
MAJALAH FARMASEUTIK

(Journal of Pharmaceutics)

Diterbitkan 3 kali setiap tahun oleh Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi UGM

DAFTAR ISI

PELAKSANAAN KEBIJAKAN PEMERINTAH TENTANG PENGUNAAN OBAT GENERIK DI RUMAH SAKIT UMUM PEMERINTAH TIPE B SE-EKS KARESIDENAN SURAKARTA	1-7
<i>Nutrisia Aquariushinta Sayuti, Djoko Wahyono, dan Susi Ari Kristina</i>	
PERUMUSAN STRATEGI UNTUK MENINGKATKAN KEPUASAN PASIEN RAWAT JALAN INSTALASI FARMASI RUMAH SAKIT JASA KARTINI TASIKMALAYA DENGAN ANALISIS SWOT	8-14
<i>Githa Fungie Galistiani, Lukman Hakim, dan Satibi</i>	
MIKROKAPSULASI NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN MATERIAL PENYALUT METHOCEL E6 PREMIUM LVEP®	15-21
<i>T.N. Saifullah Sulaiman¹, Asfiratna², dan Siti Zahliyatul M.²</i>	
RASIONALITAS PENGOBATAN INFEKSI SALURAN PERNAFASAN ATAS (<i>COMMON COLD</i>)DI PUSKESMAS X KOTA YOGYAKARTA)	22-28
<i>Satibi dan Indra Gunawan</i>	
PENGARUH SUHU PENYIMPANAN TERHADAP KEBERADAAN ALKALOID DALAM SIRUP FRAKSI ALKALOID	29-34
<i>Mimiek Murrukmihadi, Subagus Wahyuono, Marchaban, dan Sudibyo Martono</i>	

DAFTAR ISI

- Hunger, J.D., dan Wheelen T.L., 2004, *Strategic Management and Bussiness Policy*, 10th Ed., Addison-Wesley Publishing Company Inc, Texas.
- Kotler, Ph. dan Keller, L.K., 2007, *Manajemen Pemasaran*, Jilid 1, Edisi 12, PT Indeks, Jakarta.
- Rangkuti, F., 2009, *Analisis SWOT Teknik Membedah Kasus Bisnis : Reorientasi Konsep Perencanaan Strategis untuk Menghadapi Abad 21*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Umar, H., 2002, *Strategic Management in Action*, PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

MIKROKAPSULASI NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN MATERIAL PENYALUT METHOCEL E6 PREMIUM LVEP®

MICROENCAPSULATION OF SODIUM DICLOFENAC WITH COATING MATERIAL METHOCEL E6 PREMIUM LV EP®

T.N. Saifullah Sulaiman¹, Asfiratna², dan Siti Zahliyatul M.²

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Jurusan Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia

Abstrak

Mikrokapsulasi merupakan suatu proses pembuatan mikrokapsul dengan menggunakan penyalut yang relatif tipis pada partikel-partikel kecil zat padat, tetesan cairan atau dispersi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil pelepasan sediaan mikrokapsul 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 mikrokapsulasi karena kemampuannya untuk memberikan lapisan tipis yang kohesif dengan inti. Mikrokapsul dibuat dengan cara natrium diklofenak didispersikan ke dalam larutan penyalut dengan perbandingan 1:0,7; 1:0,85 dan 1:1. Proses mikrokapsulasi dilakukan dengan menggunakan metode *spray drying*. Mikrokapsul yang diperoleh di uji disolusi dan evaluasi ukuran partikel. Data disolusi dibuat plot kadar obat terdisolusi versus waktu dan akar waktu. 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: mikrokapsulasi, Methocel E6 Premium LV EP®, natrium diklofenak, *spray drying*

Abstract

Microencapsulation is a process of microencapsulated by using a thin polymer to the small solid particles, liquid droplets or disperse. This study was aimed to determine 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 be used as a coating material on microencapsulation process because of its ability to provide a cohesive thin layer with the core. Microcapsule was made by dispersed of sodium diclofenac into polymer solution with a ratio 1:0,7; 1:0,85 and 1:1. microencapsulation process by using spray drying method. Microcapsules were obtained in dissolution and evaluation of particle size. Data dissolution test results made plot drug concentration versus time and root terdisolusi time. Dissolution data was made plot drug concentration versus time and root time. This study showed that the addition of coating material Methocel E6 premium LV EP® with the various concentrations at each formula was influence at 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

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak termasuk obat antiinflamasi non steroid, memiliki aktivitas antiinflamasi analgesik dan antipiretik, terutama digunakan sebagai antirematik (Hardman and Limbrid, 1995). 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 *et al.*, 1992).

Mikrokapsulasi merupakan suatu proses pembuatan mikrokapsul dengan menggunakan penyalut yang relatif tipis di sekeliling partikel-partikel kecil zat padat, tetesan cairan atau suatu dispersi. Mikrokapsul yang terbentuk memiliki range ukuran 1 sampai 5,000 mikron. Teknik ini umumnya digunakan untuk menutupi rasa dan bau dari obat, formulasi sediaan *controlled release* dan *sustained action*, untuk memisahkan material yang inkompatibel, serta untuk proteksi dari cahaya dan kelembaban (O'Donnell and McGinity, 1997; Bakan, 1994)

Mikrokapsulasi dapat dilakukan dengan teknik *spray-drying*. Teknik *spray drying* mempunyai keunggulan dibandingkan dengan teknik-teknik lainnya seperti: prosesnya cepat dan hanya satu langkah, biaya murah dan mudah diterapkan pada skala industri (Wan *et al.*, 1992; Rattes and Oliveira, 2004).

Pembuatan dan evaluasi sediaan *controlled release* natrium diklofenak dengan menggunakan teknik *spray-drying* dengan pelarut air telah pernah diteliti, dan memberikan hasil yang baik. Penelitian tersebut menggunakan polimer Eudragit NE 30D (Thakare and Singh, 2006). Penelitian yang lain juga telah dilakukan, yaitu studi tentang formulasi sediaan *controlled release* natrium diklofenak menggunakan matriks hidrofilik HPMC yang menunjukkan terjadinya pengontrolan pada pelepasan natrium diklofenak dari sediaan (Bravo *et al.*, 2002; Manjanna *et al.*, 2009).

Pada penelitian ini akan formulasi mikrokapsul natrium diklofenak lepas lambat

dengan penyalut HPMC yaitu 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 kontak dengan medium berair, sehingga dapat menjadi penghalang untuk pelepasan natrium diklofenak dari sediaan (Anonim, 2009).

METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan: natrium diklofenak (Indofarma), Methocel E6 Premium LV EP[®] (Colorcon), kalium dihidrogen fosfat (Merck), natrium hidroksida (Merck), methanol (Merck), dan cangkang kapsul (Kapsulindo Nusantara).

Alat

Alat yang digunakan: neraca elektrik (Metler Toledo), *Mini spray dryer B-290* (BUCHI), Spektrofotometer (Hitachi tipe U-2810), *Dissolution tester* (Erweka DT700), dan mikroskop elektron (Olympus CX 41).

Jalan Penelitian

1. Pembuatan mikrokapsul natrium diklofenak lepas lambat

Tahap awal dalam pembuatan mikrokapsul 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[®]. Suspensi kemudian dikeringkan dengan *spray drying* hingga terbentuk mikrokapsul. Pada penelitian ini, mikrokapsul natrium diklofenak dibuat 3 formula dengan perbandingan natrium diklofenak : polimer yaitu 1:0,7; 1:0,85 dan 1:1.

Pengaturan parameter operasional pada proses *spray drying* sebagai berikut: suhu *Inlet* 120° C, suhu *Outlet* 115° C dan *Aspirator* 60 %.

2. Penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikrokapsul

- a. 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.

- b. Penetapan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak
Panjang gelombang maksimum natrium diklofenak ditentukan terhadap natrium diklofenak dalam metanol. Serapan diamati dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 220 nm – 300 nm.
- c. Pembuatan kurva baku natrium diklofenak
Dibuat larutan natrium diklofenak dengan berbagai seri 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. Larutan kemudian dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV.
- d. Penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikrokapsul
Ditimbang mikrokapsul natrium diklofenak setara dengan 50,0 mg natrium diklofenak. Mikrokapsul dilarutkan dalam metanol hingga 50,0 ml. Diambil 0,1 ml kemudian diencerkan dengan metanol menggunakan labu takar 10,0 ml. Dilakukan pembacaan absorbansi menggunakan spektrofotometer UV.

3. Uji disolusi

Uji disolusi mikrokapsul natrium diklofenak dilakukan menggunakan alat disolusi tipe keranjang dalam medium dapar pospat pH 7,4; dengan volume 900 ml, suhu $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$ dan kecepatan pengaduk 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* dibaca serapannya pada spektrofotometer.

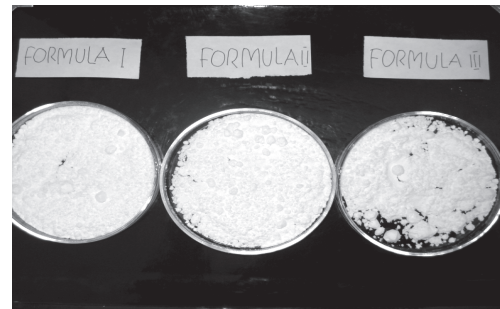
4. Evaluasi ukuran partikel mikrokapsul

Pengukuran ukuran mikrokapsul dilakukan dengan mikroskop. Partikel mikrokapsul dikelompokkan dalam beberapa kelompok, dihitung banyaknya partikel yang masuk dalam *range* kelompok tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

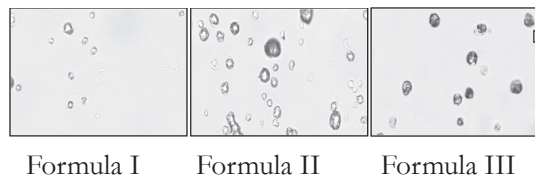
1. Mikrokapsul Natrium Diklofenak

Mikrokapsul hasil *spray drying* seperti terlihat pada gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Mikrokapsul natrium diklofenak dengan penyalut Methocel E6 Premium LV EP®

Mikrokapsul yang dihasilkan pada masing-masing formula memiliki karakteristik yang berbeda terutama dari ukurannya. Pada formula I, mikrokapsul 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 mikrokapsul menjadi sangat tipis.

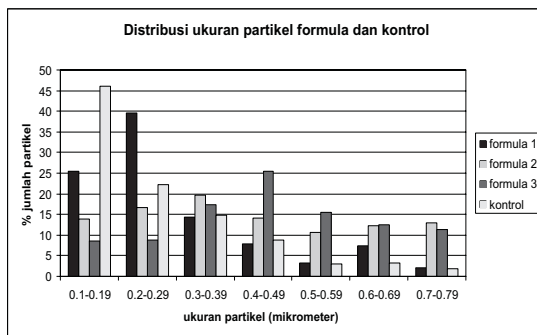


Gambar 2. Gambar mikrokapsul natrium diklofenak pengamatan dengan mikroskop

Pengamatan dibawah mikroskop terlihat bahwa bentuk mikrokapsul yang dihasilkan mendekati bentuk bulat. Mikrokapsul yang berbentuk bulat dikelilingi oleh suatu lapisan luar yang lebih tipis dan berwarna agak gelap dibandingkan inti. Lapisan luar yang terbentuk pada formula I lebih tipis dibandingkan dengan formula II dan III. Pada formula III 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 mikrokapsul pada masing-masing formula yang dihasilkan berbeda pula, ukuran partikel FI < FII < FIII.

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 (Ansel *et al.*, 1999). 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. Hasil pengukuran mikrokapsul natrium diklofenak terlihat pada gambar 3.



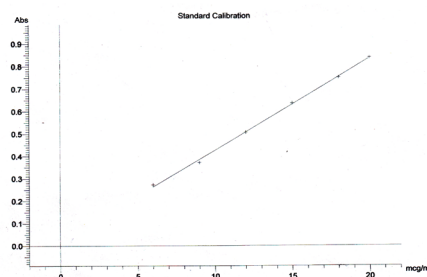
Gambar 3. Grafik distribusi ukuran partikel mikrokapsul natrium diklofenak

Dari grafik distribusi ukuran partikel dapat dilihat bahwa pada kontrol jangkauan ukuran partikel terbanyak adalah pada jangkauan ukuran 0,10-0,19 μm , formula 1 jangkauan ukuran terbanyak pada 0,20-0,29 μm , formula 2 pada 0,30-0,39 μm dan formula 3 pada jangkauan ukuran 0,40-0,49 μm . Dari grafik distribusi yang diperoleh terlihat bahwa semakin banyak jumlah penyalut yang ditambahkan pada tiap formula maka ukuran mikrokapsulnya menjadi semakin besar, yaitu FIII > FII > FI.

2. Penetapan Kadar Natrium Diklofenak Dalam Mikrokapsul

Kurva baku untuk penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikrokapsul seperti terlihat pada gambar 4. 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.



Hasil penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikrokapsul yang diperoleh sebagai berikut :

Tabel I. Hasil penetapan kadar natrium diklofenak dalam mikrokapsul

Kadar natrium diklofenak (%)	Formula		
	FI	FII	FIII
	101,87 ± 3,96	97,84 ± 3,96	± 102,09 ± 5,42

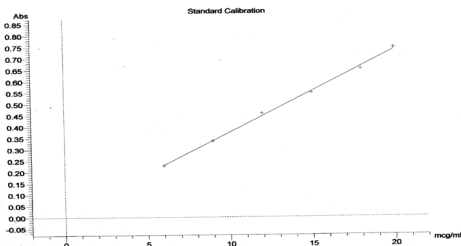
Penetapan kadar natrium diklofenak dalam bentuk sediaan lepas lambat telah memenuhi ketentuan USP 29, yakni berkisar antara 90% hingga 110% (Anonim, 2006).

3. Uji Disolusi Secara In Vitro

Kurva baku untuk penetapan kadar obat yang terdisolusi dibuat dalam medium dapar fosfat pH 7,4 seperti terlihat pada gambar 5.

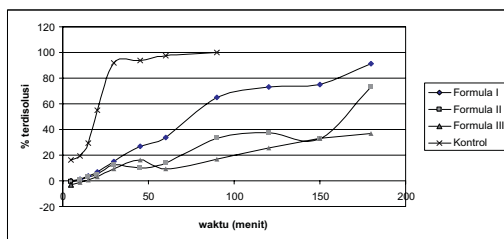
Hasil plot konsentrasi obat dan absorbansi yang dibaca pada panjang gelombang 275 nm dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 diperoleh persamaan kurva baku $Y=0,028X + 0,053$ dengan koefisien korelasi (r) adalah 0,999, dimana Y adalah serapan baku natrium

diklofenak dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 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), menunjukkan adanya korelasi linier antara kadar natrium diklofenak dengan absorbansinya.



Gambar 5 Grafik profil kurva baku natrium diklofenak dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4

Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui profil pelepasan natrium diklofenak dari sediaan mikrokapsul dengan penambahan Methocel E6 Premium LV EP[®] sebagai penyalut. Kecepatan pelepasan obat merupakan nilai yang menunjukkan jumlah obat yang terlepas tiap satu satuan waktu. Data hasil disolusi dibuat plot hubungan antara persen natrium diklofenak terdisolusi terhadap waktu dan akar waktu yang dapat dilihat pada gambar 6 dan 7.



Gambar 6 Kurva natrium diklofenak terdisolusi versus waktu dalam medium dapar fosfat pH 7,4

Dari kurva hubungan antara jumlah natrium diklofenak yang terdisolusi dari mikrokapsul versus waktu dalam medium disolusi dapar fosfat pH 7,4, terlihat bahwa semakin besar proporsi Methocel E6 Premium LV EP[®] yang ditambahkan maka jumlah obat yang terdisolusi semakin kecil. Pada kontrol terlihat tidak

memberi profil pelepasan yang terkontrol (pada waktu awal langsung terdisolusi dalam jumlah yang mendekati 100%), sementara pada formula I-III menunjukkan adanya pengontrolan kecepatan pelepasan obat dari mikrokapsul.

Dari kurva gambar 6 maka diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut:

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

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

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

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.

Penentuan mekanisme pelepasan natrium diklofenak dari mikrokapsul dapat ditentukan dengan membandingkan harga koefisien korelasi hasil perhitungan dengan harga koefisien korelasi dari tabel. Pelepasan obat dari Methocel E6 Premium LV EP[®] pada penelitian ini dikontrol oleh mekanisme difusi, karena nilai r hitung dari grafik hubungan antara persen natrium diklofenak terdisolusi terhadap akar waktu lebih besar jika dibandingkan nilai r tabel.

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 mikrokapsul akan semakin lambat dan persentase 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 mikrokapsul sehingga kecepatan pelepasannya akan semakin lama.

Kurva jumlah natrium diklofenak terdisolusi sebagai fungsi akar waktu dapat

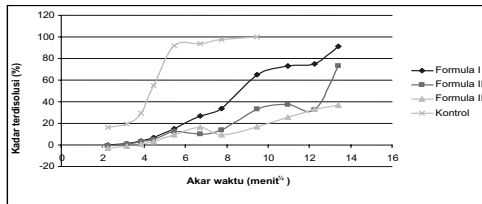
dilihat pada gambar 7.

Dari kurva gambar 7 diperoleh persamaan regresi linier sebagai berikut :

Formula I: $Y = 8,847X - 28,516$ $r = 0,987$

Formula II: $Y = 5,337X - 18,725$ $r = 0,915$

Formula III: $Y = 3,509X - 12,103$ $r = 0,975$



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

Hasil disolusi untuk persentase natrium diklofenak terdissolusi terhadap waktu dibandingkan dengan persyaratan dari literatur. Menurut Banakar (1992), untuk sediaan *modified release* terdapat tiga titik waktu yang harus diperhatikan. Berikut ini adalah tabel perbandingan antara natrium diklofenak terdissolusi (%) dengan persyaratan untuk sediaan *modified release* (tabel 2).

Tabel 2. Perbandingan natrium diklofenak terdissolusi versus waktu dengan literatur

Waktu (menit)	Na. diklofenak terdissolusi (%)			
	FI	F2	F3	Syarat
45	27,05	16,34	10,21	20-50
90	64,71	32,84	16,71	45-75
180	91,49	73,24	36,89	>75

Dari data di atas menunjukkan bahwa jumlah natrium diklofenak terdissolusi untuk formula I telah memenuhi persyaratan dari literatur untuk sediaan *modified release*. Hal ini menandakan bahwa pada perbandingan 1:0,7; Methocel E6 Premium LV EP® telah mampu berperan sebagai penghalang lepasnya zat aktif dari sediaan. Semakin besar konsentrasi penyalut yang ditambahkan maka lapisan penghalang yang terbentuk juga akan semakin tebal akibatnya zat aktif akan semakin sukar untuk keluar dari

sediaan.

Analisis statistik anava satu jalan untuk mengetahui pengaruh perbedaan penambahan penyalut antar formula terhadap kecepatan pelepasan obat, dilanjutkan dengan uji tukey dengan taraf kepercayaan 95%, menunjukkan bahwa nilai F hitung > F tabel dimana F tabel 0,05 (2;12) adalah 3,89 dan F hitung mempunyai nilai 169,648 maka Ho ditolak, artinya masing-masing formula mempunyai kecepatan pelepasan obat yang berbeda signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa dengan penambahan penyalut dengan konsentrasi yang berbeda akan menghasilkan kecepatan pelepasan obat yang berbeda pula.

Berikut ini adalah data mengenai kecepatan pelepasan obat dengan penambahan Methocel E6 Premium LV EP® pada berbagai konsentrasi (tabel 3).

Tabel 3 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

Bila dibuat flot antara kadar Methocel E6 Premium LV EP® versus kecepatan pelepasan obat, maka akan diperoleh harga *slope* yang menggambarkan kecepatan pelepasan obat per milligram Methocel E6 Premium LV EP® yang ditambahkan.

KESIMPULAN

Semakin besar konsentrasi Methocel E6 Premium LV EP® yang ditambahkan, ukuran mikrokapsul yang dihasilkan akan semakin besar, yaitu $FI < FII < FIII$. Karakteristik fisik mikrokapsul yang dihasilkan berbentuk sferis. Semakin besar konsentrasi Methocel E6 Premium LV EP® yang ditambahkan, kecepatan pelepasan obat akan semakin kecil. Pola pelepasan natrium diklofenak dari sediaan lepas lambat mengikuti kinetika pelepasan orde nol. Mekanisme pelepasan obat dikontrol oleh mekanisme difusi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C., Allen, L. V., and Popovich N. G., 1999, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*, 7th Ed., 230-233, Lippincott Williams and Wilkins, USA.
- Anonim, 2006, *The United States Pharmacopeia*, 29th Edition, Vol. 2, 863, United States Pharmacopeia Conventional Inc., Rockville.
- Anonim, 2009, *Using Methocel Cellulose Ethers For Controlled Release Of Drugs in Hydrophilic Matrix System*, The Dow Chemical Company, <http://www.colorcon.com>, 5 April 2009.
- Bakan, J. A., 1994, Mikrokapsulasi, in Lachman L., Lieberman, H. A., and Kanig, J. L., (Eds.), *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Edisi Kedua, 861-864, UI Press, Jakarta.
- Banakar, V. U., 1992, *Pharmaceutical Dissolution Testing*, 299-301.320-321, Marcel Dekker Inc., New York.
- Bravo, S. A., Lamas, M. C., Salomón, C. J., 2002, In-Vitro Studies of Diclofenac Sodium Controlled-release from Biopolymeric Hydrophilic Matrices, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 5, No. 3, 213-219.
- Hardman, J. G. and Limbrid, L. E. 1995, Goodman's and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9th Edition., Mc Graw Hill, NewYork.
- Manjanna, K. M., Shivakumar, B. and Pramod, K. T. M. 2009, Diclofenac Sodium Microbeads for Oral Sustained Drug Delivery, *International J. Pharm Tech Research*, Vol. 1, No. 2, 317-327.
- O'Donnell, P. B. and McGinity, J. W., 1997, Preparation of micro-spheres by the solvent evaporation technique. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 28, 25-42.
- Rattes, A. L. R. and Oliveira W. P., 2004, Spray-drying as a method for microparticulate modified release systems preparation, *Proceedings of the 14th International Drying Symposium*, 22-25 August 2004, Vol. B, 1112-1119, São Paulo, Brazil.
- Thakare, M. and Singh K. K., 2006, Preparation and evaluation of diclofenac sodium controlled release tablets using spray-drying technology in aqueous system, *Indian J. Pharm. Sci.*, Vol. 68, No. 4, 530-532.
- Thakker, K. M., Mangat, S., Wagner, W., Castellana, J. and Kockak, G. M., 1992, Effect Of Food Relative Biavailibility Following Single Doses of Diklofenak 150 mg Hidrogel Bead (HBG) Capsules in Healthy Humans, *Biopharm. Drug Disp.*, 13. 327.
- Wan, L. S. C., Heng, P. W. S. and Chia, C. G. H., 1992. Spray drying as a process for microencapsulation and the effect of different coating polymers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 997-1011.
- Walpole, R. E., 1992, *Pengantar Statistik*, Edisi 3, alih bahasa Sumantri, B., 488, PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.