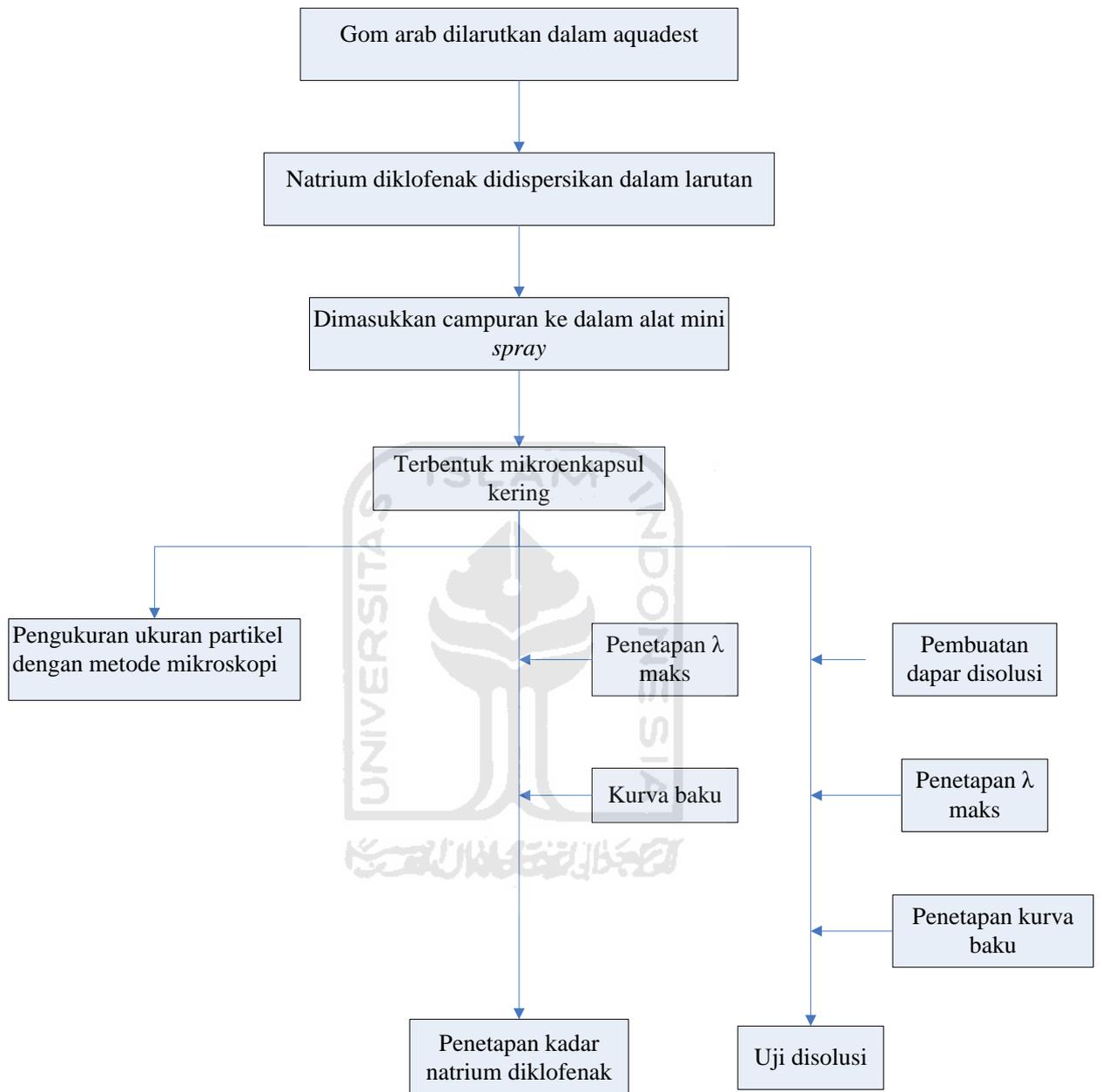
1. Formula

Formula yang digunakan untuk pembuatan mikroenkapsul natrium diklofenak dari sediaan lepas lambat dengan penyalut gom arab adalah sebagai berikut :

Tabel III. Formula mikroenkapsul lepas lambat Natrium diklofenak dengan penyalut gom arab

Bahan	Formulasi I	Formulasi II	Formulasi III
Natrium diklofenak	150 mg	150 mg	150 mg
Gom arab	300 mg	150 mg	75 mg
<i>Aquadest</i>	200 ml	100 ml	60 ml

2. Skema kerja penelitian



Gambar 5. Skema kerja penelitian.

3. Pembuatan mikroenkapsul

Pembuatan mikroenkapsul awalnya adalah melarutkan gom arab dengan *aquadest* dalam gelas beker. Setelah semua gom arab terlarut natrium diklofenak didispersikan kedalam larutan gom arab, diaduk sampai homogen. Campuran dimasukkan dalam alat *spray drying*. Pada penelitian ini, mikroenkapsul natrium diklofenak dibuat dalam 3 formulasi dengan perbandingan inti dan polimer yaitu 1:2; 1:1 dan 1:0,5.

4. Mengukur ukuran partikel serbuk natrium diklofenak dan mikroenkapsul natrium diklofenak

Mengukur ukuran partikel dengan awal mulanya mengkalibrasi skala okuler pada mikroskop kemudian amati mikroenkapsul formula I, formula II, dan formula III. Pengelompokan dilakukan untuk menentukan ukuran partikel yang terkecil dan terbesar kemudian diukur partikel dan digolongkan ke dalam kelompok yang telah ditentukan diameternya.

5. Penetapan kadar natrium diklofenak dalam metanol

a. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dalam metanol

Panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak ditentukan terhadap natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,6. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 220 nm – 300 nm dengan rentang absorbansi 0,2-0,8. Panjang gelombang yang mempunyai serapan yang maksimum dicatat sebagai panjang gelombang serapan maksimum.

b. Pembuatan larutan stok natrium diklofenak dalam metanol

Pembuatan larutan stok dilakukan dengan melarutkan 50,0 mg natrium diklofenak dalam metanol sampai 50,0 ml. kemudian larutan diambil 0,5 ml dan diencerkan dalam metanol 10,0 ml sehingga diperoleh kadar 50,0 µg/ml.

c. Pembuatan kurva baku dalam metanol

Dari larutan stok dibuat seri kadar larutan natrium diklofenak menggunakan metanol dengan cara mengambil sebanyak 0,6 ml; 0,9 ml; 1,2 ml; 1,5 ml; 1,8 ml; dan 2,0 ml kemudian diencerkan sampai 5,0 ml menggunakan metanol sampai dihasilkan seri kadar 6,0; 9,0; 12,0; 15,0; 18,0; 20,0 µg/ml.

Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dibuat berdasarkan atas data absorbansi larutan.

d. Penetapan kadar mikroenkapsul natrium diklofenak dalam metanol

Ditimbang seksama sejumlah serbuk mikroenkapsul dari masing-masing formula yang sudah digerus dan diencerkan dengan metanol sehingga diperoleh kadar 100,0 µg/ml. larutan diambil sebanyak 0,6 ml dan diencerkan dengan metanol sampai 10,0 ml. serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku sehingga diperoleh kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul. Uji penetapan kadar dilakukan 5 kali replikasi dimana pengambilan sampelnya dengan cara mengambil lima titik di tempat yang berbeda.

6. Disolusi

a. Pembuatan medium disolusi dapar fosfat pH 7,4

Sebanyak 50,0 ml kalium dihidrogen fosfat 0,2 M ditambahkan 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 27,218 gram kalium dihidrogen fosfat dalam *aquadest* hingga volume 1000,0 ml

Larutan natrium hidroksida 0,2 M dibuat dengan cara melarutkan 8,0 gram natrium hidroksida dalam *aquadest* hingga volume 1000,0 ml.

b. 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 dengan rentang absorbansi 0,2-0,8. Panjang gelombang yang mempunyai serapan yang maksimum dicatat sebagai panjang gelombang serapan maksimum.

c. Pembuatan kurva baku dalam dapar fosfat pH 7,4

Dibuat suatu larutan stok dengan menimbang 50,0 mg serbuk natrium diklofenak larutkan dalam 50,0 ml dapar fosfat pH 7,4 (1,0 mg/ml). Dari larutan tersebut diambil 0,5 ml larutkan dalam dapar fosfat pH 7,4 sampai 10,0 ml. Dari larutan tersebut dibuat 7 seri kadar larutan natrium diklofenak menggunakan dapar fosfat pH 7,4 dengan cara mengambil sebanyak 0,6 ml; 0,9 ml; 1,2 ml; 1,5 ml; 1,8 ml; 2,1 ml; dan 2,4 ml kemudian diencerkan sampai 5,0 ml menggunakan dapar fosfat pH 7,4 sampai dihasilkan seri kadar 6,0; 9,0; 12,0; 15,0; 18,0; 21,0; 24,0 $\mu\text{g/ml}$. Absorbansinya ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Kurva baku dibuat berdasarkan atas data absorbansi larutan.

d. Uji disolusi

Uji disolusi mikroenkapsul lepas lambat natrium diklofenak dilakukan dengan menggunakan metode basket dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dengan volume medium 900,0 ml. Uji ini dilakukan dengan cara memasukkan kapsul yang berisi mikroenkapsul natrium diklofenak ke dalam keranjang kemudian dimasukkan ke dalam medium disolusi sebanyak 900 ml pada suhu $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ dengan kecepatan putaran pengadukan 100 rpm. Sampling larutan sebanyak 5,0 ml pada menit ke-5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, dan 180. Setiap kali pengambilan sampling diganti dengan penambahan 5,0 ml larutan disolusi. Absorbansi ditentukan pada panjang gelombang serapan maksimum menggunakan spektrofotometer UV. Replikasi dilakukan sebanyak lima kali. Hasil yang diperoleh dimasukkan dalam persamaan kurva baku untuk menentukan kadar natrium diklofenak.

C. Analisa hasil

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

1. Pendekatan teoritis

Data yang diperoleh dari pengujian uji sifat fisik mikroenkapsul, kecepatan pelepasan obat dibandingkan terhadap persyaratan dalam farmakope Indonesia dan kepustakaan lain.

2. Pendekatan statistik

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



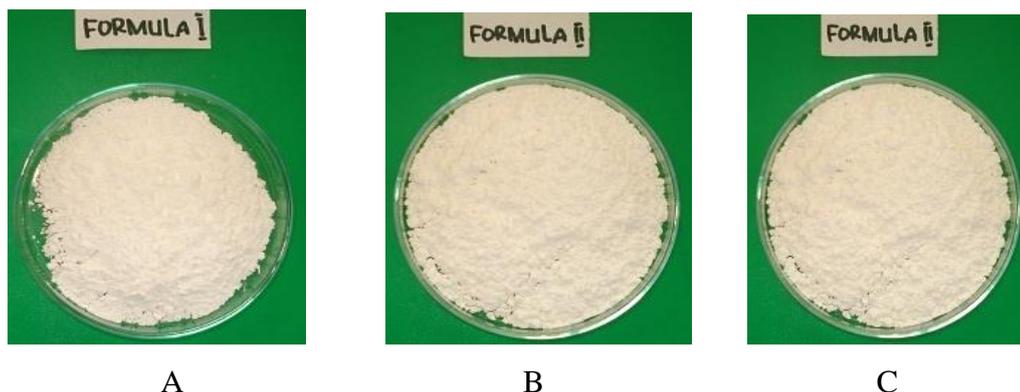
BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Mikroenkapsul Natrium diklofenak

Pada penelitian ini Natrium diklofenak yang berfungsi sebagai bahan aktif dibuat sediaan lepas lambat mikroenkapsul dengan menggunakan metode *spray dryer*. Mikroenkapsul natrium diklofenak dengan gom arab sebagai penyalut dilakukan dengan menggunakan alat *Mini Spray dryer B-290*. Hasil mikroenkapsul natrium diklofenak berupa serbuk sangat halus, kering, berwarna putih seperti serbuk susu.

Pada proses *Spray drying* dilakukan optimasi pada pengaturan parameter sehingga mendapat hasil penyalutan yang baik pada mikroenkapsul. Pengaturan parameter dibuat sama sehingga hasilnya tidak berbeda jauh. Kecepatan aspirator yang tinggi akan menghasilkan suhu *outlet* yang tinggi. Medium pengering pada proses *spray drying* adalah nitrogen karena baik digunakan untuk zat aktif yang memiliki kelembaban tinggi. Parameter kecepatan aspirator tinggi maka nitrogen (medium pengering panas) yang tersedot lebih banyak menyebabkan derajat pemisahan produk lebih besar pada siklon. Proses pada *spray drying* adalah sejumlah cairan diatomisasi menjadi *droplet-droplet* halus. Pada tahap atomisasi ini, pompa peristaltik akan menarik larutan campuran zat aktif dan penyalut tadi menuju *nozzle*. Pada tabung pertama sampel akan berubah menjadi bentuk *droplet* atau tetesan kecil yang segera mengering karena adanya panas dari tabung yang diikuti dengan penguapan pelarut. serbuk kering tadi dipisahkan dari aliran panas dan dikumpulkan dalam suatu wadah. 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. Mikroenkapsul hasil *spray drying* dapat dilihat pada gambar 6 sebagai berikut:



Gambar 6. Gambar mikroenkapsul hasil *spray drying*: A. Formula I, B. Formula II, C. Formula III.

Tabel pengaturan parameter *spray dryer* pada mikroenkapsulasi dapat dilihat sebagai berikut:

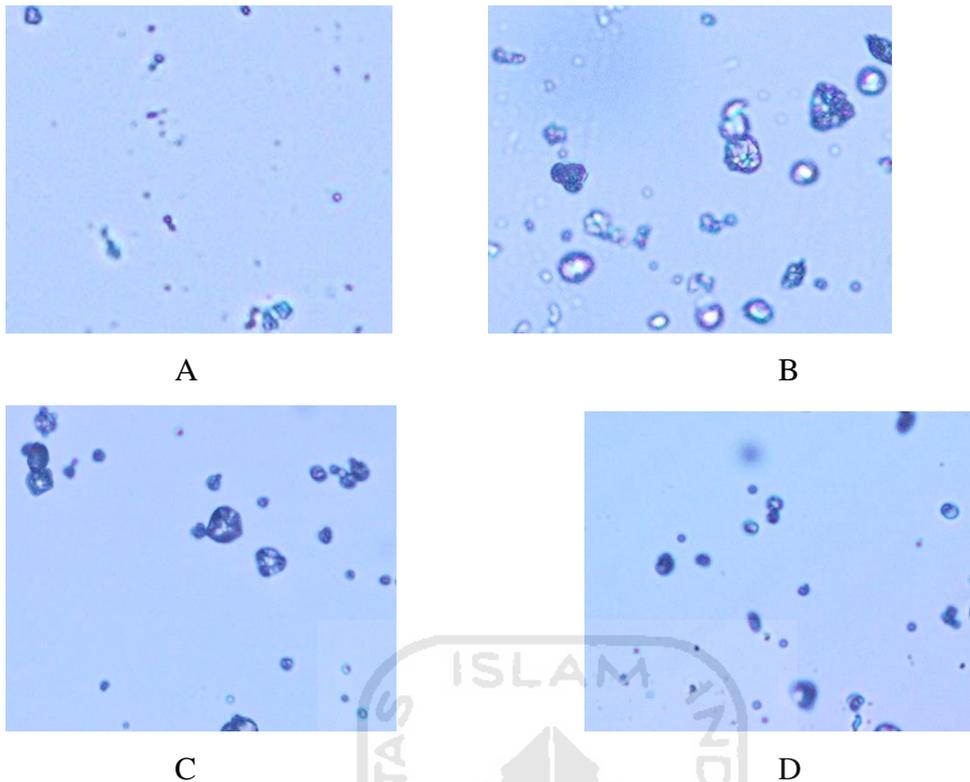
Tabel IV. Pengaturan parameter *spray dryer* untuk formula I, II, dan III

Parameter	Formula I, II, dan III
Suhu <i>inlet</i> (°C)	120
Aspirator (%)	55
<i>Pump</i> (%)	10
<i>Nozzle cleaner</i>	6
Suhu <i>outlet</i> (°C)	115

B. Hasil pengukuran partikel mikroenkapsul natrium diklofenak

1. Hasil mikroskop elektron

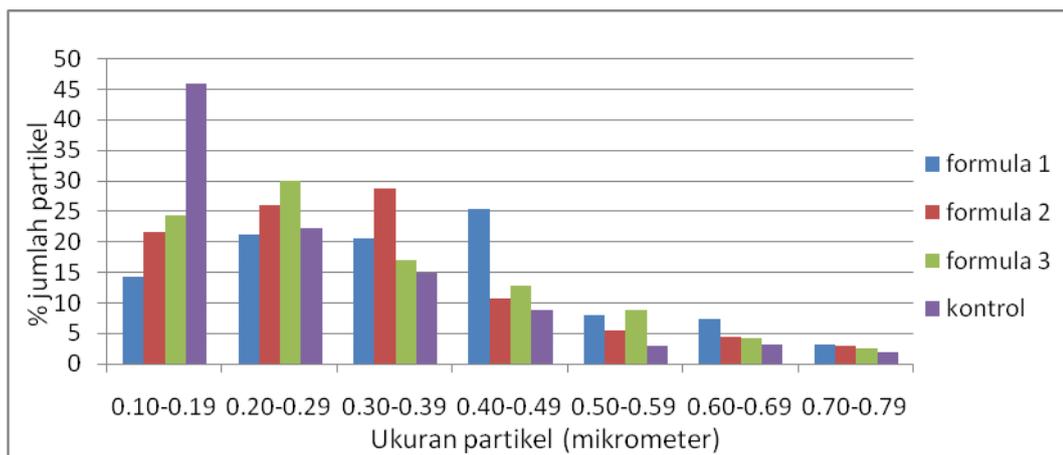
Hasil mikroskop elektron tampak terlihat bahwa natrium diklofenak dan mikroenkapsul mempunyai bentuk mendekati bulat (sferis). Walaupun sebenarnya dengan metode ini tidak dapat mengetahui secara pasti bentuk dimensi partikelnya melainkan hanya ukuran dan distribusi ukuran partikelnya. Pada partikel mikroenkapsul nampak bulatan yang lebih besar yang dikelilingi oleh lapisan luar yang lebih tipis dan gelap. Lapisan ini merupakan dinding mikroenkapsul yang terbentuk dari Gom arab sebagai penyalut zat aktif. Hasil mikroskop elektron dapat dilihat pada gambar 7 di bawah ini:



Gambar 7. Hasil mikroskop elektron; (A) natrium diklofenak, (B). mikroenkapsul formula I, (C), mikroenkapsul formula II, (D) mikroenkapsul formula III.

2. Distribusi ukuran partikel natrium diklofenak dan mikroenkapsul natrium diklofenak

Distribusi ukuran partikel natrium diklofenak berada dalam kisaran 0,10 μm sampai 0,19 μm sedangkan mikroenkapsul formula I kisaran ukuran partikel 0,40-0,49 μm , formula II 0,30-0,39 dan formula III 0,20-0,29 μm . Hal ini sesuai dengan teori, ukuran mikroenkapsul yang dibuat dengan cara *spray drying* berkisar antara 0,005 – 0,6 μm . Perbedaan distribusi ukuran partikel ini dipengaruhi oleh jumlah Gom arab yang digunakan sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul. Distribusi ukuran partikel dan formula dapat dilihat pada gambar 8 berikut:



Gambar 8. Grafik distribusi ukuran partikel formula dan kontrol.

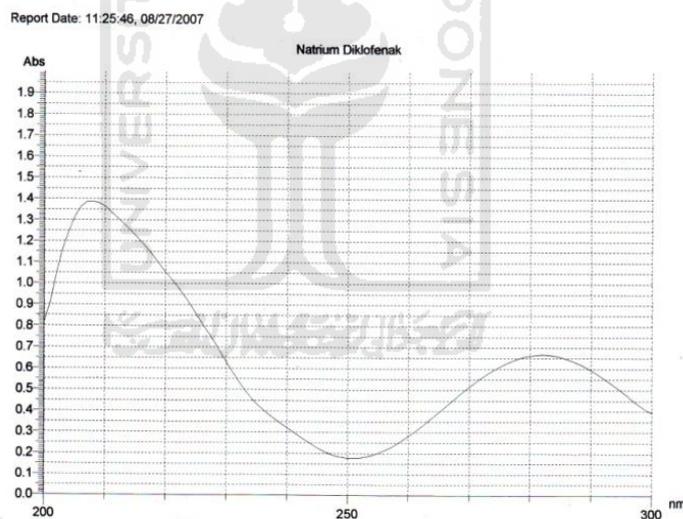
Keterangan : Kontrol : tanpa penyalut
 Formula I : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:2
 Formula II : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:1
 Formula III : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:0,5

Pengukuran partikel dilakukan untuk mengetahui perbedaan ukuran partikel natrium diklofenak sebelum dan sesudah disalut dengan Gom arab. Ukuran dan distribusi ukuran partikel dievaluasi menggunakan mikroskop elektron. Dari gambar di atas, diperoleh hasil rata-rata jangkauan ukuran partikel terbanyak pada kontrol 0,10 – 0,19 μm , formula I 0,40 – 0,49 μm , formula II 0,30 – 0,39 μm , dan formula III 0,20 – 0,299 μm . Dari grafik distribusi yang diperoleh terlihat bahwa semakin banyak jumlah penyalut yang ditambahkan pada tiap formula maka ukuran mikroenkapsulnya menjadi semakin tebal yaitu FI > F II > F III. Perbedaan distribusi ukuran partikel ini dipengaruhi oleh jumlah Gom arab yang digunakan sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul. Hasil pengukuran partikel berdistribusi normal, hal ini ditunjukkan dengan penambahan perbandingan penyalut pada setiap formula akan memperbesar ukuran mikroenkapsulnya seperti pada grafik yang ditunjukkan pada gambar 15 di atas. Jadi semakin banyak jumlah Gom arab yang digunakan sebagai penyalut maka semakin besar pula ukuran mikroenkapsulnya.

C. Penetapan Kadar Mikroenkapsul natrium diklofenak

1. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dalam metanol

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam metanol menggunakan spektrofotometer UV dilakukan untuk mengetahui kadar natrium diklofenak yang terlarut dalam metanol. Natrium diklofenak dapat menyerap sinar pada daerah UV karena natrium diklofenak mempunyai gugus kromofor. Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini akan meningkatkan kepekaan karena gangguan serapan dari senyawa lain relatif lebih kecil sehingga diperoleh serapan yang paling baik. Dari penelitian ini dihasilkan panjang gelombang serapan maksimal dalam metanol adalah 282 nm. Hasil pengukuran panjang gelombang ini selanjutnya digunakan untuk pembuatan kurva baku dan penentuan kadar natrium diklofenak pada penetapan kadar. Hasil penentuan panjang gelombang dapat dilihat pada gambar 9 berikut :

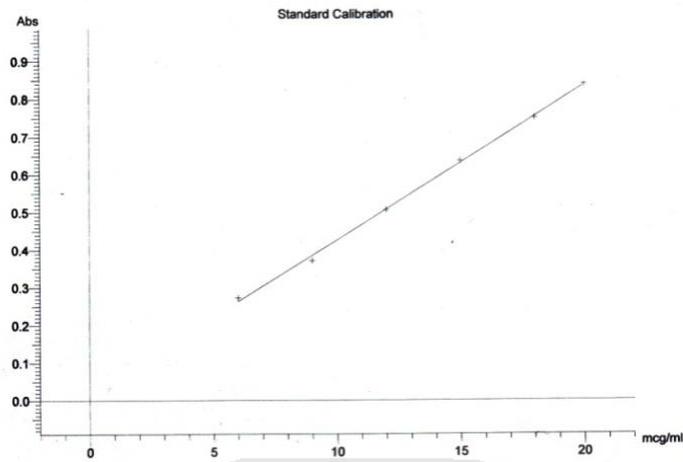


Gambar 9. Grafik panjang gelombang serapan maksimal natrium diklofenak dalam metanol.

2. Pembuatan Kurva Baku dalam metanol

Kurva baku merupakan persamaan regresi linier yang diperoleh dari hubungan antara seri kadar natrium diklofenak dengan absorbansi. Kurva baku dibuat dengan melarutkan senyawa murni dengan metanol dalam seri kadar

tertentu kemudian diukur pada panjang gelombang serapan maksimum 282 nm. Hasil kurva baku dapat dilihat pada gambar 10 berikut :



Gambar 10. Profil kurva baku natrium diklofenak dalam metanol.

Dari profil kurva baku gambar dapat diketahui bahwa hasil regresi linier kurva baku didapat persamaan: $Y = 0,041X + 0,015$ dengan koefisien korelasi (r) = 0,999. Y adalah serapan larutan baku natrium diklofenak pada panjang gelombang 282 nm sedang X adalah kadar larutan baku natrium diklofenak. Persamaan kurva yang didapat akan digunakan untuk penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul.

3. Penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul

Penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul bertujuan untuk mengetahui kadar natrium diklofenak yang terjerat dalam mikroenkapsul.

Tabel V. Hasil penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikroenkapsul

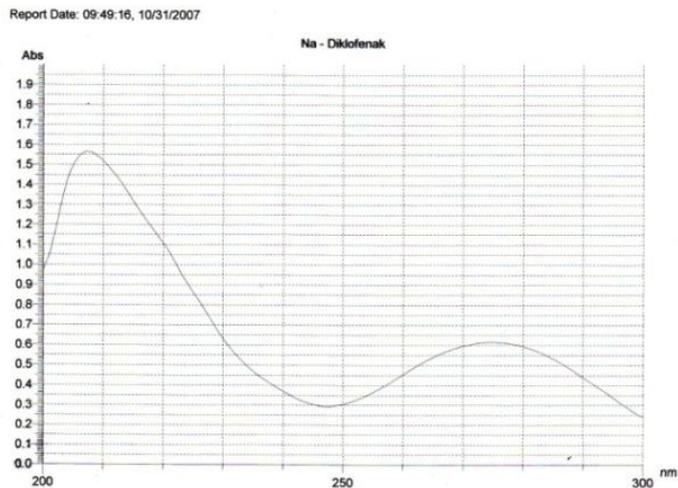
	Formula		
	Formula 1 (1: 2)	Formula 2 (1: 1)	Formula 3 (1: 0,5)
Kadar (%)	100,048±5,140	104,116±7,408	97,312±5,401

Penetapan kadar mikroenkapsul natrium diklofenak dilakukan dengan melarutkan serbuk mikroenkapsul natrium diklofenak dari masing-masing formula dan dilarutkan dalam metanol sehingga diperoleh kadar 6,0 µg/ml. Dari tabel V menunjukkan bahwa kandungan zat aktif telah memenuhi syarat keseragaman kandungan sesuai standar USP 29 (Anonim, 2006), yaitu kadar yang diperoleh tidak boleh kurang dari 90,0% dan tidak boleh lebih dari 110,0 % dari dosis yang tertera pada label. Dari hasil penetapan kadar pada tabel V tersebut terlihat bahwa semua formula memenuhi persyaratan yang ditetapkan.

D. Hasil Uji Disolusi

1. Penetapan panjang gelombang serapan maksimum Natrium Diklofenak dalam dapar fosfat pH 7,4

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dari natrium diklofenak dilakukan untuk mengetahui kadar natrium diklofenak yang terlepas pada saat uji disolusi. Alat yang digunakan adalah spektrofotometer UV. Pengukuran panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dalam larutan dapar fosfat pH 7,4. Natrium diklofenak dapat menyerap sinar pada daerah UV karena natrium diklofenak mempunyai gugus kromofor. Pengukuran absorbansi pada panjang gelombang ini akan meningkatkan kepekaan karena gangguan serapan dari senyawa lain relatif lebih kecil sehingga diperoleh serapan yang paling baik. Panjang gelombang serapan maksimum dilakukan dengan scanning pada panjang gelombang antara 200 – 300 nm. Hasil penentuan panjang gelombang dapat dilihat pada gambar 11 berikut:

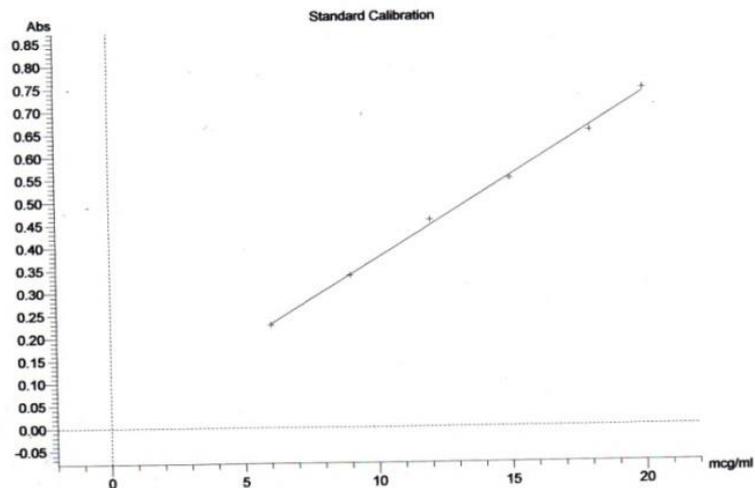


Gambar 11. Grafik panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.

Dari penelitian ini dihasilkan panjang gelombang serapan maksimum dari natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 adalah 275 nm. Hasil penentuan panjang gelombang ini digunakan untuk pembuatan kurva baku dan penentuan kadar natrium diklofenak pada uji disolusi.

2. Hasil kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

Kurva baku diperlukan untuk menentukan banyaknya natrium diklofenak yang terlepas selama proses disolusi. Kurva baku dibuat dengan melarutkan senyawa murni pada medium dapar fosfat pH 7,4 dalam seri kadar tertentu kemudian diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum yaitu 275 nm. Hasil kurva baku dapat dilihat pada gambar 12 berikut :



Gambar 12. Profil kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.

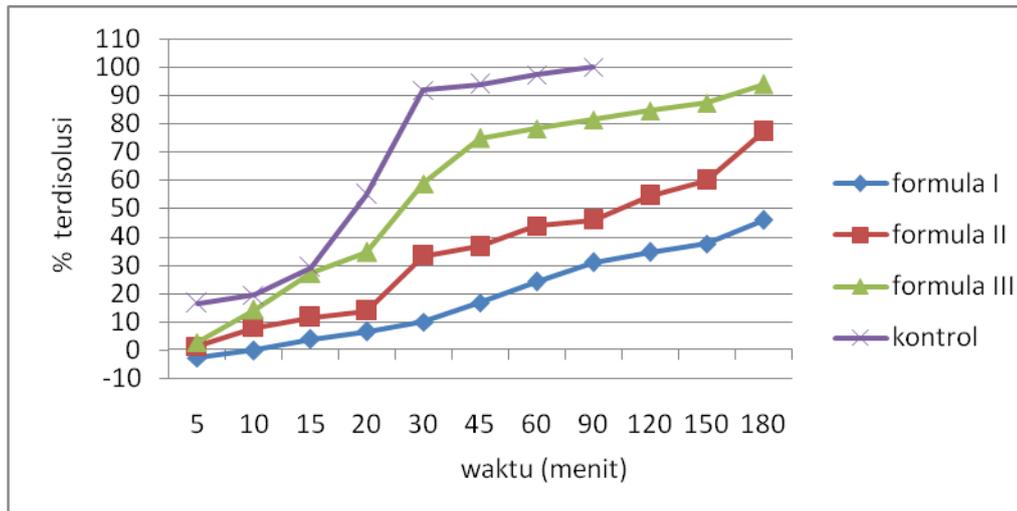
Dari hasil regresi linier antara seri kadar dan absorbansi diperoleh persamaan garis $Y = 0,028X - 0,053$ dengan koefisien korelasi (r) = 0,999. Dimana Y adalah serapan baku natrium diklofenak pada panjang gelombang 275 nm sedang X adalah kadar larutan baku natrium diklofenak. Persamaan tersebut akan digunakan untuk menentukan kadar natrium diklofenak terdisolusi.

3. Hasil Penetapan Kadar Zat Aktif Terdisolusi

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan zat aktif natrium diklofenak dari mikroenkapsul dengan adanya gom arab sebagai penyalut. Pengujian ini dilakukan selama 3 jam pada dapar fosfat pH 7,4. Kecepatan putar basket 100 rpm dengan medium disolusi 900 ml. Suhu yang digunakan dikendalikan pada $37^{\circ} C \pm 0,5^{\circ} C$ yang menggambarkan suhu normal tubuh manusia dan sampling dilakukan pada beberapa titik waktu yaitu: 5', 10', 15', 20', 30', 45', 60', 90', 120', 150', dan 180' yang kemudian diukur absorbansinya menggunakan spektrofotometer UV.

- a. Profil disolusi dan kecepatan pelepasan mikroenkapsul dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.

Banyaknya natrium diklofenak terdisolusi dari kapsul lepas lambat yang diformulasikan menggunakan penyalut gom arab sebagai fungsi waktu dalam medium dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada gambar 13 berikut:



Gambar 13. Kurva persentase natrium diklofenak dan mikroenkapsul natrium diklofenak terdissolusi sebagai fungsi waktu dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.

Keterangan : Kontrol : tanpa penyalut
 Formula I : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:2
 Formula II : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:1
 Formula III : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:0,5

Dari kurva gambar 13 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

Formula I : $Y = 0,399 X + 2,391$ $r = 0,964$

Formula II : $Y = 0,568 X + 15,156$ $r = 0,936$

Formula III : $Y = 0,672 X + 42,624$ $r = 0,824$

Dilihat dari gambar 13 profil pelepasan natrium diklofenak dari sediaan kapsul lepas lambat adalah linier. Harga kecepatan pelepasan obat (k) untuk masing-masing formula dapat diketahui dengan melihat harga kemiringan kurva ($slope$) yang ditunjukkan oleh harga b . Semakin besar harga $slope$ maka kecepatan disolusi natrium diklofenak semakin besar. Dari kurva tersebut diperoleh harga kecepatan pelepasan obat untuk formula I 0,399 % / menit, formula II 0,568 % / menit, dan formula III 0,672 % / menit. Pada formula I terlihat bahwa kecepatan pelepasan obatnya paling rendah dibanding formula II dan formula III. Hal tersebut menunjukkan bahwa adanya penambahan gom arab sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul akan menurunkan kecepatan pelepasan obat, akibat semakin tebalnya dinding mikroenkapsul.

Hubungan antara penambahan jumlah gom arab terhadap kecepatan pelepasan obat dari sediaan masing-masing formula dalam medium dapar fosfat ph 7,4 dapat diketahui dengan membuat persamaan garis yang merupakan korelasi antara jumlah penambahan penyalut sebagai sumbu x dan kecepatan pelepasan obat sebagai sumbu y. Data persamaan linier jumlah penambahan gom arab dengan pelepasan obat dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada tabel VI.

Tabel VI . Data persamaan linier jumlah penambahan gom arab dengan pelepasan obat dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

Kadar gom arab (mg) per kapsul (X)	Kecepatan pelepasan obat (mg/menit) (Y)
75	0,672
150	0,568
300	0,384

Persamaan yang diperoleh adalah $Y = -0,001X + 0,764$ dengan koefisien korelasi (r) 0,999. Harga negatif yang ditunjukkan oleh slope menggambarkan bahwa penambahan 1 mg gom arab dapat menurunkan kecepatan pelepasan obat sebesar 0,001 mg/menit. Dari hasil yang diperoleh terlihat bahwa kecepatan pelepasan k masing-masing formula berkurang dengan bertambahnya gom arab. Hal tersebut disebabkan karena meningkatnya lapisan penyalut yang tebal oleh gom arab sehingga partikel obat akan lebih sedikit berdifusi keluar dari dinding penyalut sehingga pelepasannya pun akan semakin lambat.

Data yang diperoleh kemudian dikorelasikan dengan pendekatan farmakokinetika dalam tubuh. Apabila diketahui kadar natrium diklofenak yang diinginkan memberikan efek adalah 6 $\mu\text{g/ml}$, volume distribusi 0,335 l/kg x 55 kg waktu paro eliminasi 1,6 jam ($K_e = 0,433/\text{jam}$) (Anonim, 2005), dan bioavailabilitasnya adalah 1 (Anonim, 2007c) maka *rate out* natrium diklofenak dari tubuh adalah:

$$\begin{aligned}
 K^{\circ}r &= C_p \times K_e \times V_d \\
 &= 6 \mu\text{g/ml} \times 0,433 \text{ jam}^{-1} \times 0,335 \text{ l/kg} \times 55 \text{ kg} \\
 &= 0,798 \text{ mg/menit}
 \end{aligned}$$

Bila bioavailabilitas 1 berarti kebutuhan natrium diklofenak tubuh adalah

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

Sediaan lepas lambat yang obatnya dinyatakan baik apabila *rate in* sama dengan *rate out*. Dengan kata lain kecepatan pelepasan obat yang diabsorbsi 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, kecepatan pelepasan obat secara teoritis adalah 0,798 mg/menit. Dari gambar 12 diketahui bahwa kecepatan pelepasan obat untuk semua formula kurang dari 0.798 mg/menit. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan pelepasan obat natrium diklofenak dari sediaan lambat karena jumlah penyalut gom arab yang ditambahkan pada formula I, II, dan III cukup kuat untuk menahan pelepasan obat dari sediaan.

Pengaruh perbedaan kadar penyalut gom arab terhadap kecepatan disolusi antar formula dianalisis secara statistik dengan metode anava satu jalan. Untuk mengetahui secara lebih jelas mengenai pengaruh penambahan jumlah penyalut gom arab terhadap kecepatan pelepasan obat dalam fungsi waktu, dilakukan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95 %. Hasil dari uji tukey dapat dilihat pada tabel VII berikut:

Tabel VII. Data uji Tukey kecepatan pelepasan obat (mg/menit) sebagai fungsi waktu dari sediaan dengan taraf kepercayaan 95 % pada medium dapar fosfat pH 7,4

Formula	Formula	Signifikansi	Makna
I	II	0,00	Signifikan
	III	0,00	Signifikan
II	III	0,00	Signifikan

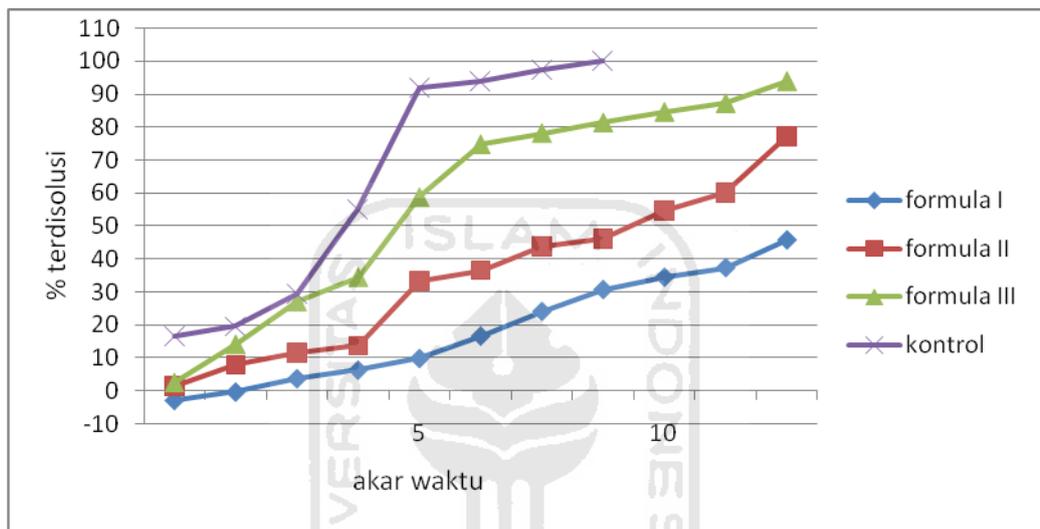
Keterangan : Formula I : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:2
 Formula II : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:1
 Formula III : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:0,5

Dari tabel VII dapat dilihat bahwa keseluruhan hasil analisis variasi satu jalan dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (signifitas kurang dari 0,05) pada perbandingan antara formula I dan II,

formula I dan III, formula II dan III. Dari uji tukey tersebut dapat diketahui bahwa penambahan jumlah penyalut gom arab pada foemula I, II, dan III akan memberikan perbedaan yang bermakna terhadap kecepatan pelepasan obat.

b. Kinetika orde pelepasan obat

Data disolusi dibuat plot hubungan antara natrium diklofenak terdisolusi terhadap akar waktu . Jumlah natrium diklofenak terdisolusi (%) sebagai fungsi akar waktu dapat dilihat pada gambar 14 berikut:



Gambar 14. Kurva persentase natrium diklofenak dan mikroenkapsul natrium diklofenak terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.

- Keterangan :
- Kontrol : tanpa penyalut
 - Formula I : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:2
 - Formula II : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:1
 - Formula III : mikroenkapsul dengan perbandingan 1:0,5

Dari kurva gambar 14 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut

Formula I : $Y = 4,338 X - 24,641$ $r = 0,995$

Formula II : $Y = 6,198 X - 9,902$ $r = 0,979$

Formula III : $Y = 7,819 X + 1,251$ $r = 0,919$

Hasil persamaan regresi linier menunjukkan bahwa semakin besar harga slope maka kecepatan disolusi obat dari sediaan dengan penghalang polimer gom arab akan semakin besar pula. Hasil plot antara kadar natrium diklofenak

terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu selanjutnya dapat digunakan untuk menentukan kinetika orde pelepasan natrium diklofenak dari mikroenkapsul dengan membandingkan harga koefisien korelasi hasil perhitungan dengan harga koefisien korelasi tabel. Mekanisme pelepasan natrium diklofenak juga dapat diketahui dengan membandingkan harga koefisien korelasi yang dihasilkan dari plot antara kadar natrium diklofenak terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu.

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 daripada r tabel untuk $N=10$ (jumlah perlakuan = 11 ($n-1$)) dan taraf kepercayaan 95 % adalah 0,564 (Walpole, 1992). Sehingga dapat dikatakan bahwa ada korelasi yang baik atau signifikan antara waktu sampling dan absorbansi. Hal ini menunjukkan pertambahan jumlah obat yang terlepas ke dalam medium, linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga kinetika pelepasan natrium diklofenak mengikuti kinetika pelepasan orde nol.

c. Mekanisme Pelepasan natrium diklofenak dari Mikroenkapsul

Lapidus dan Lordi (1968) mengatakan bahwa hubungan antara banyaknya obat lepas dan waktu adalah linier bila pelepasan obat itu dikontrol oleh erosi matriks, sedangkan hubungan antara banyaknya obat lepas dan akar waktu adalah linier bila pelepasan obat dikontrol oleh difusi obat melewati matriks. Pada penelitian ini diperoleh nilai r hitung lebih besar dari r tabel (dilihat dari gambar 12, dan 13). Hal tersebut menunjukkan bahwa persamaan garis yang diperoleh merupakan persamaan garis linier terhadap waktu maupun akar waktu. Pelepasan obat dari gom arab pada penelitian ini dikontrol oleh mekanisme difusi karena nilai r dari grafik hubungan antara jumlah natrium diklofenak terhadap akar waktu lebih besar dibandingkan dengan nilai r terhadap waktu.

Dalam penelitian ini, gom arab digunakan sebagai pembentuk dinding mikroenkapsul (*wall former*). Gom arab membentuk membran menyerupai lapisan gel yang menyelubungi partikel obat akan membentuk suatu lapisan pelindung yang dapat mengatur difusi cairan ke dalam zat aktifnya sehingga dapat mengatur kecepatan pelepasan obatnya.

Proses pelepasan natrium diklofenak dari mikroenkapsul mengikuti metode difusi. Kapsul dikelilingi oleh medium disolusi sehingga terjadi perembesan medium disolusi melintasi membran penyalut dan disertai dengan mengembangnya membran tersebut. Selanjutnya terjadi pelarutan zat aktif di bagian dalam mikroenkapsul kemudian karena adanya perbedaan konsentrasi zat aktif di dalam dan luar membran maka terjadi penembusan zat aktif yang terlarut keluar membran penyalut. Hal ini menyebabkan natrium diklofenak terlepas dari mikroenkapsulnya.

Tahapan proses pelepasan natrium diklofenak

1. Medium disolusi masuk kedalam kapsul melintasi membran penyalut yang diikuti dengan pengembangan membrane tersebut.
2. Zat aktif larut dalam medium disolusi yang sudah masuk kedalam mikroenkapsul.
3. Terjadi perbedaan konsentrasi zat aktif didalam dan diluar membran, sehingga zat aktif yang terlarut keluar menembus membrane penyalut. Hal ini menyebabkan natrium diklofenak terlepas dari mikroenkapsul.

Adanya penyalut yang mengelilingi zat aktif obat merupakan rintangan alami bagi obat untuk dapat dilepaskan sehingga membantu mempertahankan obat dalam bentuk sediaannya sampai semua obat dilepaskan.

BAB V

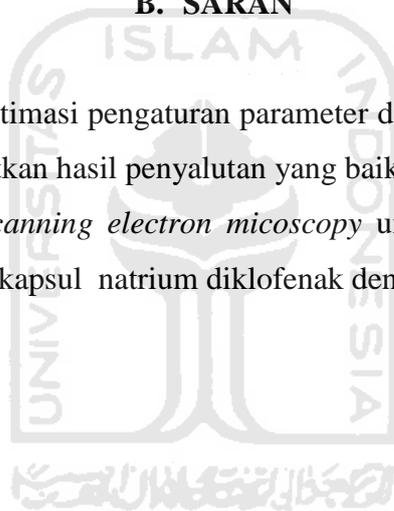
KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

1. Gom arab dapat digunakan sebagai penyalut sediaan lepas lambat natrium diklofenak dengan menggunakan metode *spray drying*.
2. Profil pelepasan natrium diklofenak dari sediaan kapsul lepas lambat linier terhadap waktu dan akar waktu sehingga mengikuti kinetika orde nol dan dikontrol oleh mekanisme difusi.

B. SARAN

1. Perlu dilakukan optimasi pengaturan parameter dalam proses *spray drying* sehingga mendapatkan hasil penyalutan yang baik pada mikroenkapsulasi.
2. Perlu dilakukan *scanning electron microscopy* untuk melihat bentuk dan morfologi mikroenkapsul natrium diklofenak dengan penyalut Gom arab.



DAFTAR PUSTAKA

- Adamiec, J., and Marciniak, E., 2004, Microencapsulation of Oil/Matrix/Water System During Spray Drying Process, *International Drying Symposium*, available at <http://www.feq.unicamp.br/~ids2004/volC/pp%/202043-2050.pdf> (diakses 3 September 2007).
- Alache, J.M, Guet, D.J.Ph., Guyot, A.M., and Herman, 1993, *Farmasetika II dan Biofarmasi*, diterjemahkan oleh Soerono, W., Edisi 20, Airlangga University Press, Surabaya, 328.
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 423.
- Anonim, 2002, *Training Paper Spray Drying*, Büchi Labortechnik AG, Inggris, 2, 6.
- Anonim, 2005, *AHFS drug Information*, America society of healthy System Pharmacists, Inc., USA, 1975.
- Anonim, 2006, *The United States Pharmacopeia*, 29th Edition, Volume 2, United States Pharmacopeia Conventional Inc., Rockville, 863.
- Anonim, 2007a, *Spray Dryer*, available at http://en.wikipedia.org/wiki/Spray_dryer (diakses tanggal 13 September 2007).
- Anonim, 2007b, *Diclofenac Sodium*, available at http://www.rxlist.com/cgi/generic/diclofen_ad.htm (diakses 13 September 2007).
- Anonim, 2007c, *Gom Arab*, available at http://id.wikipedia.org/wiki/Gom_arab (diakses 13 September 2007).
- Anonim, 2007d, *Diclofenac sodium tablet, delayed release*, available at <http://www.springerlink.com/content/v54v240xk710wm38> (diakses 14 September 2007).

- Anonim, 2007e, *Multi-functional gum Arabic*, available at http://findarticles.com/p/articles/mi_m3289/is_n9_v165/ai_18669454 (diakses 27 November 2007).
- Anonim, 2007f, *About gum Arabic*, available at <http://www.euroinvestsd.com/King/GA.htm#Applications2> (diakses 14 Desember 2007)
- 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, 230-234.
- Bakan J.A., 1994, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 9, edited by Boylan J.C., and Swarbrick J., Marcel Dekker Inc, New York, 423-425.
- Banakar, V.U., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, Marcel Dekker Inc., New York, 301.320-322.
- Banker, R., and Rhodes, C.T., 1996, *Modern Pharmaceutics 3rd*, Revised and Expanded vol. 72., Marcell Dekker Inc., New York, 575.
- Benecke, Willy, 2007, *Gum Arabic*, available at <http://www.fao.org/docrep/W6355E/w6355e0g.htm>, (diakses 27 November 2007)
- Guterres, Silvia S., Dalla Costa, Teres, Benvenuto, Edilson V., Pohlmann, Adriana R., Beck, Ruy C.R., 2005, Nanostructure-coated diclofenac loaded microparticles: preparation, morphologi characterization, in vitro release and in vivo gastrointestinal tolerance, *J. Braz. Chem. Soc.* Vol 16 no.6a available at http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532005000700022 (diakses 14 Desember 2007)
- Lachman, L., Lieberman, H.A, and Kanig, J.L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, edisi II, UI Press, Jakarta, 861-867.
- Lapidus, H., and Lordi, N.G., 1968, *Drug Released from Compressed Hydrophilic Matrices*, *J. Pharm Sci*, 57, 1292-1301.
- Mathiowitz, 1999, *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Volume 2, A willey-Interscience Publication, New York, 674-677.
- Sangkapat, M.S., 2004, *Application of Polyvinyl Acetate Aqueous Dispersion in Preparation of Sustained Release Matrices by Spray Drying Process*, available at

<http://cuir.car.chula.ac.th/bitstream/123456789/2087/1/Sirima.pdf>

(diakses 14 Desember 2007).

Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Fourth Edition, Hill Medical Publishing Division, New York, 475-476.

Shaw, F.V., 1997, Spray Drying as an Alternative Granulation Technique, In Parikh, D.M., (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Volume 81, Marcel Dekker Inc., Basel, 76.

Simon, B.H., 2001, *Tablet dan Kapsul Lepas lambat (Sustained release)*, Volume 14, No. 3, Dexa Media, 117-121.

Siswandono., Bambang Soekardjo., 2000, *Kimia Medisinal 2*, Airlangga University Press, Surabaya, 303.

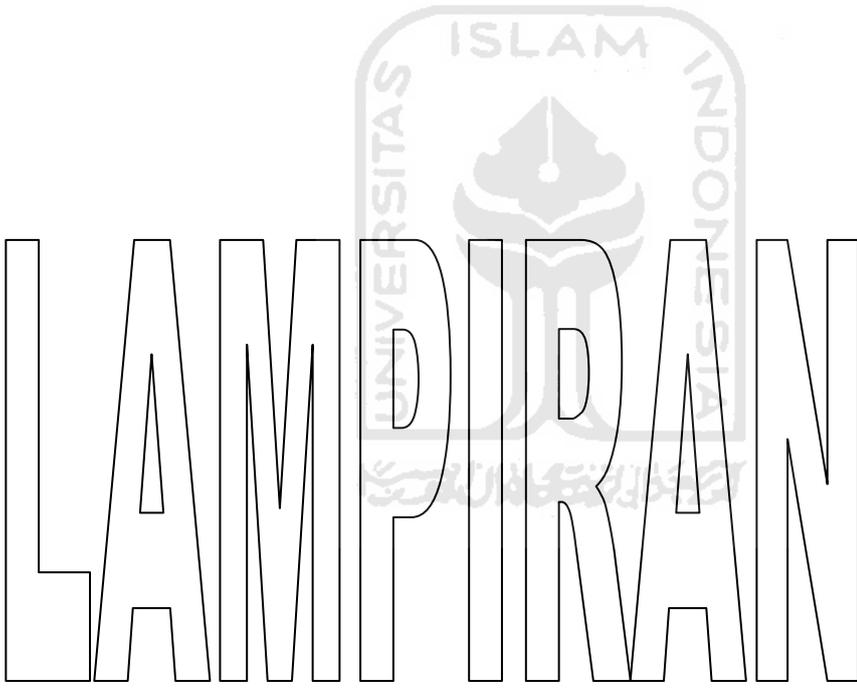
Syukri, Y., *Biofarmasetika*, UII Press., Yogyakarta, 31, 36-38.

Thies, 1996, A Survey of Microencapsulation Processes, In Benita, S., (Eds.), *Microencapsulation Methods and Industrial Application*, Marcel Dekker Inc., New York, 12.

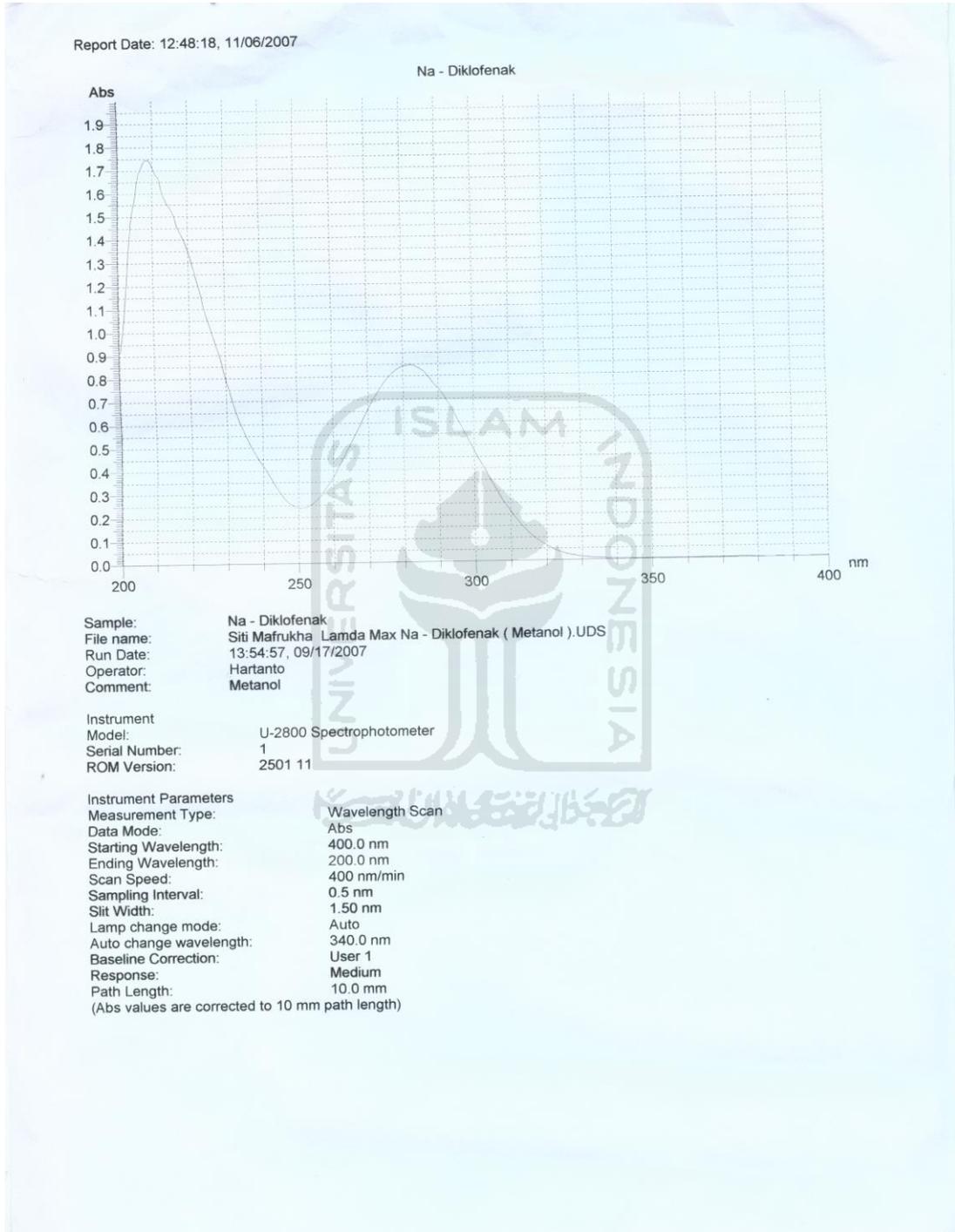
Tjay, T.H., and Rahardja, K., 2002, *Obat-Obat Penting; Khasiat, Penggunaan, dan Efek-efek Sampingnya*, Edisi V, Penerbit P.T Elex Media Komputindo, Gramedia, Jakarta, 313.

Walpole, R.E., 1992, *Pengantar Statistika*, Edisi 3, diterjemahkan oleh, Sumantri, B., PT Gramedia Pustaka, Jakarta, 488.

Welling, P.G., and Tse Fls, 1988, *Pharmacokinetics and Regulatory Industrial, Academic, Perspective*, Marcel Dekker Inc, New York, 319.

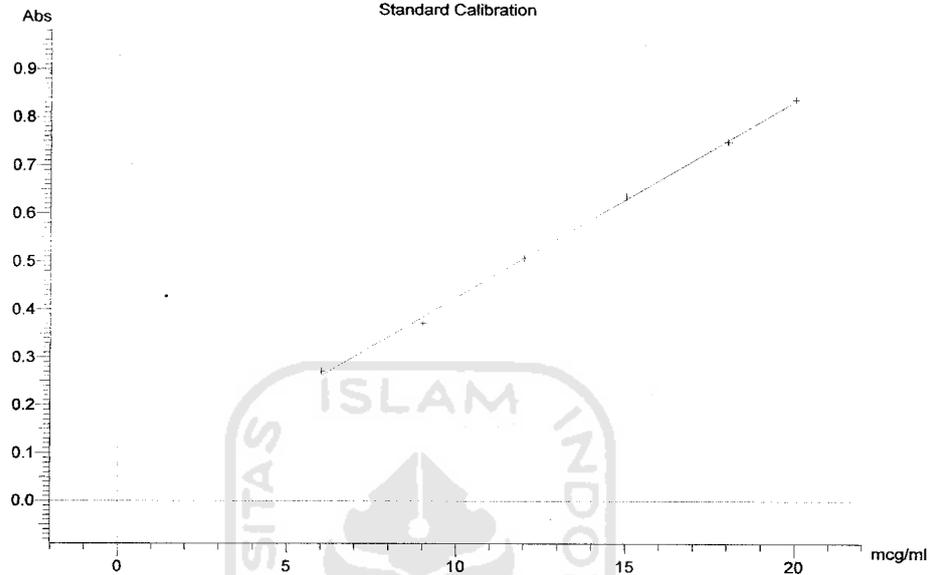


Lampiran 1. Data panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam metanol



Lampiran 2. Data kurva baku natrium diklofenak dalam metanol

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



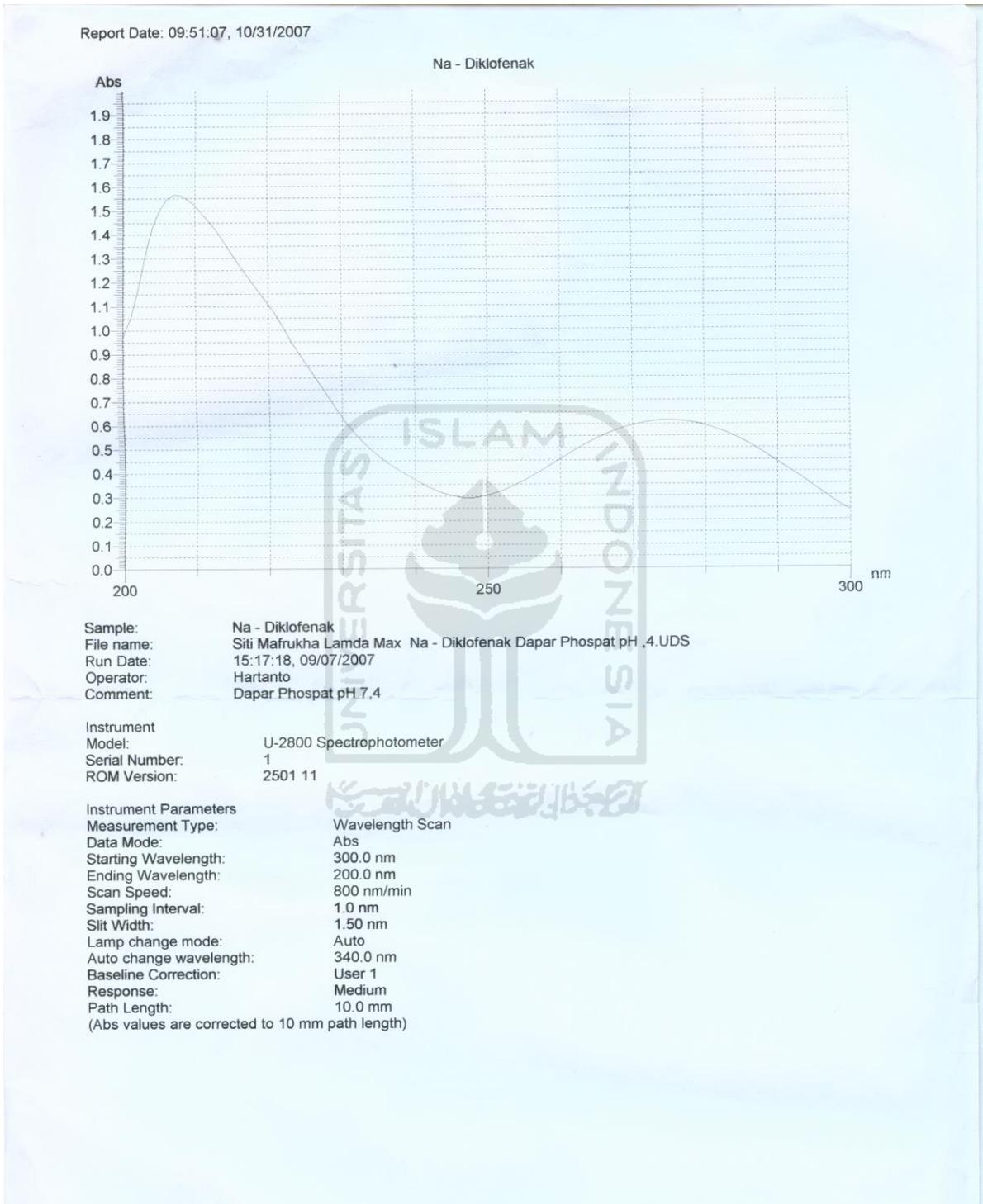
File Name: ASIH UA PK BARU.UDQ
 Run Date: 09:57:15, 10/31/2007
 Operator: Hartanto
 Instrument Model: U-2800 Spectrophotometer
 Serial Number: 1
 ROM Version: 2501 11

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)

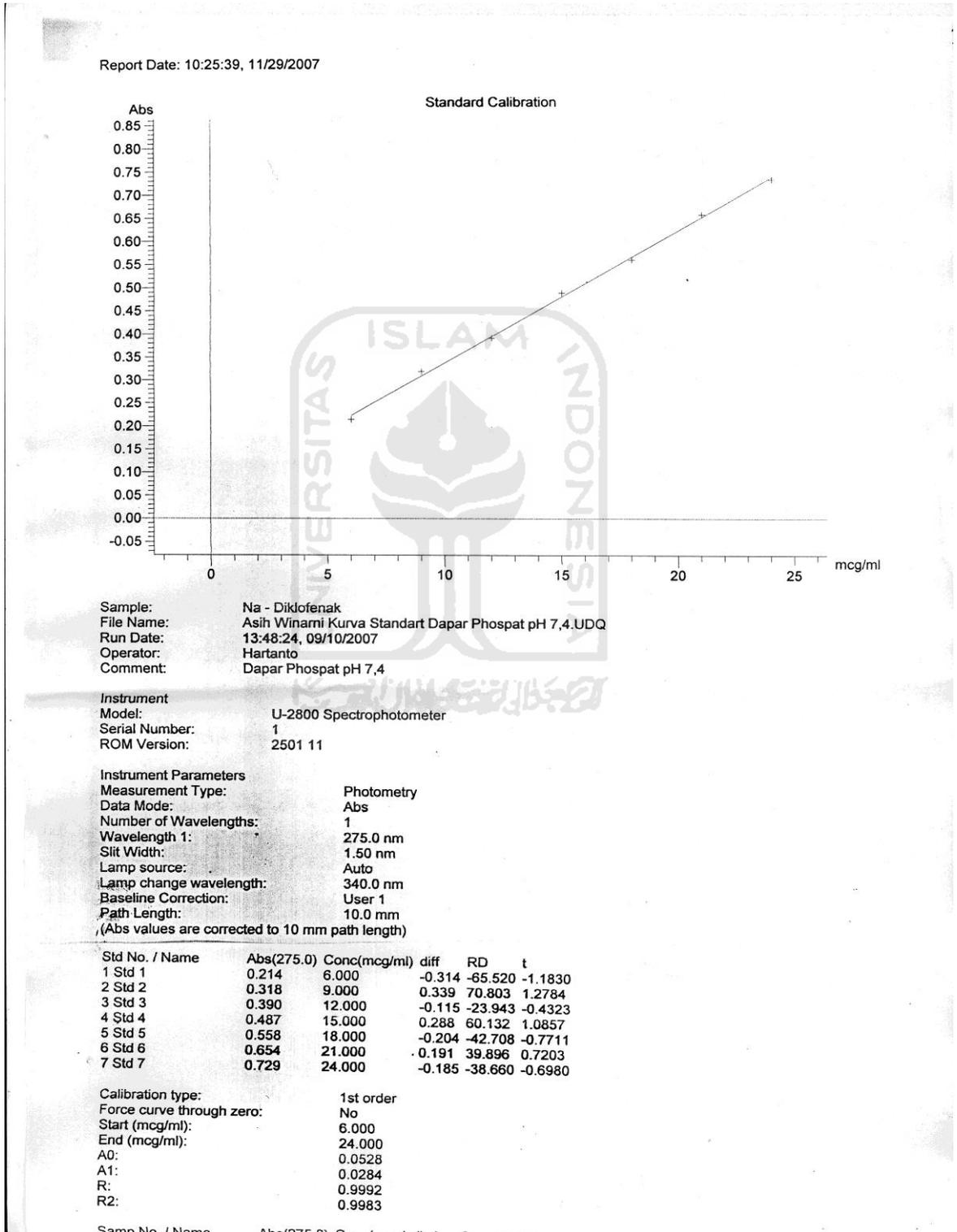
Std No. / Name	Abs(282.0)	Conc(mcg/ml)	diff	RD	t
1 1	0.271	6.000	0.236	42.024	1.2042
2 2	0.371	9.000	-0.325	-57.818	-1.6568
3 3	0.506	12.000	-0.032	-5.7728	-0.1654
4 4	0.636	15.000	0.138	24.575	0.7042
5 5	0.750	18.000	-0.082	-14.513	-0.4159
6 6	0.838	20.000	0.065	11.505	0.3297

Calibration type: 1st order
 Force curve through zero: No
 Start (mcg/ml): 6.000
 End (mcg/ml): 20.000
 A0: 0.0153
 A1: 0.0410
 R: 0.9993
 R2: 0.9987

Lampiran 3. Data panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,4



Lampiran 4. Data kurva baku natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 7,4



Keterangan :

Contoh perhitungan kadar natrium diklofenak dalam mikrokapsul formula
I replikasi 5

$$\lambda_{\max} = 275 \text{ nm}$$

$$\text{Absorbansi} = 0,282$$

Kadar (X) = kadar hitung formula / kadar rata-rata kontrol

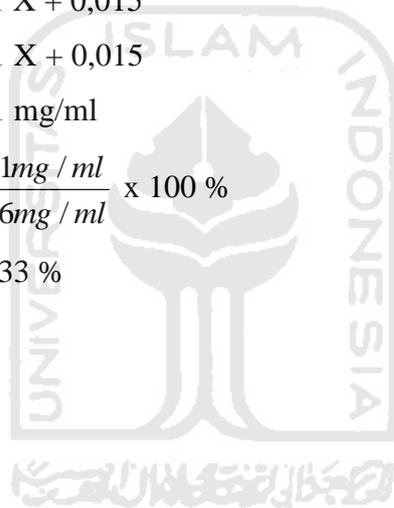
$$Y = 0,041 X + 0,015$$

$$0,259 = 0,041 X + 0,015$$

$$= 5,951 \text{ mg/ml}$$

$$= \frac{5,951 \text{ mg/ml}}{6,236 \text{ mg/ml}} \times 100 \%$$

$$= 95,433 \%$$



Keterangan :

1. kadar mg / 900 ml diperoleh dari mg / 1000 ml x pengenceran dikalikan dengan 0,9 (karena medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml)
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. Contoh perhitungan faktor koreksi :

$$\begin{aligned}\text{Menit ke-15} &= \frac{5ml}{900ml} \times 10,382 + 0,058 \\ &= 0,169\end{aligned}$$

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.

$$\text{Contoh perhitungan, menit ke-15} = \left(\frac{20,226}{150} \right) \times 100\% = 13,484\%$$

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

$$\text{Contoh perhitungan, menit ke-15} = \left(\frac{13,484\%}{150mg} \right) = 20,226mg$$

Lampiran 8. Jumlah rata-rata natrium diklofenak terdisolusi dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Jumlah rata-rata natrium diklofenak terdisolusi (%)

waktu (menit)	akar waktu (menit ⁻¹)	Formula			
		Kontrol	I	II	III
5	2,236	16,421	-2,760	1,319	2,614
10	3,162	19,397	-0,233	7,872	14,179
15	3,873	29,194	3,834	11,492	27,164
20	4,472	54,928	6,424	13,633	34,596
30	5,477	91,789	9,911	33,221	58,790
45	6,708	93,818	16,716	36,500	74,799
60	7,746	97,294	24,152	43,807	78,204
90	9,487	100,025	30,802	45,965	81,387
120	10,954	95,273	34,526	54,576	84,630
150	12,247	93,456	37,429	60,021	87,284
180	13,416	92,262	45,798	77,158	93,958

Jumlah rata-rata natrium diklofenak terdisolusi (mg)

waktu (menit)	akar waktu (menit ⁻¹)	Formula			
		Kontrol	I	II	III
5	2,236	24,631	-4,378	1,979	3,921
10	3,162	29,095	-0,323	11,808	21,254
15	3,873	43,791	6,595	17,273	40,745
20	4,472	82,791	10,555	20,449	51,894
30	5,477	137,684	16,939	49,831	88,185
45	6,708	140,727	28,086	54,750	112,199
60	7,746	145,941	40,047	65,711	117,306
90	9,487	150,037	50,819	68,948	122,081
120	10,954	142,910	56,769	81,863	126,954
150	12,247	140,185	61,716	90,032	130,926
180	13,416	138,393	75,335	115,737	140,937

Lampiran 5. Data hasil perhitungan ukuran partikel

Formula 1

jangkauan ukuran μm	jumlah partikel (n)	(n)%	%frekuensi uk < kumulatif (jumlah)	rata-rata (d)	(nd)	(d2)	(nd2)	(d3)	(nd3)	% nd3	%frekuensi <kumulatif (berat)
0,10-0,19	161	28,597	28,597	0,150	24,070	0,022	3,598	0,003	0,538	1,686	1,686
0,20-0,29	188	33,393	954,920	0,250	46,906	0,062	11,703	0,016	2,920	9,150	10,836
0,30-0,39	77	13,677	13060,183	0,350	26,912	0,122	9,406	0,043	3,287	10,301	21,138
0,40-0,49	54	9,591	125266,410	0,450	24,273	0,202	10,911	0,091	4,904	15,369	36,507
0,50-0,59	42	7,460	934491,868	0,550	23,079	0,302	12,682	0,166	6,969	21,838	58,345
0,60-0,69	27	4,796	4481577,342	0,650	17,537	0,422	11,390	0,274	7,398	23,183	81,528
0,70-0,79	14	2,487	11144242,057	0,750	10,493	0,562	7,865	0,421	5,894	18,472	100,000
	563								31,910		

Lampiran 5. (lanjutan)

Formula 2

jangkauan ukuran μm	jumlah partikel (n)	(n)%	%frekuensi uk < kumulatif (jumlah)	rata-rata (d)	(nd)	(d2)	(nd2)	(d3)	(nd3)	% nd3	%frekuensi <kumulatif (berat)
0,10-0,19	99	29,909	29,909	0,150	14,801	0,022	2,213	0,003	0,331	1,934	1,934
0,20-0,29	115	34,743	1039,147	0,250	28,693	0,062	7,159	0,016	1,786	10,444	12,379
0,30-0,39	51	15,408	16011,028	0,350	17,825	0,122	6,230	0,043	2,177	12,732	25,110
0,40-0,49	26	7,855	125766,387	0,450	11,687	0,202	5,253	0,091	2,361	13,808	38,918
0,50-0,59	17	5,136	645930,083	0,550	9,342	0,302	5,133	0,166	2,821	16,494	55,412
0,60-0,69	14	4,230	2732030,563	0,650	9,093	0,422	5,906	0,274	3,836	22,430	77,842
0,70-0,79	9	2,719	7428481,893	0,750	6,746	0,562	5,056	0,421	3,789	22,158	100,000
	331								17,101		

Lampiran 5. (lanjutan)

Formula 3

jangkauan ukuran μm	Jumlah partikel (n)	(n)%	%frekuensi uk < kumulatif (jumlah)	rata-rata (d)	(nd)	(d ²)	(nd ²)	(d ³)	(nd ³)	% nd ³	%frekuensi <kumulatif (berat)
0,10-0,19	127	25,709	25,709	0,150	18,987	0,022	2,838	0,003	0,424	1,302	1,302
0,20-0,29	144	29,150	749,398	0,250	35,928	0,062	8,964	0,016	2,237	6,862	8,164
0,30-0,39	71	14,372	10770,695	0,350	24,815	0,122	8,673	0,043	3,031	9,299	17,463
0,40-0,49	67	13,563	146080,272	0,450	30,117	0,202	13,537	0,091	6,085	18,669	36,132
0,50-0,59	46	9,312	1360261,642	0,550	25,277	0,302	13,890	0,166	7,632	23,416	59,548
0,60-0,69	22	4,453	6057845,369	0,650	14,289	0,422	9,281	0,274	6,028	18,493	78,041
0,70-0,79	17	3,441	20846836,289	0,750	12,742	0,562	9,550	0,421	7,158	21,959	100,000
	494								32,595		

Lampiran 6. Data hasil penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikrokapsul

Replikasi	kontrol		Formula1			Formula2			Formula3		
	Absorbansi	mg/ml	Absorbansi	mg/ml	kadar (%)	Absorbansi	mg/ml	kadar (%)	Absorbansi	mg/ml	kadar (%)
1	0,282	6,512	0,290	6,707	107,558	0,288	6,658	106,776	0,284	6,561	105,211
2	0,278	6,415	0,278	6,415	102,865	0,301	6,976	111,860	0,256	5,878	94,260
3	0,301	6,976	0,267	6,146	98,562	0,252	5,780	92,695	0,271	6,244	100,127
4	0,286	6,610	0,260	5,976	95,824	0,284	6,561	105,211	0,259	5,951	95,433
5	0,257	5,902	0,259	5,951	95,433	0,281	6,488	104,038	0,249	5,707	91,522
rata-rata		6,236		6,239	100,048		6,493	104,116		6,068	97,311
SD					5,140			7,048			5,401



Lampiran 7. Contoh perhitungan disolusi

waktu (menit)	absor bansi	pengen ceran	kadar natrium diklofenak						
			mg/1000ml	mg/1000ml x pengenceran	kadar setelah pengenceran×0,9	faktor koreksi	setelah koreksi	% terdisolusi	mg terdisolusi
5	0,118	1	2,321	2,321	2,089	0,000	2,089	1,393	2,089
10	0,376	1	11,536	11,536	10,382	0,058	10,440	6,960	10,440
15	0,677	1	22,286	22,286	20,057	0,169	20,226	13,484	20,226
20	0,721	1	23,857	23,857	21,471	0,288	21,760	14,507	21,760
30	0,412	5	12,821	64,107	57,696	0,609	58,305	38,870	58,305
45	0,422	5	13,179	65,893	59,304	0,938	60,242	40,161	60,242
60	0,598	5	19,464	97,321	87,589	1,425	89,014	59,343	89,014
90	0,625	5	20,429	102,143	91,929	1,936	93,864	62,576	93,864
120	0,621	5	20,286	101,429	91,286	2,443	93,729	62,486	93,729
150	0,622	5	20,321	101,607	91,446	2,951	94,397	62,932	94,397
180	0,771	5	25,643	128,214	115,393	3,592	118,985	79,323	118,985

