

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* NATRIUM DIKLOFENAK  
DALAM KOMPLEKS INKLUSI  $\beta$ -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN  
*CROSCARMELLOSE SODIUM* DAN *CROSPVIDONE CI* SEBAGAI  
*SUPERDISINTEGRANT***



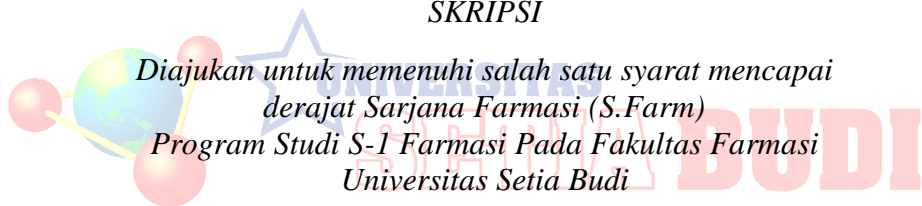
Oleh :

**V Krisma Sindyanti  
20144295A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2018**

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* NATRIUM DIKLOFENAK  
DALAM KOMPLEKS INKLUSI  $\beta$ -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN  
*CROSCARMELLOSE SODIUM* DAN *CROSPVIDONE CI* SEBAGAI  
*SUPERDISINTEGRANT***

*SKRIPSI*



**Oleh :**

**V Krisma Sindyanti  
20144295A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2018**

**PENGESAHAN SKRIPSI**  
berjudul

**FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* NATRIUM DIKLOFENAK  
DALAM KOMPLEKS INKLUSI  $\beta$ -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN  
*CROSCARMELOSE SODIUM* DAN *CROSPVIDONE CI* SEBAGAI  
*SUPERDISINTEGRANT***

Oleh:

**V Krisma Sindiyanti**  
**20144295A**

Dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 4 Juli 2018

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. R. A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing

Dewi Ekowati, M.Sc., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Anita Nilawati, M.Farm., Apt.

Penguji :

1. Siti Aisyah, M.Sc., Apt.
2. Iswandi, M.Farm., Apt.
3. Nur Aini Dewi P, M.Sc., Apt.
4. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt.

1 .....

2 .....

3 .....

4 .....

## Halaman persembahan

”Segala perkara dapat ku tanggung didalam Dia  
yang memberi kekuatan kepadaku”

-Filipi 4:13-

“Sesungguhnya aku ini adalah hamba Tuhan : terjadilah padaku menurut  
perkataanMu ”

-Lukas 1 : 38-

”Terkadang, Tuhan membiarkan kita merasakan sakit agar kita tahu  
inilah saatnya kita untuk memperjuangkan mimpi kita, karena semua  
tidak tergantung pada besarnya mimpi yang kita miliki, namun seberapa  
besar kita untuk mimpi tersebut”

-Chaterina-

”Takkan berarti hidup tanpa merasakan indahnya menempuh  
perjuangan. Siapa yang telah dapat menjalani kesakitan dan kesulitan  
hidup tanpa merasa sakit ataupun menderita, merekalah orang-orang  
yang telah menemukan hidupnya”

-Penulis-

Skripsi ini adalah persembahan cinta bagi juru selamatku, Yesus Kristus.

orang tua, saudara, teman-teman,

bagi gereja, almamater dan negeriku Indonesia

## HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain. Kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum

Surakarta, 4 Juli 2018



V Krisma Sindyanti

## KATA PENGANTAR

Berkah dalem, *in the name of the father, the son, and holy spirit*

Puji syukur kepada Allah Tritunggal karena atas kasihNya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* NATRIUM DIKLOFENAK DALAM KOMPLEKS INKLUSI  $\beta$ -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN *CROSCARMELLOSE SODIUM* DAN *CROSPVIDONE CI* SEBAGAI *SUPERDISINTEGRANT*”

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Dalam penyusunanya skripsi ini penulis banyak mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, serta doa dari berbagai pihak.

Oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus pengasih, penolong dan penghiburku. Semua ini dapat terjadi karena kebaikanNya.
2. Bunda Maria atas jawaban doa rosario dan novena tiga salam maria yang menjadi kekuatan dan pengharapanku.
3. Keluargaku (Bapak Sujono Prasetyo, Ibu Sri Suwarti, kakakku Bintana Kusuma Wardhani, adekku Andreas Sandy Wardhana serta keponakanku Fatia Keynara Ardani).
4. Prof. Dr. RA Oetari, SU, MM, M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
5. Dewi Ekowati, M.Sc., Apt selaku dosen Pembimbing Utama
6. Anita Nilawati, M.Farm, Apt selaku dosen Pembimbing Pendamping
7. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., Apt selaku dosen Pembimbing Akademik
8. Siti Aisyah, M.Sc., Apt. dan Nur Aini Dewi P, M.Sc., Apt. selaku dosen Penguji.
9. Iswandi, M.Farm., Apt. yang telah menyempatkan waktunya untuk membimbing sekaligus menguji saya.

10. Mbak Cinta, mbak Fitri, mbak Happy dan pak Tekno yang telah membantu saya selama praktek skripsi ini.
11. Pak Libra dan mas Chandra yang telah sabar menolong saya dalam menyusun skripsi selama ini, terutama dalam membuka jilidan karena tidak hanya 1 dua kali tapi berkali kali.
12. Band-band tanah air yang telah menemani saya selama proses pembuatan skripsi.
13. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
14. Staf PT Dexa Medica Palembang, PT Kimia Farma Bandung dan PT Phapros Semarang atas bantuannya dalam pengadaan bahan formulasi.
15. Teman-teman FST-OA angkatan 2014 yang selalu berbagi ilmu selama ini. Hanya bisa setahun menyandang nama Ve FST-OA (kurang lama).
16. Untuk teman-teman ciwi-ciwi akuh (Ninda, Rossy, Risa, Widi) hal gila apa lagi yang belum kita lakukan.
17. Untuk teman-teman 13 CM (Ayu, Dewi, Erna, Try, Rina, Mela, Silvy, Marlina, Devi, Resita, Lulu', Tewe).
18. Untuk teman-teman kos bu Endang (Antoni, Diah, Amel, Bima, Joy, Wisnu)
19. UPT-Lab dan Perpustakaan Univesitas Setia Budi Surakarta

Semoga Tuhan memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua dan semoga Tuhan selalu memberikan kesehatan dan dilancarkan semua urusannya.

Penulis menyadari bahwa hasil penelitian ini jauh dari sempurna, namun penulis berharap hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi pihak lain yang berkepentingan.

Berkah dalem.

Surakarta, 4 Juli 2018

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
PENGESAHAN SKRIPSI .....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
INTISARI .....	xv
ABSTRACT .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Kegunaan Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
A. Fast Disintegrating Tablet.....	5
1. Pengertian <i>fast disintegrating tablet</i> .....	5
2. Keuntungan dan kerugian FDT .....	5
3. Metode pembuatan FDT .....	6
3.1 <i>Freeze drying / lyophilization</i> .....	6
3.2 <i>Moulding</i> .....	6
3.3 <i>Direct compression</i> .....	7
3.4 <i>Spray drying</i> .....	7
3.5 <i>Sublimation</i> .....	7



4.	Formulasi fast disintegrating tablet .....	8
4.1	Bahan pengisi .....	8
4.2	Bahan Pelicin .....	8
4.3	Bahan penghancur .....	9
5.	Mekanisme disintegrasi dari <i>Superdisintegrant</i> .....	9
5.1	Perembesan ( <i>wicking</i> ) .....	9
5.2	Pengembangan ( <i>swelling</i> ) .....	10
5.3	Perenggangan ( <i>repulsion</i> ) .....	10
5.4	Perubahan bentuk ( <i>deformation</i> ) .....	11
6.	Kompleks inklusi .....	12
6.1	Metode pembuatan kompleks inklusi .....	12
6.1.1	Metode campuran fisik .....	12
6.1.2	Metode <i>Kneading</i> .....	12
6.1.3	Metode <i>spray drying</i> .....	13
6.1.4	Metode <i>co-grinding</i> .....	13
6.1.5	Metode <i>Neutralization precipitation</i> .....	13
6.1.6	Metode <i>Co-Presipitasi</i> .....	13
B.	Pemeriksaan Sifat Fisik Mutu Massa Serbuk .....	14
1.	Waktu alir .....	14
2.	Sudut diam .....	14
3.	Kandungan lembab .....	15
C.	Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet .....	15
1.	Keseragaman bobot .....	15
2.	Kekerasan.....	15
3.	Kerapuhan .....	16
4.	Waktu disintegrasi .....	16
5.	Waktu pembasahan.....	16
6.	Disolusi secara <i>in-vitro</i> .....	17
7.	Uji tanggap rasa.....	17
D.	Monografi Bahan .....	17
1.	Natrium diklofenak.....	17
2.	$\beta$ -siklodekstrin.....	18
3.	<i>Croscarmellose sodium</i> .....	19
4.	<i>Crospovidone Cl</i> .....	20
5.	Manitol .....	21
6.	Avicel PH 102 .....	22
7.	Magnesium stearate .....	22

E. Landasan Teori .....	23
F. Hipotesis .....	25
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>26</b>
A. Populasi dan Sampel .....	26
B. Variabel Utama .....	26
1. Identifikasi variabel utama .....	26
2. Klasifikasi variabel utama .....	27
3. Definisi operasional variabel utama .....	27
C. Alat dan Bahan .....	28
1. Alat .....	28
2. Bahan .....	28
D. Jalannya Penelitian .....	28
1. Formula FDT natrium diklofenak .....	28
2. Pembuatan kompleks inklusi natrium diklofenak- $\beta$ - siklodextrin.....	29
3. Penetapan kadar natrium diklofenak - $\beta$ -siklodextrin .....	29
3.1 Pembuatan kurva kalibrasi .....	29
3.2 Persentase natrium diklofenak yang terinklusi $\beta$ -siklodextrin.....	30
4. Karakterisasi kompleks inklusi .....	30
4.1 <i>Fourier Transform Infrared</i> (FTIR) .....	30
4.2 <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (DSC) .....	30
5. Pengujian kelarutan natrium diklofenak dan kompleks inklusi .....	30
5.1 Kelarutan natrium diklofenak.....	30
5.2 Kelarutan kompleks inklusi.....	30
6. Penggranulan mannitol .....	31
7. Evaluasi mutu fisik granul .....	31
7.1 Pengujian waktu alir .....	31
7.2 Sudut diam.....	31
7.3 Kandungan lembab .....	31

7.4 Pengempaan tablet .....	31
8. Validasi metode .....	31
8.1 Kecermatan ( <i>accuracy</i> ) .....	31
8.2 Keseksamaan ( <i>precision</i> ) .....	32
8.3 Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi (LOD).....	33
8.4 Linearitas dan rentang .....	33
9. Pembuatan FDT natrium diklofenak .....	34
10. Pengujian sifat mutu tablet .....	34
10.1 Uji kekerasan tablet .....	34
10.2 Uji kerapuhan tablet .....	34
10.3 Uji keseragaman bobot tablet .....	34
10.4 Uji keseragaman kandungan .....	35
10.5 Uji waktu hancur <i>in vitro</i> .....	35
10.6 Uji waktu hancur <i>in vivo</i> .....	35
10.7 Uji waktu pembasahan .....	35
10.8 Uji tanggap rasa responden .....	35
10 Pengujian disolusi tablet .....	35
11.1 Pembuatan dapar fosfat pH 6,8 .....	35
11.2 Pembuatan larutan baku .....	36
11.3 Penetapan panjang gelombang .....	36
11.4 Penetapan <i>operating time</i> .....	36
11.5 Penetapan kurva baku .....	36
11.6 Pembuatan larutan uji .....	36
11.7 Prosedur ukur.....	37
11.8 Uji disolusi .....	37
E. Metode Analisis .....	37
F. Skema Penelitian .....	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	40
A. Kurva kalibrasi .....	40

1. Penentuan panjang gelombang maksimum.....	40
2. Penentuan <i>operating time</i> .....	40
3. Kurva kalibrasi .....	42
B. Validasi metode analisis .....	43
C. Uji kelarutan dan kadar natrium diklofenak dalam kompleks .....	45
D. Karakteristik kompleks inklusi .....	45
1. <i>Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy</i> .....	45
2. Analisis profil thermal dan <i>differential scanning colorimetri (DSC)</i> .....	48
E. Pemeriksaan sifat fisik massa granul .....	50
1. Waktu alir .....	51
2. Sudut diam .....	52
3. Kandungan lembab .....	52
F. Pentabletan .....	53
G. Pemeriksaan sifat fisik tablet .....	53
1. Keseragaman bobot .....	54
2. Keseragaman kandungan .....	55
3. Kekerasan tablet .....	56
4. Kerapuhan tablet .....	57
5. Waktu pembasahan tablet .....	58
6. Uji waktu hancur <i>in vitro</i> .....	59
7. Uji waktu hancur <i>in vivo</i> .....	60
8. Uji tanggap rasa .....	61
H. Disolusi .....	62
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....	 66
a. Kesimpulan .....	66
b. Saran .....	66
DAFTAR PUSTAKA .....	67
LAMPIRAN .....	73

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
1. Mekanisme perembesan ( <i>wicking</i> ) (Mangal <i>et al.</i> 2012) .....	10
2. Mekanisme pengembangan ( <i>swelling</i> ) (Mangal <i>et al.</i> 2012) .....	10
3. Mekanisme perenggangan ( <i>repulsion</i> ) (Mangal <i>et al.</i> 2012) .....	11
4. Mekanisme perubahan bentuk ( <i>deformation</i> ) (Mangal <i>et al.</i> 2012) .....	11
5. Struktur natrium diklofenak (Zulfikar <i>et al.</i> 2015) .....	18
6. Struktur $\beta$ -siklodekstrin (Rowe <i>et al.</i> 2006).....	19
7. Struktur <i>Croscarmellose sodium</i> (Rowe <i>et al.</i> 2006).....	20
8. Struktur <i>Crospovidone</i> (Rowe <i>et al.</i> 2009).....	20
9. Struktur mannitol (Rowe <i>et al.</i> 2006) .....	21
10. Struktur <i>Microcrystalline Cellulose</i> (Rowe <i>et al.</i> 2006).....	22
11. Struktur Mg stearat (Rowe <i>et al.</i> 2006).....	23
12. Skema pembuatan kompleks inklusi natrium diklofenak.....	38
13. Skema pembuatan FDT natrium diklofenak.....	39
14. Gambar operating time .....	41
15. Gambar kurva kalibrasi .....	42
16. Gambar FTIR .....	46
17. Gambar DSC.....	49
18. Hasil pemeriksaan uji keseragaman kandungan FDT natrium diklofenak .....	56
19. Gambar disolusi .....	63



## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
1. Formula fast disintegrating tablet natrium diklofenak .....	28
2. Validasi metode analisis kurva kalibrasi natrium diklofenak .....	44
3. Hasil uji kelarutan dan penetapan kadar natrium diklofenak .....	45
4. Karakteristik puncak natrium diklofenak , $\beta$ -siklodekstrin, dan hasil kompleksasi metode <i>kneading</i> pada FTIR .....	47
5. Karakteristik puncak natrium diklofenak , $\beta$ -siklodekstrin, dan hasil kompleksasi metode <i>kneading</i> pada DSC .....	48
6. Hasil pemeriksaan sifat fisik massa tablet FDT natrium diklofenak .....	51
7. Hasil pemeriksaan sifat fisik tablet FDT natrium diklofenak .....	54
8. Batas penyimpangan 7,5% .....	54
9. Batas penyimpangan 15% .....	55
10. Hasil pemeriksaan uji tanggap rasa dan tekstur .....	62
11. Rata-rata jumlah pelepasan obat .....	64

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Pembuatan kurva kalibrasi.....	74
2. Uji kelarutan dan penetapan kadar natrium diklofenak dalam Kompleks.....	82
3. Uji mutu fisik massa tablet FDT natrium diklofenak.....	86
4. Pemeriksaan sifat fisik tablet .....	87
5. Uji disolusi .....	103
6. Contoh perhitungan disolusi .....	110
7. SPSS .....	112
8. Sertifikat analisis natrium diklofenak .....	125
9. Sertifikat analisis <i>β-siklodekstrin</i> .....	126
10. Sertifikat analisis <i>crospovidone cl</i> .....	127
11. Sertifikat analisis <i>croscarmellose sodium</i> .....	128
12. Sertifikat analisis Avicel PH 102 .....	129



## INTISARI

**SINDYANTI, VK., 2018, FORMULASI *FAST DISINTEGRATING TABLET* NATRIUM DIKLOFENAK DALAM KOMPLEKS INKLUSI  $\beta$ -SIKLODEKSTRIN MENGGUNAKAN *CROSCARMELOSE SODIUM* DAN *CROSPROVIDONE Cl* SEBAGAI *SUPERDISINTEGRANT*, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.**

Natrium diklofenak merupakan obat golongan (NSAID) yang mempunyai kelarutan rendah dalam air dan rasa yang kurang menyenangkan. Kelemahan natrium diklofenak dalam tablet konvensional yaitu pasien geriatri kesulitan untuk menelan tablet, untuk mengatasi masalah tersebut dibuat alternatif FDT natrium diklofenak dalam kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* terhadap uji mutu fisik tablet dan pelepasan obat pada FDT natrium diklofenak dalam kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin.

Pembuatan kompleks inklusi natrium diklofenak dalam  $\beta$ -siklodekstrin menggunakan perbandingan molar 1:1,5 dengan metode *kneading* dan dikarakteristik dengan FTIR dan DSC. Variasi kadar *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* 100:0%, 75:25%, 50:50%, 25:75%, 0:100% pada FDT natrium diklofenak dalam kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin dengan metode kempa langsung. Pengujian yang dilakukan untuk mengetahui mutu fisik FDT natrium diklofenak yaitu kekerasan, kerapuhan, waktu pembasahan, waktu hancur, tanggap rasa dan disolusi.

Hasil menunjukkan kenaikan kelarutan natrium diklofenak 15,04%. Peningkatan *crospovidone Cl* memberikan pengaruh yang lebih besar karena dapat membuat tablet berpori ketika kontak dengan air sehingga cepat terbasahi, bila dikombinasikan dengan *croscarmellose sodium* yang lebih rendah akan menurunkan waktu pembasahan menjadi 16,83 detik dan waktu hancur tablet 12 detik. Kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* (25:75) dapat memberikan sifat fisik yang memenuhi syarat kualitas FDT natrium diklofenak dalam kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin yang paling baik.

---

Kata kunci : FDT natrium diklofenak dalam kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin, *croscarmellose sodium*, *crospovidon cl*

## ABSTRACT

**SINDYANTI, VK., 2018, FORMULATION OF FAST DISINTEGRATING NARIUM DICLOFENAC TABLET IN THE INCLUSION COMPLEX OF  $\beta$ -CYCLODEXTRIN USING CROSCARMELOSE SODIUM AND CROSPROVIDONE CL AS SUPERDISINTEGRANT, FINAL PROJECT, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.**

Natrium diclofenac is a NSAID class of drugs that have low water solubility and unpleasant taste. The weakness of Natrium diclofenac in conventional tablets is that geriatric patients have difficulty in swallowing the tablets, to overcome with these problems, an alternative FDT Natrium diclofenac in  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex is made. This research aims to determine the effect of superdisintegrant croscarmellose sodium and crospovidone cl combination on the physical quality test of tablets and drug release on FDT Natrium diclofenac in the inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin.

The production of Natrium diclofenac inclusion complex in a  $\beta$ -cyclodextrin with 1: 1.5 molar ratio using kneading method and characterized by FTIR and DSC. The variations in the concentrations of superdisintegrant croscarmellose sodium and crospovidone Cl 100: 0%, 75: 25%, 50: 50%, 25: 75%, 0: 100% in FDT Natrium diclofenac in the inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin using direct compression methods. The test is conducted to determine the physical quality of FDT Natrium diclofenac, that are hardness, friability, wetting time, disintegration time, taste test and dissolution.

The result shows that the increase of Natrium diclofenac solubility is 15.04%. The increased of crospovidone cl gives a greater effect, because it can make porous tablets when in contact with water, so it is quickly wetted, when it is combined with lower sodium croscarmellose, it will decrease the wetting time into 16.83 seconds and the tablet's disintegration into 12 seconds. The combination of superdisintegrant croscarmellose sodium and crospovidone cl (25:75) can provide a qualified physical properties that fulfills the requirements of FDT Natrium diclofenac quality in the best inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin.

---

Key words : FDT Natrium diclofenac in the inclusion complex of  $\beta$ -cyclodextrin, croscarmellose sodium and crospovidone Cl

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Natrium diklofenak merupakan obat golongan *non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)* yang banyak digunakan dalam masyarakat sebagai salah satu terapi *rheumatoid arthritis* (Sweetman 2009). Natrium diklofenak umumnya tersedia dalam bentuk tablet salut, namun bentuk sediaan tablet salut memiliki beberapa kelemahan seperti membutuhkan waktu yang cukup lama untuk diabsorpsi, aksi obat lambat dan untuk pasien lanjut usia dapat mengalami kesulitan menelan tablet. Kebanyakan dari penderita *rheumatoid arthritis* adalah orang-orang lanjut usia yang terkadang sulit untuk menelan tablet konvensional dan membutuhkan obat dengan aksi yang cepat. Natrium diklofenak jika digunakan peroral akan menyebabkan efek samping antara lain nyeri gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal, dan ulserai gastrik. Natrium diklofenak juga akan mengalami *first-pass metabolism* pada penggunaan peroral, sehingga hanya 50% dari obat yang mencapai sirkulasi sistemik (Brunton 2008). Penangan cepat pada gangguan *rheumatic arthritis* dapat dilakukan dengan memformulasi natrium diklofenak ke dalam sediaan *fast disintegrating tablet (FDT)*.

FDT dapat hancur pada mulut dan melepaskan zat aktifnya dengan cepat sehingga zat aktif dapat larut dalam saliva, ketika obat dapat terlarut dengan cepat, maka kecepatan absorpsi, dan onset obat akan meningkat (Deepak *et al.* 2012). FDT memiliki banyak keuntungan, yaitu tidak memerlukan air untuk menelan obat, cocok untuk menangani penyakit yang perlu penanganan cepat, meningkatkan bioavailabilitas, dan stabil pada penyimpanan jangka panjang (Bhowmik *et al.* 2009). FDT juga dapat diberikan kepada pasien yang tidak mampu menelan obat (Deepak *et al.* 2012). Cara pemberian sediaan FDT berbeda dengan sediaan tablet konvensional, sehingga pada proses formulasi dan

pengembangannya harus memperhatikan beberapa hal seperti waktu disintegrasi, kekerasan tablet dan rasa yang menyenangkan.

Beberapa cara yang dilakukan agar FDT yang dihasilkan memenuhi kriteria sebagai FDT yang baik. Salah satunya adalah dengan melakukan formulasi FDT dengan menggunakan kombinasi *superdisintegrant*. *Superdisintegrant* adalah bahan penghancur yang telah dimodifikasi agar menghasilkan suatu bahan yang mampu terdisintegrasi secara cepat. Kecepatan disintegrasi merupakan faktor yang sangat penting, karena FDT yang baik harus terdisintegrasi dalam waktu kurang dari 60 detik. *Superdisintegrant* yang digunakan adalah *croscarmellose sodium* dan *crospovidone*.

*Croscarmellose sodium* atau yang biasa disebut AcDiSol<sup>®</sup> adalah bahan penghancur yang digunakan dalam formulasi sediaan oral seperti kapsul, tablet dan granul dengan metode kempa langsung atau granulasi basah. *Croscarmellose sodium* mempunyai mekanisme ganda yang menyebabkan obat dapat terdisintegrasi secara cepat, yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*) yang akan menyebabkan suatu sediaan padat terdisintegrasi secara cepat (Department Of Health 2014). Berbeda dengan *croscarmellose sodium*, *crospovidone* bekerja dengan mekanisme perembesan (*wicking*), pengembangan (*swelling*) dan perubahan bentuk (*deformation*) (Santanu *et al.* 2012 : 210). *Crospovidone* digunakan sebagai *superdisintegrant* pada konsentrasi 2-5% dengan metode kempa langsung (Kibbe 2009; Buhler 2008). Struktur dari *crospovidone* sangatlah berpori dan tidak membentuk *gel* saat kontak dengan air (Mangal *et al.* 2012).

Hasil dari penelitian Wiewied pada tahun 2017 tentang penggunaan *croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* sebagai *superdisintegrant* menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* 4% dan *crospovidone Cl* 4% menghasilkan rasio penyerapan air yang paling besar, waktu hancur dan waktu pembasahan yang paling cepat dibandingkan penggunaan *superdisintegrant* secara tunggal dengan konsentrasi yang sama.

*Superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* jika kedua komponen ini dikombinasikan akan mempengaruhi sifat fisik pada FDT (keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan, rasio absorpsi air dan disolusi) dan diharapkan juga mampu meningkatkan kecepatan disintegrasi dari tablet. Kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone* harus diperhatikan untuk menentukan kombinasi pada perbandingan berapa yang dapat menghasilkan sifat fisik tablet yang paling baik.

FDT memerlukan sebuah parameter selain sifat fisik yang biasa dilakukan pengujian pada tablet konvensional. Parameter yang dibutuhkan adalah parameter rasa karena berhubungan dengan rasa pahit yang akan ditimbulkan oleh rasa dari natrium diklofenak. Penutupan rasa pahit untuk sediaan FDT natrium diklofenak sangat penting dilakukan untuk memberikan rasa nyaman pada pasien saat dikonsumsi. Natrium diklofenak termasuk BCS kelas II yang memiliki karakteristik kelarutan dalam air rendah, permeabilitas tinggi sehingga mempengaruhi proses absorpsi dan laju disolusinya. Salah satu cara untuk menutupi rasa pahit yaitu dengan pembentukan kompleks inklusi. Penginklusi yang biasa digunakan untuk menutupi rasa pahit pada FDT yaitu  $\beta$ -siklodekstrin, selain untuk menutupi rasa pahit  $\beta$ -siklodekstrin juga dapat meningkatkan kelarutan dari natrium diklofenak.

Berdasarkan penjelasan di atas, maka dilakukan penelitian formulasi sediaan *fast disintegrating tablet* (FDT) dalam inklusi  $\beta$ -siklodekstrin untuk mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegrant Croscarmellose sodium* dan *crospovidone* terhadap sifat fisik tablet serta pengaruh inklusi  $\beta$ -siklodekstrin terhadap rasa FDT secara organoleptis. Sifat fisik tablet dianalisis menggunakan SPSS, sedangkan untuk inklusi dianalisis dengan spektrofotometer *fourier transform infrared* (FTIR) dan *differential scanning calorimetry* (DSC).

## B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan diatas dapat dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* terhadap uji mutu fisik dan pelepasan FDT natrium diklofenak dalam inklusi  $\beta$ -siklodekstrin?
2. Pada kadar berapakah kombinasi bahan *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* yang dapat memberikan sifat fisik yang memenuhi syarat kualitas *fast disintegrating tablet* natrium diklofenak dalam inklusi  $\beta$ -siklodekstrin?

## C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* terhadap sifat fisik (kekerasan, kerapuhan, waktu disintegrasi, waktu pembasahan dan kecepatan disolusi FDT natrium diklofenak) dan pelepasan FDT natrium diklofenak dalam inklusi  $\beta$ -siklodekstrin.
2. Memperoleh kombinasi bahan *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone* yang dapat memberikan sifat fisik yang memenuhi syarat kualitas *fast disintegrating tablet* natrium diklofenak dalam inklusi  $\beta$ -siklodekstrin.

## D. Kegunaan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diperoleh sediaan FDT natrium diklofenak dengan waktu hancur yang cepat dan pelepasan obat yang cepat, dapat memberikan manfaat dalam bidang ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi, memberikan informasi baru terhadap pengembangan sediaan FDT

natrium diklofenak, untuk mendapatkan sediaan obat natrium diklofenak yang mudah dan nyaman untuk digunakan pasien lanjut usia.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. *Fast Disintegrating Tablet (FDT)***

##### **1. Pengertian *fast disintegrating tablet***

*Fast Disintegrating Tablet* atau FDT merupakan bentuk sediaan padat yang mengandung substansi zat aktif yang mengalami disintegrasi dengan cepat dalam waktu beberapa detik ketika diletakkan di atas lidah (Manivannan 2009). FDT diharapkan cepat terdisintegrasi di mulut ketika kontak dengan air ludah atau saliva dalam waktu kurang dari 60 detik (Kundu dan Sahoo 2008). Zat aktif kemudian akan melarut atau terdispersi dengan adanya air ludah, kemudian ditelan oleh pasien, dan obat akan diabsorpsi seperti umumnya. Jumlah air ludah yang sedikit diharapkan cukup untuk memungkinkan terjadinya disintegrasi tablet, tidak diperlukan air untuk menelan obat (Koseki *et al.* 2008). Sediaan *Fast Disintegrating Tablets (FDT)* dapat diaplikasikan untuk meningkatkan efektifitas dan kepatuhan pasien (Kumare *et al.* 2013).

Waktu disintegrasi tablet yang cepat dapat menunjang terjadinya mula proses disolusi menjadi lebih cepat. Kondisi ini dapat menghasilkan onset aksi obat yang lebih cepat dan bioavailabilitas obat yang lebih tinggi dibandingkan tablet konvensional (Chandrasekhar *et al.* 2013). Kriteria FDT yang ideal antara lain tidak membutuhkan air dalam jumlah banyak untuk dapat terdispersi atau terdisintegrasi, memiliki rasa yang menyenangkan, tidak meninggalkan residu atau semua komponen dapat terlarut dalam air, memiliki kekerasan yang cukup namun tidak rapuh, tidak sensitif terhadap kondisi lingkungan, dapat dibuat dengan metode pembuatan tablet konvensional serta mudah untuk dikemas (Gupta *et al.* 2010).

##### **2. Keuntungan dan kerugian FDT**

FDT memiliki beberapa keuntungan dan kerugian yaitu keuntungannya adalah FDT memiliki banyak keuntungan, yaitu tidak memerlukan air untuk menelan obat, cocok untuk menangani penyakit yang perlu penanganan cepat,



meningkatkan bioavailabilitas, dan stabil pada penyimpanan jangka panjang (Bhowmik *et al.* 2009). FDT juga dapat diberikan kepada pasien yang tidak mampu menelan obat (Deepak *et al.* 2012). Keuntungan lain penggunaan FDT adalah tablet yang terdisintegrasi secara cepat dapat menghasilkan suspensi partikel obat yang sangat halus. Kondisi ini akan berdampak pada meningkatnya disolusi obat (Kumare *et al.* 2013).

Kerugian FDT diantaranya adalah tablet biasanya tidak memiliki kekuatan mekanik yang cukup dan tablet mungkin meninggalkan rasa yang tidak enak pada mulut jika tidak diformulasikan dengan baik (Bhowmik *et al.* 2009).

### 3. Metode pembuatan FDT

**3.1 Freeze drying / lyophilization.** *Freeze drying* adalah proses dimana air disublimasikan dari produk setelah didinginkan sehingga menghasilkan struktur yang sangat berpori dan dapat terdisintegrasi secara cepat. Teknik ini menciptakan sebuah Struktur berpori amorf yang bisa larut dengan cepat. Teknik *freeze drying* telah terbukti dalam penyerapan dan peningkatan bioavailabilitas (Momin *et al.* 2015). Keuntungan menggunakan *freeze-drying* adalah zat farmasi dapat diproses pada suhu yang tidak ditinggikan, dengan demikian menghilangkan efek termal yang merugikan, serta dapat mempercepat absorbs dan bioavailabilitas dari obat (Mathur *et al.* 2010). Kelemahan dari teknik *freeze-drying* adalah biaya pembuatan yang mahal dan memakan waktu yang lama, dan stabilitas tablet yang buruk (Momin *et al.* 2015).

**3.2 Moulding.** Dua metode yang digunakan pada proses *moulding*, yaitu *solvent moulding method* dan *heat moulding method*. *Solvent moulding method* adalah metode dengan cara membasahi campuran serbuk dengan pelarut *hydro alcohol* yang diikuti dengan pengempaan pada tekanan rendah dan menghasilkan masa yang basah, setelah itu cairan pelarut dihilangkan dengan pengeringan udara. Tablet yang di produksi dengan metode ini menghasilkan tablet yang kurang kuat, namun memiliki struktur yang berpori sehingga mempercepat pelarutan. *Heat moulding method* adalah metode dengan cara membuat suspensi yang mengandung agar dan gula, lalu suspensi tersebut dituangkan pada cetakan. Proses pengerasan oleh agar dalam membentuk jeli dan dikeringkan pada suhu

30°C dibawah tekanan hampa. Menutupi rasa yang kurang menyenangkan adalah masalah yang dihadapi pada metode *moulding*, namun jika dibandingkan dengan *lyophilization*, metode *moulding* lebih mudah untuk dikembangkan di bidang industri (Mathur *et al.* 2010).

**3.3 Direct compression.** Metode cetak langsung merupakan metode pembuatan tablet yang dilakukan dengan cara mengkompresi secara langsung campuran serbuk dari bahan tanpa proses granulasi terlebih dahulu, sehingga metode cetak langsung merupakan metode pembuatan tablet yang sangat efisien dan banyak dikembangkan oleh kalangan industri farmasi, seiring dengan meningkatnya penggunaan metode cetak langsung tersebut maka kebutuhan bahan pengisi untuk tablet cetak langsung juga meningkat. Syarat utama suatu bahan pengisi dapat digunakan untuk tablet cetak langsung adalah mempunyai sifat alir dan kompresibilitas yang baik (Gohel 2005). Metode pembuatan tablet secara kempa langsung merupakan metode yang sangat disenangi, hal ini karena kempa langsung memberi beberapa keuntungan diantaranya: tahapan produksinya sangat singkat (hanya pencampuran dan pengempaan), peralatan yang dibutuhkan tidak banyak, ruangan yang dibutuhkan kecil dan tidak banyak, tenaga yang dibutuhkan lebih sedikit karena prosesnya singkat maka stabilitasnya tetap terjaga (dapat meningkatkan stabilitas produk) (Sulaiman 2007).

**3.4 Spray drying.** *Spray drying* merupakan proses sistem tertutup yang berlaku untuk berbagai macam bahan atau bahan obat. Proses yang dilakukan, bahan atau bahan obat dilarutkan atau disuspensikan dalam pelarut yang sesuai baik berair atau tidak berair yang mengandung bahan polimer. Larutan atau suspensi dialirkan kedalam ruang pengeringan dengan membentuk sebagai tetesan yang diatomisasi lalu dikeringkan dengan gas pembawa yang panas (Swarbick 2007:2513).

**3.5 Sublimation.** Teknik pembuatan FDT dengan sublimasi merupakan suatu teknik yang memformulasi FDT dengan bahan padat yang mudah menyublim, seperti urea, ammonium karbonat, ammonium bikarbonat, kamfer atau menthol. Campuran bahan yang mengandung bahan yang mudah menyublim kemudian dikempa. Material yang mudah menyublim dihilangkan dengan proses

sublimasi, sehingga akan diperoleh tablet dengan porositas yang tinggi. Porositas yang tinggi inilah yang akan memperantarai waktu disintegrasi yang cepat (Mathur *et al.* 2010). Tablet diproduksi oleh teknik ini telah dilaporkan biasanya hancur dalam 10-20 detik (Momin *et al.* 2015).

#### **4. Formulasi *Fast Disintegrating Tablet***

**4.1 Bahan pengisi.** Zat pengisi adalah suatu zat inert farmakologis yang ditambahkan kedalam suatu formulasi sediaan tablet bertujuan untuk penyesuaian bobot, ukuran tablet sesuai yang dipersyaratkan untuk membantu kemudahan dalam pembuatan tablet dan meningkatkan mutu tablet. Sifat bahan aktif mempengaruhi pemilihan eksipien, bentuk sediaan yang akan diperkenalkan dan proses pembuatannya. Penting juga mengetahui kelompok pasien dan kondisi klinisnya, semakin banyak kerumitan perumusan karena jumlah eksipien yang digunakan meningkat, risiko kesalahan dalam pembuatan formulasi dapat mengakibatkan kegagalan produk, selain itu perhatian harus diberikan saat konsultasi umumnya dianggap sebagai daftar aman, karena mengacu pada senyawa yang telah diberikan secara oral dan khas pada bahan tambahan makanan. Keamanan eksipien yang dikelola oleh rute lain mungkin sangat berbeda dari yang diberikan secara oral. Residu yang luar biasa juga bisa membahayakan keamanan, khasiat atau toleransi. Residu pada eksipien juga dapat mempengaruhi kualitas dan kinerja dengan berinteraksi dengan obat atau komponen utama lainnya (Panda *et al.* 2015).

**4.2 Bahan pelicin.** Bahan pelicin adalah suatu bahan tambahan yang ditambahkan dalam proses pembuatan tablet dengan tujuan untuk mengurangi gesekan antara dinding tablet dengan dinding cetakan pada saat tablet ditekan keluar, untuk mencegah agar serbuk yang dikempa tidak melekat pada dinding ruang cetakan serta untuk mengurangi gesekan antar partikel. Bahan pelicin sebagai salah satu bahan pembantu yang ditambahkan dalam proses pembuatan tablet dapat berfungsi sebagai :

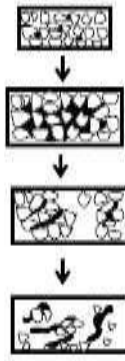
1. *Lubricant* untuk mengurangi gesekan selama proses pengempaan tablet antara dinding ruang cetak dengan tepi tablet selama penabletan berlangsung.

2. *Glidant* adalah bahan yang dapat menaikkan kemampuan mengalir serbuk, umumnya digunakan dalam proses kempa langsung tanpa proses granulasi.
3. *Antiadheren* untuk mencegah agar bahan yang dikempa tidak melekat pada permukaan stempel dan matris (Saifullah *et al.* 2002).

**4.3 Bahan penghancur (*Superdisintegrant*).** *Superdisintegrant* adalah bahan penghancur yang telah dikembangkan untuk membantu mempercepat hancurnya tablet menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil pada saat kontak dengan lingkungan berair. Daya mengembang *Superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat sehingga mampu mendesak kearah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet cepat hancur (Sulaiman 2007). Beberapa *superdisintegrant* yang biasanya digunakan dalam pembuatan *Fast Disintegrating Tablet* yaitu *crospovidone* (Kallidon<sup>®</sup> CL), *croscarmellose sodium* dan *sodium starch glycolate* (Ajoy *et al.* 2013). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Didi *et al.* 2015 : 30, *superdisintegrant* yang menggunakan mekanisme mengembang (*swelling*) memiliki waktu hancur lebih lama dibandingkan dengan *superdisintegrant* dengan mekanisme kapiler (*wicking*).

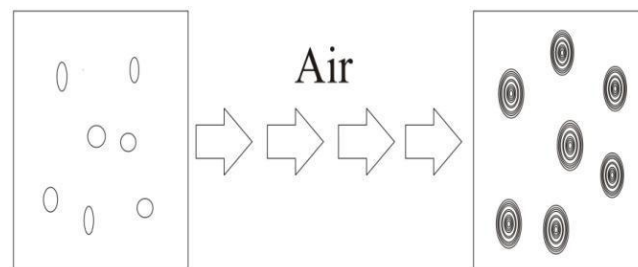
## **5. Mekanisme disintegrasi dari *Superdisintegrant***

**5.1 Perembesan (*wicking*).** Mekanisme perembesan melalui tablet yang dihasilkan akan sangat berpori sehingga air akan sangat cepat masuk ke dalam tablet, mengakibatkan ikatan antar partikel di dalam tablet terputus sehingga tablet cepat terdisintegrasi. Disintegrasi efektif yang tidak membengkak diyakini memberi implikasi pada tindakan mereka yang terpecah melalui porositas dan aksi kapiler. Porositas tablet menyediakan jalur untuk penetrasi cairan ke dalam tablet. Partikel yang disintegrasi (dengan kekompakan rendah & kompresibilitas) sendiri bertindak untuk meningkatkan porositas dan menyediakan jalur ini ke dalam tablet (Mangal *et al.* 2012).



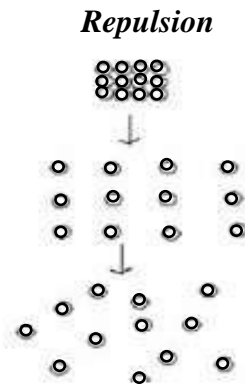
Gambar 1. Mekanisme perembesan (Mangal *et al.* 2012)

**5.2 Pengembangan (*swelling*).** Pengembangan adalah salah satu mekanisme di mana agen terpecah tertentu (seperti pati) memberi efek disintegrasi. Saat kontak dengan air, bahan penghancur yang ada di dalam tablet menyebabkan tablet terpecah (Mangal *et al.* 2012).



Gambar 2. Mekanisme pengembangan (Mangal *et al.* 2012)

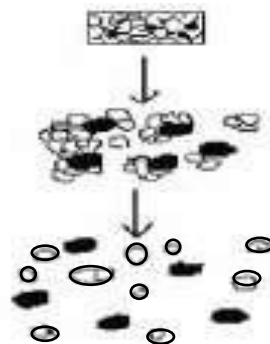
**5.3 Perenggangan (*repulsion*).** Teori ini menerangkan bahwa partikel tidak mengembang tetapi dengan adanya air yang masuk melalui jaringan kapiler yang tersusun di dalam tablet maka partikel akan tolak menolak sehingga akan saling memisahkan diri kemudian lepas dari susunannya di dalam tablet. Proses ini akan menyebabkan tablet terdisintegrasi. Guyot-Hermann telah mengusulkan sebuah teori tolakan partikel berdasarkan pengamatan bahwa partikel nonswelling juga menyebabkan disintegrasi tablet. (Mangal *et al.* 2012).



Gambar 3. Mekanisme perenggangan (Mangal *et al.* 2012).

**5.4 Perubahan bentuk (*deformation*).** Bahan penghancur mengalami perubahan bentuk yang diakibatkan oleh proses pengempaan tablet. Bentuk ini dapat bertahan lama sampai dengan tablet terpapar oleh air dan menyebabkan bahan tersebut berubah bentuk dan menyebabkan tablet terdisintegrasi. Kasus pati (seperti pati kentang dan pati jagung) diyakini bersifat elastis, namun karena kekuatan pemadatan yang tinggi dalam kasus tablet elastisitas berubah bentuk menjadi plastisitas dengan potensi energi yang kaya. Tablet ini ketika terkena lingkungan berair, potensi energi dari butiran pati cacat akan dipicu untuk menyebabkan disintegrasi (Shihora H dan Panda S 2011; Vimal V *et al.* 2013).

***Deformation***



Gambar 4. Mekanisme perubahan (Mangal *et al.* 2012).

## 6. Kompleks inklusi

Kompleks inklusi merupakan suatu kecocokan dimensional antara *host* dengan molekul *guest*. Pembentukan kompleks inklusi merupakan keseimbangan antara *free guest* dan *host*. Beberapa studi menyatakan bahwa faktor utama yang terlibat dalam kompleks inklusi adalah ikatan *Van der Waals* dan interaksi hidrofobik namun, ikatan hydrogen dan efek sterik juga memiliki kontribusi (Barus *et al.* 2010)

Kompleks inklusi dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air agar lebih cepat larut daripada obat itu sendiri, sehingga dapat memperbaiki kecepatan disolusi, absorpsi, ketersediaan hayati, stabilitas kimia obat, serta dapat mengurangi penguapan dan iritasi lokal pada saluran cerna dan mata (Loftsson dan Stefansson 1997; Isadiartuti dan Suwaldi 2000).

### 6.1 Metode pembuatan kompleks inklusi

**6.1.1 Metode campuran fisik.** Campuran fisik padat obat dan *siklodekstrin* dibuat sederhana dengan triturasi mekanik. Metode campuran fisik dalam skala laboratorium *siklodekstrin* dan obat dicampur bersama dengan triturasi dalam mortir dan dilewatkan melalui ayakan yang sesuai untuk mendapatkan ukuran partikel yang diharapkan pada produk akhirnya, sedangkan dalam skala industri persiapan campuran fisik didasarkan pada luas pencampuran obat dengan *siklodekstrin* dalam granulator massa yang cepat biasanya selama 30 menit. Campuran fisik bubuk ini kemudian disimpan di ruangan pada suhu terkendali dan kondisi kelembaban (Patil *et al.* 2010).

**6.1.2 Metode *kneading*.** Metode ini berdasarkan penambahan *siklodekstrin* dengan sejumlah kecil air atau larutan hidroalkohol untuk mengubahnya menjadi pasta. Obat kemudian ditambahkan ke pasta dan diaduk selama waktu tertentu. Campuran ini kemudian dikeringkan dan dilewatkan melalui ayakan jika diperlukan. Metode *kneading* pada skala laboratorium dibuat menggunakan mortir dan alu, sedangkan dalam skala industri dapat dilakukan dengan memanfaatkan ekstruder dan mesin lainnya. *Kneading* merupakan metode

yang paling umum dan sederhana yang digunakan untuk membuat kompleks inklusi dan berbiaya rendah dalam produksinya (Patil *et al.* 2010).

**6.1.3 Metode *spray drying*.** *Spray drying* merupakan metode umum yang digunakan di farmasi untuk menghasilkan serbuk kering dari fase cair. Metode ini merupakan salah satu metode yang paling banyak digunakan untuk memproduksi kompleks inklusi dari larutan. Campuran dihasilkan melalui eliminasi pelarut secara cepat. Disamping itu, produk yang dihasilkan dengan metode ini menghasilkan partikel dalam bentuk yang terkontrol sehingga memperbaiki laju disolusi obat dalam bentuk kompleks. Interaksi yang efisien dan tepat antara obat dan *siklodekstrin* untuk membentuk kompleks yang sempurna merupakan keuntungan metode *spray drying* sedangkan tekanan dan rendahnya hasil produk final merupakan batasan yang berhubungan dengan Teknik ini (Patil *et al.* 2010).

**6.1.4 Metode *co-grinding*.** Senyawa inklusi biner padat dapat disiapkan oleh penggilingan dan penggilingan obat dan *siklodekstrin* dengan bantuan alat mekanis Obat dan *siklodekstrin* dicampur dan campuran fisik kemudian digiling untuk waktu yang tepat. Metode ini berbeda dari metode campuran fisik dimana pencampuran sederhana cukup dan dalam penggandengan membutuhkannya gesekan gabungan yang luas dan efek benturan pada bedak Campur (Patil *et al.* 2010).

**6.1.5 Metode *Neutralization precipitation*.** Metode ini didasarkan pada presipitasi inklusi senyawa dengan teknik netralisasi dan terdiri dari melarutkan obat dalam larutan alkali seperti natrium / amonium hidroksida dan pencampuran dengan air dari *siklodekstrin*. Hasilnya adalah air dinetralisir di bawah agitasi menggunakan asam klorida sampai mencapai titik ekuivalen. Endapan putih terbentuk, sesuai dengan pembentukan senyawa inklusi. Endapan ini disaring dan dikeringkan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Doijad *et al* mempelajari peningkatan kelarutan piroksikam oleh kompleksasi dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Asam dan basa yang rentan bisa mengalami degradasi selama ini Proses adalah batasan yang terkait dengan metode ini (Patil *et al.* 2010).



**6.1.6 Metode Co-Presipitasi.** Metode ini melibatkan *co-presipitasi* obat dan *siklodekstrin* di sebuah kompleks, dalam metode ini, diperlukan jumlah obat ditambahkan ke *siklodekstrin* . Sistem ini disimpan di bawah agitasi magnetik dengan parameter proses terkontrol dan kontennya terlindungi dari cahaya. Terbentuk endapan dipisahkan dengan penyaringan vakum dan dikeringkan pada suhu kamar untuk menghindari hilangnya struktur air dari inklusi kompleks. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Moyano *et al* mempelajari karakterisasi solid-state dan pembubaran karakteristik inklusi gliclazide-bete-cyclodextrin kompleks. Teknik ini meninggalkan obat – *siklodekstrin* sangat dekat dengan kejenuhan dan sampai mendadak perubahan suhu dengan penambahan pelarut organik. Hal ini diperoleh pada presipitasi pembentukan material inklusi kompleks. Serbuk diperoleh dengan rotasi atau filtrasi dengan panas sambil mengaduk larutan, namun karena rendemen rendah, risiko penggunaan pelarut organik, dan waktu yang dibutuhkan lebih lama untuk persiapan lebih besar skala, metode ini mencapai sedikit daya tarik di skala industri (Patil *et al.* 2010).

## **B. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa Serbuk**

### **1. Waktu alir**

Waktu alir adalah waktu yang diperlukan serbuk atau granul untuk mengalir melalui corong. Uji waktu alir bertujuan untuk mengetahui berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh granul untuk mengalir melalui corong aluminium (Rahmah Elfiyani *et al.* 2014). ). Menurut Siregar dan Wikarsa (2010) sifat alir dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel, partikel yang lebih besar dan bulat menunjukkan aliran yang lebih baik. Kecepatan alir dinyatakan sebagai banyaknya serbuk yang mengalir per satuan waktu. Kecepatan alir granul yang baik adalah tidak kurang dari 10 gram/detik untuk 100 gram granul.

### **2. Sudut diam**

Sudut diam merupakan sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horisontal bila sejumlah serbuk atau granul dituang dalam alat pengukur (Khalidah *et al.* 2014). Sudut diam digunakan untuk

menentukan sifat aliran, semakin datar kerucut, artinya sudut kemiringan semakin kecil, maka sifat aliran serbuk semakin baik (Voigt 1994). Serbuk yang mengalir bebas akan membentuk kerucut dengan sisi yang landai atau memiliki nilai sudut diam yang rendah, sedangkan serbuk yang kohesif akan membentuk sisi yang curam (Gibson 2004). Sudut diam dipengaruhi oleh waktu alir dari serbuk atau granul itu sendiri. Sudut diam yang baik adalah kurang dari  $50^\circ$ . Granul yang dapat mengalir bebas jika sudut diamnya kurang dari sama dengan  $35^\circ$  yang menunjukkan mempunyai sifat alir yang baik (Agoes 2012).

### **3. Kandungan lembab**

Tujuan dilakukan uji kandungan lembab yaitu untuk mengetahui kandungan lembab di dalam campuran serbuk, sebab lembab dalam campuran serbuk dapat berpengaruh terhadap aliran campuran serbuk ke dalam *hopper*. Kandungan lembab serbuk yang tinggi menyebabkan waktu alir serbuk menjadi lama, sehingga apabila dilakukan pengempaan hasilnya kurang baik. Kandungan lembab granul diuji dengan menggunakan alat *moisture analyzer* dengan memasukkan sampel pada wadah. Nilai kelembaban di tampilkan pada layar *moisture analyzer* menandakan sampel telah kering dan berat tidak lagi berubah (Khalidah *et al.* 2014).

## **C. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet**

### **1. Keseragaman bobot**

Uji keseragaman bobot dilakukan untuk mengetahui keragaman sediaan dan memastikan bahwa setiap tablet mengandung sejumlah obat atau bahan aktif dengan takaran yang tepat dan merata. Pengujian keseragaman bobot ini diharapkan dapat mewakili keseragaman bobot yang baik untuk semua tablet (Syamsia *et al.* 2017). Tablet yang bobotnya terlalu bervariasi akan memiliki kadar zat aktif yang bervariasi pula sehingga akan mempengaruhi keseragaman dosis obat dalam tablet. keseragaman bobot tablet menurut Farmakope Indonesia Edisi V yaitu dengan nilai CV kurang dari 5%.

### **2. kekerasan**

Kekerasan tablet mencerminkan kekuatan tablet secara keseluruhan (Hadisoewignyo dan Fudholi 2013). Tablet yang terlalu keras memiliki waktu hancur yang lama. Parameter kekerasan tablet ini bertujuan untuk menjamin kualitas dan stabilitas sediaan tablet itu sendiri. Tablet harus memiliki kekerasan yang diinginkan untuk dapat bertahan dari gangguan mekanis baik itu selama proses produksi, proses pengemasan dan bahkan sampai pada proses distribusi agar kualitas tablet tetap terjaga. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa (Syamsia *et al.* 2017).

### **3. Kerapuhan**

Kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik terutama goncangan dan pengikisan. Kerapuhan tablet yang baik yaitu lebih kecil dari 0,8 % (Hadisoewignyo dan Fudholi 2013). Uji kerapuhan berhubungan dengan kehilangan bobot akibat abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Semakin besar masa tablet yang hilang maka semakin tinggi kerapuhannya. Kerapuhan yang tinggi akan mempengaruhi konsentrasi atau kadar zat aktif yang masih terdapat pada tablet. Pada Farmakope Indonesia edisi IV, terdapat syarat kerapuhan tablet yang dapat diterima yaitu apabila kerapuhan tablet kurang dari 1%. Faktor yang dapat mempengaruhi kerapuhan tablet salah satunya adalah penggunaan punch yang kurang baik, tepi permukaan aus atau pencampuran lubrikan yang kurang merata (Syamsia *et al.* 2017).

### **4. Waktu disintegrasi**

Waktu yang diperlukan agar tablet hancur atau massa intinya tidak teraba merupakan waktu hancur tablet tersebut (Chandrasekhar *et al.* 2013; Kumare *et al.* 2013). Waktu disintegrasi tablet yang cepat dapat menunjang terjadinya mula proses disolusi menjadi lebih cepat. Kondisi ini dapat menghasilkan onset aksi obat yang lebih cepat dan bioavailabilitas obat yang lebih tinggi dibandingkan tablet konvensional (Chandrasekhar *et al.* 2013).

### **5. Waktu pembasahan**

Waktu pembasahan sangat berkaitan dengan struktur dalam suatu tablet dan hidrofilisitas dari eksipien, sehingga dapat dilihat seberapa cepat FDT dapat menyerap air, dimana kecepatan penyerapan air ini akan mempengaruhi kemampuan dan kecepatan disintegrasi dari tablet. Waktu pembasahan dan rasio penyerapan air dilakukan dengan meletakkan tablet dari masing-masing formula ke dalam cawan petri yang sudah berisi pewarna larut air (eosin). Waktu yang dibutuhkan cairan untuk mencapai permukaan atas tablet adalah waktu pembasahan dan massa air yang mampu diserap tablet merupakan rasio penyerapan air (Chandrasekhar *et al.* 2013; Kumare *et al.* 2013).

#### **6. Disolusi secara *in-vitro***

Disolusi adalah proses melarutnya zat aktif (bahan obat) dalam sediaan obat ke dalam suatu medium. Setelah kontak dengan cairan badan, mula-mula tablet akan mengalami proses disintegrasi, yaitu hancurnya tablet menjadi suatu granul dan dilanjutkan dengan hancurnya agregat menjadi partikel penyusunnya. Uji disolusi juga merupakan salah satu pengujian yang penting dilakukan, bertujuan untuk mengetahui profil dan kinetika pelepasan obat dari bentuk sediaan yang selanjutnya dapat untuk mengetahui karakteristik suatu formula dan mengevaluasi formula terbaik (Christianti *et al.* 2016). Waktu yang diperlukan oleh tablet tersebut untuk hancur dicatat sebagai waktu disolusi secara *in vitro* (Chandrasekhar *et al.* 2013; Kumare *et al.* 2013).

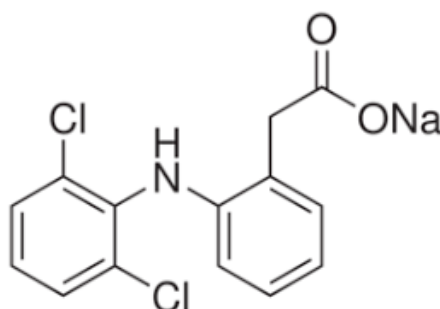
#### **7. Uji tanggap rasa**

Uji tanggap rasa dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui tanggapan masyarakat (responden) terhadap rasa dari tablet yang diformulasikan. Dengan membandingkan rasa dan aftertaste FDT natrium diklofenak terinklusi  $\beta$ -siklodekstrin dengan FDT natrium diklofenak tanpa inklusi  $\beta$ -siklodekstrin. Sebagai pengganti *siklodekstrin* adalah laktosa.

### **D. Monografi bahan**

#### **1. Natrium diklofenak**

Natrium diklofenak atau 2-[(2,6-dichlorophenil)amino] memiliki rumus molekul  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  dengan berat molekul 318,13 g/mol. Ciri fisiknya adalah berwarna putih, memiliki titik lebur  $284^{\circ}C$ , pKa 4. Natrium diklofenak agak sukar larut dalam air dan larut dalam pelarut organik lainnya seperti metanol dan etanol tapi tidak larut dalam eter (Remington 2005). Diklofenak atau [o-[(2,6-diklorofenil)amino]fenil] asam asetat termasuk salah satu dari golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID). Secara farmakologi, diklofenak memiliki aktifitas anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik. Aktifitas anti inflamasi terkait dengan efikasinya meringankan nyeri yang berhubungan dengan inflamasi dan *dysmenorrhea* primer. Diklofenak digunakan dalam pengobatan *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, dan *ankylosing spondylitis*, karena kelarutannya yang rendah dalam air dan permeabilitas tinggi diklasifikasikan sebagai BCS II Diklofenak tersedia di pasaran sebagai garam natriumnya (Castillo dan Bruzzone 2006)



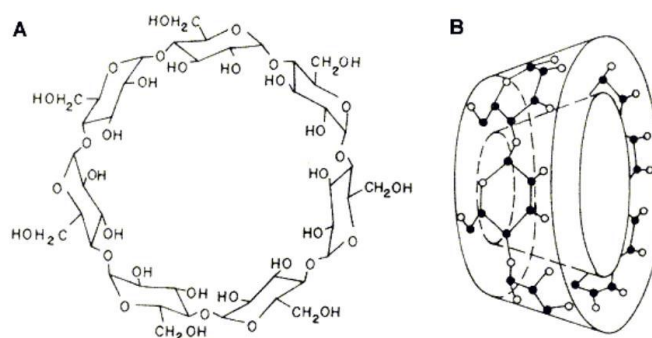
**Gambar 5. Struktur kimia natrium diklofenak (Zulfikar *et al.* 2015)**

Penggunaan secara oral, hanya sekitar 60% natrium diklofenak yang mencapai sirkulasi sistemik karena mengalami metabolisme lintas pertama (*first-pass metabolism*), seperti halnya golongan NSID pada umumnya diklofenak, lebih dari 99,5% berikatan dengan protein serum manusia, khususnya albumin (Riess *et al.* 2005). Efek samping yang paling sering terjadi dari pemberian diklofenak per oral adalah gastritis, peptik ulser, dan depresi fungsi renal (Demarel *et al.* 2009; Hinz *et al.* 2009). Waktu paruh biologis natrium diklofenak juga singkat, sekitar 120 menit (Chandy *et al.* 2010). Oleh karena waktu paruh biologisnya singkat, natrium diklofenak harus sering diberikan (Nokhodchi *et al.* 2011)

## 2. $\beta$ -siklodekstrin

*Siklodektrin* merupakan suatu senyawa yang mempunyai gugus lipofilik pada bagian dalam rongga dan gugus hidrofilik pada permukaannya. Struktur ini memungkinkan *siklodektrin* berinteraksi dengan berbagai molekul membentuk kompleks inklusi secara non kovalen (Challa *et al.* 2005). Di antara golongan *siklodektrin*,  $\beta$ -*siklodektrin* paling banyak digunakan pada pengembangan formula dan sistem penghantaran obat. Keunggulan dari  $\beta$ -*siklodektrin* tersebut memberikan alasan penggunaan senyawa ini untuk menginkorporasikan natrium diklofenak pada bagian rongga *siklodektrin*. Diharapkan dapat menutupi rasa pahit dari natrium diklofenak,  $\beta$ -*siklodektrin* juga diharapkan berperan meningkatkan kelarutan natrium diklofenak. Selanjutnya dilakukan pengembangan sediaan tablet dari natrium diklofenak- $\beta$ -*siklodektrin* untuk tujuan penggunaan di rongga mulut. Rasa dan waktu hancur merupakan persyaratan utama yang harus dipenuhi untuk sediaan tablet hancur cepat (*fast disintegrating tablet*), maka dalam proses pengembangannya dilakukan kajian pengisi yang paling optimal untuk menghasilkan tablet hancur cepat natrium diklofenak yang memenuhi persyaratan mutu (Rachmawati *et al.* 2011).

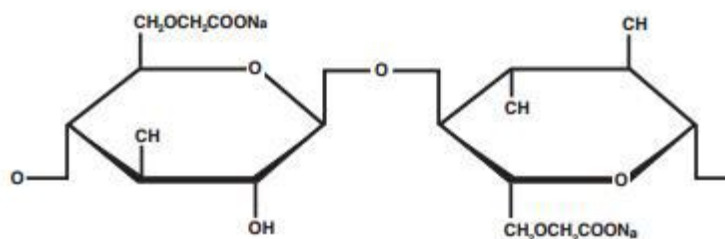
*Siklodektrin* merupakan molekul yang pertama ditemukan pada tahun 1891 oleh Viller. Keistimewaan *siklodektrin* terletak pada struktur cincinnya dan kemampuan untuk melingkupi molekul *guest* ke dalam rongga *siklodektrin*, hal tersebut dapat diaplikasikan dalam beberapa hal di antaranya untuk memodifikasi sifat fisika kimia molekul (misal: stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas), preparasi konjugat, dan *linking* beberapa polimer. *Siklodektrin* digunakan di berbagai industri makanan, kosmetik, farmasi, dan kimia (Duchene. 2011).



**Gambar 6. Struktur Kimia  $\beta$ -siklodektrin (Rowe *et al.* 2006)**

### 3. *Crosscarmellose sodium*

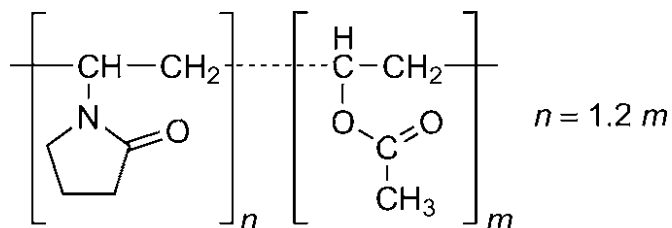
Ac-Di-Sol merupakan suatu *crosscarmellose sodium* yang memiliki struktur *fibrous* (berserat atau berserabut) di bawah pengamatan *scanning electron microscopy (SEM)*. *crosscarmellose sodium* mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*) yang akan menyebabkan suatu sediaan padat terdisintegrasi secara cepat (Department of Health 2014). *Crosscarmellose sodium* yang bekerja dengan mekanisme menyerap saliva ke dalam tablet sehingga tablet dapat mengembang dengan cepat dan terdisintegrasi. *Crosscarmellose sodium* tidak seperti *superdisintegrant* yang lain, *crosscarmellose sodium* memiliki struktur berserat yang menyebabkan sifat penyerapan air yang baik, serta ikatan silang yang menyebabkan *crosscarmellose sodium* memiliki kemampuan mengembang dengan baik (Singh *et al.* 2014).



Gambar 7. Struktur Kimia *Crosscarmellose sodium* (Rowe *et al.* 2006)

### 4. *Crospovidone Cl*

Kollidon Cl merupakan suatu *crospovidon* yang mempunyai polimer berikatan silang yang higroskopis. Higroskopisitas *crospovidone* dapat digunakan untuk mengadsorpsi air dalam preparasi obat sensitif lembab sehingga dapat meningkatkan stabilitas obat (Kibbe 2009). Kollidon Cl juga mempunyai ukuran partikel kecil, bentuknya berpori, dan memiliki kemampuan penyerapan air yang tinggi (Kumar dan Nirmala 2012). Bahan ini mempunyai beberapa sinonim seperti *Crospovidonum*; *Crospopharm*; *crosslinked povidone* dan *Kollidon Cl*. *Crospovidone*



**Gambar 8. Stuktur kimia *crospovidone* (Rowe *et al.* 2009)**

*Crospovidone* bertindak dengan kombinasi mekanisme untuk memberikan disintegrasi yang cepat, meskipun polimer *Crospovidone* membengkak 95% sampai 120% saat kontak dengan air, membengkak bukan satu-satunya mekanisme untuk disintegrasi tablet. Morfologi partikel berpori mereka dengan cepat menyerap air (wicking) melalui tindakan kapiler. Bentuk struktur yang sangat berpori dan tidak membentuk gel saat kontak dengan air akan mempercepat waktu disintegrasi dari tablet. *Crospovidone* bahan yang sangat kompresibel sebagai hasil morfologi partikel uniknya. *Crospovidone* biasa digunakan sebagai bahan penghancur dengan konsentrasi 25% b/b untuk metode granulasi basah, kering dan kempa langsung (Rawat *et al.* 2014).

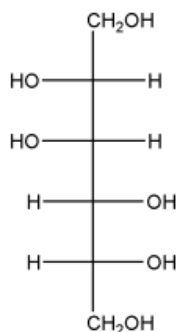
## 5. Manitol

Manitol menurut Rowe (2009) memiliki nama kimia D -manitol, merupakan alkohol *hexahydric* yang terikat pada mannose dan merupakan isomer dari sorbitol dengan rumus struktur  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$  dan bobot molekul sebesar 182,17 g/mol. Manitol memiliki beberapa sinonim yaitu *cordyceptic acid*, *manna sugar*, *D-mannite*, *mannite*, *manitolum*, *mannogem*, dan *pearlitol*.

Manitol banyak digunakan dalam formulasi farmasi dan produk makanan. Manitol dalam sediaan farmasi itu terutama digunakan sebagai pengencer (10-90 % b/b) dalam formulasi tablet. itu manitol banyak digunakan di industri farmasi, terutama sebagai pengisi tablet. Manitol tidak higroskopis sehingga dapat digunakan untuk eksipien tablet dengan bahan aktif atau bahan penghancur yang sensitif kelembaban, oleh karena itu granul yang mengandung manitol memiliki keuntungan karena dapat dikeringkan dengan mudah. Manitol umumnya



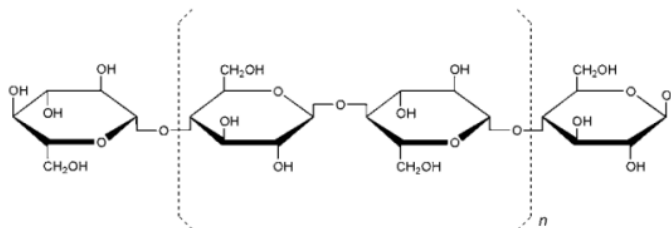
digunakan sebagai eksipien dalam pembuatan formulasi tablet kunyah karena manis dan rasanya yang menyenangkan di mulut (Rowe *et al.* 2006).



Gambar 9. Struktur Kimia Manitol (Rowe *et al.* 2006)

## 6. Avicel PH 102

Avicel PH 102 merupakan nama dagang dari selulosa mikrokrystal. *Microcrystal cellulose* (Avicel PH 102) dapat digunakan sebagai pengikat dan keefektifannya akan menurun jika lembab atau ditambahkan air ke dalam proses. *Microcrystal cellulose* (Avicel PH 102) efektif sebagai pengikat dalam kempa langsung, granulasi kering (slugging, roller compaction) atau jika ditambahkan pada granul dalam campuran mengalir bebas (fase luar) segera sebelum pengempaan. Avicel dapat ditemukan di pasaran dengan nama dagang yang berbeda-beda berdasarkan ukuran partikel dan kandungan air dan setiap seri dan jenisnya memiliki karakteristik yang berbeda satu sama lain dan dipergunakan untuk tujuan yang spesifik pula. Contoh Avicel di pasaran antara lain Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 200, Avicel PH 301, Avicel PH 302, dan masih banyak jenis yang lainnya (Rowe *et al.* 2006).

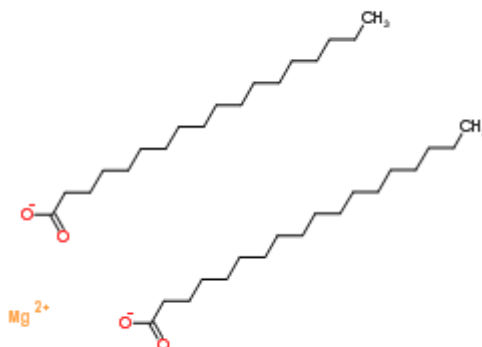


Gambar 10. Struktur Kimia *Microcrystalline Cellulose* (Rowe *et al.* 2006)

## 7. Magnesium stearate

Magnesium stearat merupakan salah satu bahan pelicin yang banyak digunakan dalam pembuatan tablet. Penambahan magnesium stearat bertujuan untuk meningkatkan sifat alir campuran serbuk dan mengurangi gesekan antar partikel sehingga campuran serbuk lebih mudah mengalir ke dalam ruang cetak. Magnesium stearat banyak digunakan dalam kosmetik, makanan, dan formulasi farmasi, terutama digunakan sebagai pelumas pembuatan kapsul dan tablet dengan konsentrasi antara 0,25% dan 5,0% b / b. Magnesium stearat mempunyai ciri antara lain, berbentuk serbuk halus, putih, licin, mudah melekat pada kulit, bau lemah khas, praktis tidak larut dalam air, dalam *etanol* (95%) P dan dalam *eter* P (Rowe *et al.* 2006). Magnesium stearat digunakan secara luas sebagai bahan tambahan.

Magnesium stearat bersifat hidrofobik yang akan mempengaruhi disolusi obat dari bentuk sediaan padat. Konsentrasi dan lamanya waktu pencampuran dapat mempengaruhi disolusi suatu obat (Allen dan Luner, 2006).



Gambar 11. Struktur Kimia Magnesium stearate

## E. Landasan Teori

Natrium diklofenak merupakan obat golongan *non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)* yang banyak digunakan dalam masyarakat sebagai

salah satu terapi *rheumatoid arthritis* (Sweetman 2009). Pengobatan *rheumatoid arthritis* dengan FDT natrium diklofenak akan lebih menguntungkan pada pasien geriatrik karena akan memudahkan pemberian dan memberikan onset yang cepat. Natrium diklofenak termasuk BCS kelas II yang memiliki karakteristik kelarutan dalam air rendah, permeabilitas tinggi sehingga mempengaruhi proses absorpsi dan laju disolusinya.

*Fast disintegrating tablets* (FDT) merupakan suatu tablet yang terdiri atas mikropartikel yang sedikitnya mengandung satu macam zat aktif dan satu macam bahan penghancur atau bahan yang bersifat *swellable* (mengembang jika bersentuhan dengan air). Tablet dapat terdispersi dengan cepat di dalam air dan menghasilkan suatu dispersi yang stabil. Metode yang digunakan dalam pembuatan FDT adalah metode kempa langsung. Salah satu cara untuk menghasilkan FDT yang memenuhi kriteria adalah dengan digunakannya kombinasi *superdisintegrant*.

Salah satu contohnya adalah *Croscarmellose sodium* yang merupakan merek dagang dari senyawa *carboxymethyl cellulose*. Zat ini akan mampu menarik air dan mengembang ketika bersentuhan dengan air, dengan demikian tentunya dengan penggunaan *Croscarmellose sodium* ini diharapkan akan memberikan percepatan waktu disintegrasi pada FDT ini. Kadar *croscarmellose sodium* pada pembuatan FDT dengan metode kempa langsung adalah 2-5% (Rowe *et al.* 2009). Contoh lain untuk *superdisintegrant* adalah *crospovidone*. *Crospovidone* biasa digunakan dalam pembuatan tablet sebagai bahan penghancur dengan kadar 2-5% b/b untuk metode granulasi basah, kering dan kempa langsung (Rowe *et al.* 2009). Bentuk struktur yang sangat berpori dari *crospovidone* akan mempercepat waktu disintegrasi, karena air akan dengan cepat masuk ke dalam tablet dan menaikkan kecepatan pembasahan tablet. *Crospovidone* juga sangat dianjurkan pemakaiannya pada obat-obat analgesik, seperti natrium diklofenak, asam mefenamat dan parasetamol. Bahan ini juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat-obat yang kelarutannya buruk, dengan teknik *co-evaporation*.

Mekanisme dari *croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* saling melengkapi, karena *crospovidone Cl* membuat tablet berpori ketika kontak dengan air sehingga tablet cepat terbasahi, sedangkan *croscarmellose sodium* menyebabkan tablet cepat mengembang dan terdisintegrasi. Hasil dari penelitian sebelumnya tentang penggunaan *croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* sebagai *superdisintegrant* menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* 4% dan *crospovidone Cl* 4% menghasilkan waktu hancur, rasio penyerapan air dan waktu pembasahan yang lebih cepat dibandingkan penggunaan *superdisintegrant* secara tunggal dengan konsentrasi yang sama.

Kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* sebagai *superdisintegrant* diharapkan dapat diperoleh FDT natrium diklofenak yang waktu hancurnya baik dan dapat memperbaiki sifat fisik tablet, selain sifat fisik, sifat dari rasa juga harus diperhatikan dengan cara membentuk kompleks natrium diklofenak dengan  $\beta$ -siklodekstrin. Rongga dalam *siklodekstrin* yang bersifat hidrofobik dapat menutupi banyak bagian dari molekul seperti gugus asam, ion-ion, halida, molekul alifatik, molekul alisiklik, dan aromatik hidrokarbon melalui pengaruh fisika maupun afinitas kimia.

## F. Hipotesis

1. Penggunaan kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* dapat memperbaiki sifat fisik FDT natrium diklofenak yaitu menurunkan waktu hancur, waktu pembasahan dan meningkatkan pelepasan obat.
2. Pada konsentrasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* 2-5% dan *crospovidone Cl* 2-5% akan memberikan sifat fisik yang memenuhi syarat kualitas *fast disintegrating tablet* natrium diklofenak dalam inklusi  $\beta$ -siklodekstrin.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Populasi dan Sampel**

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah *fast disintegrating tablet* natrium diklofenak yang di inklusi  $\beta$ -siklodekstrin dengan kombinasi *superdisintegrant crosscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl*.

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah tablet FDT natrium diklofenak yang dibuat dalam 5 formula dengan variasi konsentrasi bahan penghancur *crosscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* dengan perbandingan F1 (1 : 0) F2 (0,75 : 0,25) F3 (0,5 : 0,5) F4 (0,25 : 0,75) F5 (0 : 1).

#### **B. Variabel Utama**

##### **1. Identifikasi Variabel Utama**

Variabel utama yang pertama dalam penelitian ini adalah *superdisintegrant crosscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* dengan proporsi perbandingan yang berbeda-beda.

Variable utama yang kedua dalam penelitian ini adalah kemampuan mengalir massa granul, sifat fisik tablet (kekerasan, kerapuhan, waktu desintegrasi, waktu pembasahan) dan kecepatan pelepasan FDT natrium diklofenak.

Variable utama yang ketiga dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, lama pencampuran kecepatan putaran mixer), tekanan kompresi dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengadukan, volume medium, dan jenis medium).

## 2. Klasifikasi Variabel Utama

Variabel utama adalah variabel yang terdiri dari variabel bebas, variabel kendali dan variabel tergantung.

Variabel bebas yang dimaksud dari penelitian ini adalah variasi kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl*.

Variabel kendali yang dimaksud dalam penelitian ini adalah metode pembuatan tablet (alat, lama pencampuran, kecepatan putaran mixer), tekanan kompresi dan metode uji disolusi (suhu, intensitas pengadukan, volume medium, dan jenis medium).

Variabel tergantung yang dimaksud dalam penelitian ini adalah sifat fisik tablet (kekerasan, kerapuhan, waktu desintegrasi, waktu pembasahan), waktu alir, sudut diam dan kecepatan pelepasan obat.

## 3. Definisi Operasional Variabel Utama

Natrium diklofenak adalah obat golongan *non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)* yang digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis*. Natrium diklofenak diinklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin untuk memperbaiki kelarutan dan menutupi rasa pahit.

*Fast disintegrating tablet* adalah singkatan umum untuk suatu sediaan tablet yang hancur (disintegrasi) secara cepat dalam rongga mulut sebelum ditelan (Fu *et al.* 2004). *Fast disintegrating tablet* dibuat dengan kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* yang dibuat dalam 5 formula.

*Croscarmellose sodium* adalah *superdisintegrant* yang memiliki mekanisme penghancuran *wicking* dan *swelling* yang akan menyebabkan suatu sediaan padat terdisintegrasi secara cepat.

*Crospovidone Cl* digunakan sebagai *superdisintegrant* pada konsentrasi 2-5% dengan metode kempa langsung. *Crospovidone* bekerja dengan mekanisme *wicking*, *swelling* dan *deformation*.

Sifat fisik sediaan meliputi kekerasan, kerapuhan, keseragaman bobot, waktu hancur dan waktu pembasahan.

### C. Alat dan Bahan

#### 1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain alat uji disolusi dengan pengaduk dayung (Erweka type DT 700), spektrofotometer UV-Vis Shimadzu (Carry 50), mesin pencetak tablet *single punch* (Korsch), timbangan analitik (Ohaus PA213), ayakan dengan mesh 18, *hardness tester* (Stokes Musato-Gouming YD-01), alat gelas dan alat pendukung lain.

#### 2. Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah natrium diklofenak,  $\beta$ -siklodekstrin, *croscarmellose sodium*, *crospovidone Cl*, avicel PH 102, manitol, Mg stearate, larutan dapar fosfat pH 6,8,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , NaOH, aquadestilata, methylene blue, dan etanol 96%.

### D. Jalannya Penelitian

#### 1. Formula FDT natrium diklofenak

Sediaan FDT natrium diklofenak dibuat dengan 5 formula sebagai berikut :

Tabel 1. Formula FDT natrium diklofenak dengan kombinasi *croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* sebagai *superdisintegrant*

Bahan	Formula (mg)				
	I	II	III	IV	V
KI Natrium diklofenak	158,8	158,8	158,8	158,8	158,8
<i>Croscarmellose sodium</i>	18	13,5	9	4,5	0
<i>Crospovidone Cl</i>	0	4,5	9	13,5	18
Granul manitol	56,2	56,2	56,2	56,2	56,2
Avicel PH 102	55	55	55	55	55
Mg stearate	6	6	6	6	6
Aspartam	6	6	6	6	6
Bobot total	300	300	300	300	300

Keterangan : perbandingan *croscarmellose sodium* : *crospovidone Cl*

F1 ( 1 : 0 ) F2 ( 0,75 : 0,25 ) F3 ( 0,5 : 0,5 ) F4 ( 0,25 : 0,75 ) F5 ( 0 : 1 )

## 2. Pembuatan kompleks inklusi natrium diklofenak – $\beta$ -siklodekstrin

Pembuatan inklusi natrium diklofenak –  $\beta$ -siklodekstrin dilakukan dengan perbandingan molar 1:1,5 menggunakan metode *kneading*. Kompleks inklusi dilakukan dengan menimbang sebanyak berat sesuai perbandingan mol yaitu sebanyak 158,8 mg lalu menambahkan campuran air:etanol (1:1), dan dilakukan pengadukan dalam mixer sampai homogen. Kemudian secara perlahan ditambahkan natrium diklofenak sebanyak 25 mg dan pengadukan dilanjutkan sampai tercampur sempurna. Massa *kneading* di keringkan dalam oven 50°C sampai berat konstan setelah kering di ayak dengan saringan *mesh* no 18 untuk menyeragamkan ukuran partikel.

Perhitungan perbandingan molar 1:1

$$\frac{\text{massa natrium diklofenak}}{\text{BM natrium diklofenak}} = \frac{\text{massa } \beta\text{-siklodekstrin}}{\text{BM } \beta\text{-siklodekstrin}}$$

$$\frac{25 \text{ mg}}{318,198} = \frac{\text{massa } \beta\text{-siklodekstrin}}{1134,985}$$

$$\text{Massa } \beta\text{-siklodekstrin} = 89,2 \text{ mg}$$

Perhitungan perbandingan molar 1:1,5

$$\frac{1}{89,2} = \frac{1,5}{\text{massa } \beta\text{-siklodekstrin}}$$

$$\frac{89,2 \times 1,5}{1} = \text{massa } \beta\text{-siklodekstrin}$$

$$\text{Massa } \beta\text{-siklodekstrin} = 133,8 \text{ mg}$$

Jadi 1 : 1,5 = 25 mg natrium diklofenak : 133,8  $\beta$ -siklodekstrin

## 3. Penetapan kadar natrium diklofenak – $\beta$ -siklodekstrin

### 3.1 Pembuatan kurva kalibrasi. Ditimbang seksama $\pm$ 25 mg natrium

diklofenak standar, kemudian dilarutkan dengan alkohol beberapa tetes dalam labu ukur 100 mL, kocok hingga larut seluruhnya, tambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 hingga garis batas. Pengenceran dilakukan hingga diperoleh konsentrasi 10; 15; 20; 25; dan 30  $\mu\text{g/mL}$ . Larutan konsentrasi yang digunakan ialah 10  $\mu\text{g/mL}$  untuk mencari serapan pada panjang gelombang 200 - 400 nm. Panjang gelombang maksimum dari kurva serapan. Serapan masing - masing larutan



diukur dengan spektrofotometer UV -Vis pada panjang gelombang maksimum yang diperoleh. Kurva kalibrasi dihitung dalam persamaan  $y = a + bx$ .

### 3.2 Persentase natrium diklofenak yang terinklusi $\beta$ -siklodekstrin.

Kadar natrium diklofenak dalam kompleks inklusi dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV - Vis. Ditimbang seksama sejumlah serbuk dari kompleks inklusi yang setara dengan 25 mg natrium diklofenak. Masukkan ke dalam labu ukur 100 mL lalu dilarutkan dengan 10 mL etanol, tambahkan larutan dapar fosfat pH 6,8 hingga garis batas. Kemudian larutan disaring dengan kertas saring, dipipet 5 mL ke dalam labu ukur 100 mL dan ditambah larutan dapar fosfat hingga garis batas sehingga diperoleh konsentrasi 10  $\mu\text{g/mL}$ . Serapan diukur pada panjang gelombang maximum.

## 4. Karakterisasi kompleks inklusi

**4.1 Fourier transform infra red (FTIR).** Spektrum inframerah natrium diklofenak,  $\beta$ -siklodekstrin dan kompleks inklusi natrium diklofenak-  $\beta$ -siklodekstrin direkam menggunakan FTIR spektrofotometri dengan metode pelat KBr (2 mg sampel dalam 200 mg KBr) pengukuran dilakukan pada panjang gelombang 450-4000  $\text{nm}^{-1}$ .

**4.2 Analisis profil termal dengan differential scanning calorimetry (DSC).** Natrium diklofenak,  $\beta$ -siklodekstrin, dan hasil *kneading* natrium diklofenak-  $\beta$ -siklodekstrin sebanyak 5 mg diletakkan pada silinder alumunium dan dipanaskan didalam instrumen DSC di dalam ruangan nitrogen. Kecepatan pemanasan diatur 5°C/menit dalam rentang temperature 25-300°C. thermogram yang dihasilkan kemudian direkam.

## 5. Pengujian kelarutan natrium diklofenak dan kompleks inklusi

**5.1 Kelarutan natrium diklofenak.** Natrium diklofenak sebanyak 25 mg ditambah 10 mL aquadest dalam vial. Vial dimasukkan ke dalam beaker glas, kemudian diletakkan diatas *mechanical stirrer* sampai tidak larut lagi atau jenuh. Kemudian larutan disaring dengan kertas saring, setelah itu dibaca nilai absorbansinya pada Panjang gelombang 274 nm.

**5.2 Kelarutan kompleks inklusi.** Kompleks inklusi setara 25 mg ditambah 10 mL aquadest dalam vial. Vial dimasukkan ke dalam beaker glas,

kemudian diletakkan diatas *mechanical stirrer* sampai tidak larut lagi atau jenuh. Kemudian larutan disaring dengan kertas saring, setelah itu dibaca nilai absorbansinya pada Panjang gelombang 274 nm.

## 6. Penggranulan manitol

Manitol digerus menggunakan mortir dan stamper sampai halus kemudian ditambahkan etanol 96% sampai terbentuk masa granul, setelah itu diayak dengan menggunakan ayakan nomer 16 lalu dikering anginkan.

## 7. Evaluasi mutu fisik granul

**7.1 Pengujian waktu alir.** Massa tablet sebanyak 100 gram dimasukkan dalam corong, waktu yang dibutuhkan massa tablet melewati corong disebut dengan waktu alir. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung puratanya.

**7.2 Sudut diam.** Pengujian dilakukan dengan menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam alat penguji yang berupa corong yang ditutup pada lubang keluarnya. Granul akan mengalir bebas dari sebuah corong ke dasar membentuk kerucut. Pengukuran sudut diam dilakukan setelah serbuk mengalir bebas, kemudian diukur tinggi dan  $\frac{1}{2}$  lebar serbuk. Sudut diam  $\leq 50^\circ$  menunjukkan hasil yang baik.

**7.3 Kandungan lembab.** Sebanyak 2 gram granul dimasukkan ke dalam alat *moisture balance* sampai alat selesai beroperasi dan menunjukkan % angka yang konstan. Persentase angka yang muncul adalah nilai kandungan lembab granul. Pengujian dilakukan sebanyak 3 kali dan dihitung puratanya.

**7.4 Pengempaan tablet.** Tablet dikempa dengan mesin tablet *single punch* dengan bobot diatur 300 mg dengan tekanan kompresi yang sama.

## 8. Validasi metode

**8.1 Kecermatan (*accuracy*).** Kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Kecermatan ditentukan dengan dua cara yaitu metode simulasi (*spiked-placebo recovery*) atau metode penambahan baku (*standard addition method*) (Harmita 2004). Penentuan *recovery* dilakukan dengan metode *spiking*, semua bahan tambahan tablet FDT natrium diklofenak ditambah 3 kadar natrium diklofenak

yang berbeda yaitu 20 mg, 25 mg, dan 30 mg dengan berat total 300 mg. Masing-masing seri konsentrasi dibaca menggunakan spektro UV-Vis dimasukkan dalam labu takar 100 mL dan ditambahkan dengan dapar fosfat pH 6,8 sampai 100 mL, kemudian disaring dan diambil 5 mL ditambahkan dapar fosfat pH 6,8 sampai 100 mL. Larutan dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum dan *operating time*. Kadar natrium diklofenak (mg) ditentukan dengan persamaan kurva kalibrasi, serta dilakukan perhitungan terhadap perolehan kembali (*recovery*) (%).

**8.2 Keseksamaan (*precision*).** Keseksamaan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen (Harmita 2004). Keseksamaan dilakukan pada sediaan serbuk natrium diklofenak dengan konsentrasi 80%, 100%, dan 120% kadar natrium diklofenak yaitu 20 mg, 25 mg, dan 30 mg dengan berat total 300 mg. Kemudian dihitung simpangan baku (SD), dan simpangan baku relative (RSD). Standar deviasi merupakan akar jumlah kuadrat deviasi masing-masing hasil penetapan terhadap *mean* dibagi dengan derajat kebebasannya (*degress of freedom*) SD dapat dinyatakan :

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

$X$  = nilai dari masing-masing pengukuran

$\bar{X}$  = rata-rata (mean) dari pengukuran

$n$  = frekuensi penetapan

$n-1$  = derajat kebebasan

Nilai dari  $\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}$  disebut sebagai varian ( $v$ ), jadi  $SD = \sqrt{V} \dots\dots\dots(2)$

Semakin kecil nilai SD dari serangkaian pengukuran, maka metode yang digunakan semakin tepat (Gandjar & Rohman 2007).

Standar deviasi relatif (*relative standard deviation*, RSD) yang juga dikenal dengan coefisien variasi ( $cv$ ) umumnya dinyatakan dalam persen. Semakin kecil nilai RSD dari serangkaian pengukuran maka metode yang digunakan semakin tepat.

RSD dirumuskan :

$$RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100 \dots\dots\dots(3)$$

Keterangan :

RSD = Standar deviasi relatif (%)

SD = Standar deviasi

$\bar{X}$  = rata-rata

### 8.3 Penentuan batas deteksi (LOD) dan batas kuantifikasi

(LOQ). Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blangko. Sedangkan batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita 2004). batas deteksi dan batas kuantifikasi ditentukan dari hasil perhitungan kuva kalibrasi. batas deteksi dan batas kuantifikasi dapat ditentukan dengan persamaan (7) dan (8) (Gandjar & Rohman 2007).

$$LOD = 3,3 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(4)$$

$$LOQ = 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \dots\dots\dots(5)$$

Keterangan :

$S_{x/y}$  = simpangan baku residual dari serapan

B = *slope* persamaan regresi linier kurva kalibrasi

### 8.4 Linearitas dan Rentang.

Linearitas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Rentang metode adalah pernyataan batas terendah dan tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima (Harmita 2004). Konsentrasi seri larutan digunakan berbeda yaitu 50-150% kadar analit dalam sampel, sebagai parameter adanya hubungan linier digunakan koefisien korelasi r pada analisis regresi linier  $y = a + bx$ . Hubungan linier yang dicapai jika nilai  $b = 0$  dan  $r = +1$  atau  $-1$  bergantung

pada arah garis. Sedangkan nilai  $a$  merupakan kepekaan analisis terutama instrument yang digunakan.

## 9. Pembuatan FDT natrium diklofenak

Pembuatan FDT natrium diklofenak yang telah diinklusi  $\beta$ -siklodekstrin dilakukan dengan metode kempa langsung. Pertama, memasukkan avicel PH 102 dalam mortir kemudian tambahkan hasil inklusi natrium diklofenak –  $\beta$ -siklodekstrin sedikit demi sedikit sambil diaduk. Setelah campuran merata, tambahkan dengan *crosscarmellose sodium*, *crospovidone Cl* dan granul manitol. Campuran bahan diaduk hingga homogen selama 12 menit kemudian ditambah Mg stearate dengan cara diaduk selama 4 menit. Campuran bahan dikempa dengan mesin tablet *single punch* dengan bobot 300 mg.

## 10. Pengujian sifat mutu tablet

**10.1 Uji kekerasan.** Tablet diletakkan dengan posisi tegak lurus pada *hardness tester*. Skala kekerasan diatur pada posisi nol, kemudian pengungkit ditekan hingga tablet pecah atau hancur. Kekerasan tablet ditunjukkan dalam skala dengan satuan kg pada saat tablet hancur. Pengujian dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali. Kekerasan FDT yang baik adalah 3-5 kg/cm<sup>2</sup> (Panigrahi dan behera 2010).

**10.2 Uji kerapuhan tablet.** Sebanyak 20 tablet dibebaskan kemudian ditimbang. Tablet yang telah bebas dari debu dimasukkan dalam alat *friability tester* diputar dengan kecepatan 25 putaran per menit selama 4 menit. Tablet dibebaskan dan ditimbang. Kerapuhan dihitung dengan persentase perbandingan antara selisih bobot sebelum dan sesudah pengujian dengan bobot awal. Persen kerapuhan dihitung menggunakan persamaan (1). Menurut USP tahun 2007, syarat kerapuhan tablet dapat diterima adalah kurang dari 1% (Irawan *et al.* 2016).

$$\% \text{ kerapuhan} = \frac{\text{bobot awal} - \text{bobot akhir}}{\text{bobot awal}} \times 100\% \dots\dots\dots (6)$$

**10.3 Uji keseragaman bobot tablet.** Keseragaman bobot ditetapkan sebagai berikut: sebanyak 20 tablet ditimbang satu persatu dicatat beratnya dan hitung bobot rata-ratanya. Hasil penimbangan bobot FDT tidak boleh ada dua tablet yang menyimpang 7,5% dan tidak boleh ada satupun tablet yang menyimpang 15% terhadap bobot rata-rata (Irawan *et al.* 2016).

**10.4 Uji keseragaman kandungan.** Masing-masing 10 tablet ditimbang dan dihaluskan kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL lalu tambahkan dapar fosfat pH 6,8 hingga tanda batas. Larutan kemudian di saring dan serapan dibaca menggunakan spektrofotometer UV – Vis pada Panjang gelombang maksimum. Hasil serapan kemudian dihitung kadar tiap-tiap formula dengan menggunakan persamaan kurva baku natrium diklofenak dalam dapar fosfat.

**10.5 Uji waktu hancur *in vitro*.** Uji waktu hancur secara *in vitro* dilakukan dengan cara meletakkan tablet FDT di dalam cawan petri yang berisi 10 mL akuades. Tablet dinyatakan hancur jika tidak ada bagian yang tersisa diatas cawan. Waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur sempurna diharapkan tidak lebih dari 1 menit.

**10.6 Uji waktu hancur *in vivo*.** Uji dilakukan dengan 10 orang relawan sebagai responden. Responden berkumur dahulu sebelum pengujian tablet, kemudian tablet diletakkan diatas lidah tablet tidak boleh dikunyah dan ditelan dan dicatat waktu yang dibutuhkan untuk tablet tepat hancur.

**10.7 Uji waktu pembasahan.** Waktu pembasahan dilakukan dengan meletakkan kertas saring yang dilipat dua kali ke dalam cawan petri diameter 5 cm dan telah diisi aquades sebanyak 10 mL. Akuades tersebut sebelumnya telah diberi zat warna *methylene blue*. Sebuah tablet selanjutnya diletakkan diatas kertas. Waktu yang dibutuhkan agar seluruh tablet menjadi berwarna dicatat sebagai waktu pembasahan (Irawan *et al.* 2016).

**10.8 Uji tanggap rasa responden.** Uji tanggap rasa dilakukan pada 20 sukarelawan sehat dengan usia antara 12-50 tahun. Setiap sukarelawan diminta untuk mencicipi rasa dua macam tablet selama 5 detik dan *aftertaste* yang timbul. Rasa tablet dan *aftertaste* dinilai dengan skala 1-5 dengan penjabaran 1 untuk rasa sangat pahit, 2 untuk rasa pahit, 3 untuk rasa netral, 4 untuk rasa manis, dan 5 untuk rasa sangat manis (Irawan *et al.* 2016).

## 11. Pengujian disolusi tablet

**11.1 Pembuatan dapar fosfat pH 6,8.** Kalium dihidrogen fosfat ditimbang dengan sekasama kurang lebih 6,8 gram, kemudian dimasukkan ke

dalam labu ukur 250 mL. Aquadest ditambahkan hingga garis batas, selanjutnya dikocok hingga homogen. Diperoleh larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M. Natrium hidroksida ditimbang sebanyak 2 gram, kemudian dimasukkan ke dalam labu ukur 250 mL dan dilarutkan dalam aquadest hingga garis batas sambil dikocok hingga homogen. Larutan diperoleh natrium hidroksida 0,2 M. Larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M dimasukkan ke dalam beaker glass yang telah dikalibrasi 1 L dan dicek pH nya menggunakan alat pH meter, kemudian ditambahkan dengan larutan natrium hidroksida 0,2 M kurang lebih 20 mL, kemudian ditambahkan aquadest mendekati 1 L. Larutan ditambahkan tetes demi tetes natrium hidroksida sampai diperoleh pH 6,8 sehingga diperoleh larutan dapar fosfat pH 6,8.

**11.2 Pembuatan larutan baku.** Menimbang 25 mg natrium diklofenak masukkan dalam labu ukur 100 mL tambahkan beberapa tetes ethanol dan ditambahkan dapar fosfat pH 6,8 hingga tanda batas kemudian homogenkan, larutan baku yang di peroleh 250  $\mu\text{g/mL}$ .

**11.3 Penetapan panjang gelombang.** Larutan induk natrium diklofenak dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200 - 400 nm, sehingga didapat panjang gelombang maksimal dengan nilai serapan tertinggi pada pelarut dapar fosfat pH 6,8 dan aquadest (Irawan *et al.* 2016).

**11.4 Penetapan *operating time*.** Larutan induk natrium diklofenak dibaca pada panjang gelombang maksimum dimulai dari menit 0 sampai menit tertentu hingga nilai absorbansinya yang stabil.

**11.5 Penetapan kurva baku.** Larutan induk natrium diklofenak dibuat menjadi seri konsentrasi 10, 15, 20, 25, dan 30  $\mu\text{g/mL}$ . Pembuatan seri larutan baku dilakukan dengan cara mengambil 10 mL larutan induk, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 50 mL, ditambahkan dengan larutan dapar pH 6,8 sampai tanda batas sehingga dihasilkan konsentrasi 50  $\mu\text{g/mL}$ . Pembuatan kurva baku dengan cara diambil masing-masing 10, 15, 20, 25 dan 30 mL, kemudian dimasukkan ke dalam labu takar 50 mL dan ditambahkan larutan dapar pH 6,8 sampai tanda bata. Seri larutan tersebut diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum natrium diklofenak.



**11.6 Pembuatan larutan uji.** Dua puluh tablet ditimbang dan dihaluskan. Timbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 25 mg natrium diklofenak. Masukkan dalam labu terukur 100 mL. Encerkan dalam dapar fosfat pH 6,8 sampai tanda batas kemudian saring. Buang filtrat pertama, pipet 5 mL filtrat ke dalam labu terukur 100 mL, encerkan dengan dapar fosfat 6,8 sampai tanda batas.

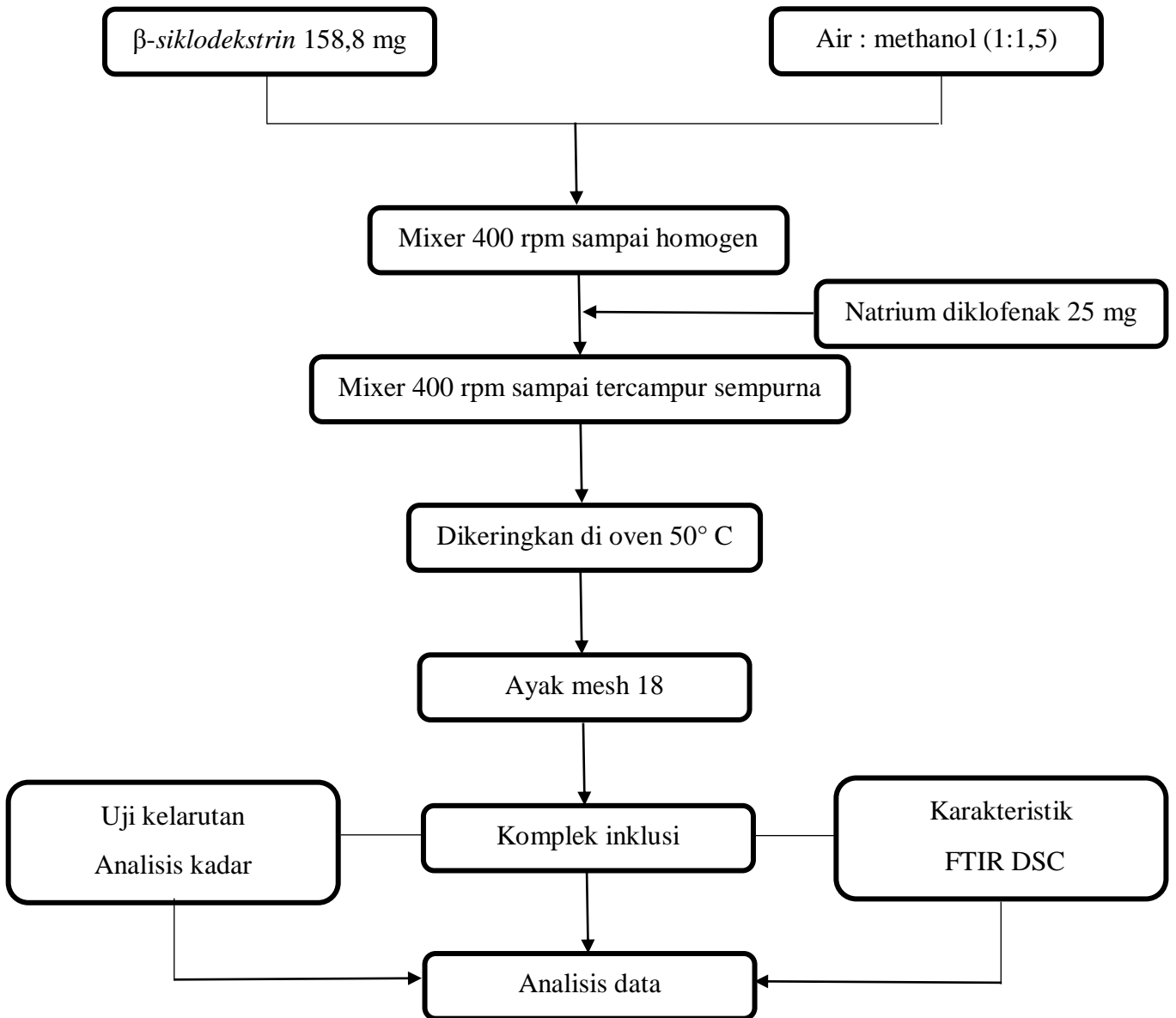
**11.7 Prosedur ukur.** Serapan larutan baku dan larutan uji pada panjang gelombang lebih kurang 274 nm menggunakan dapar fosfat pH 6,8 sebagai blangko.

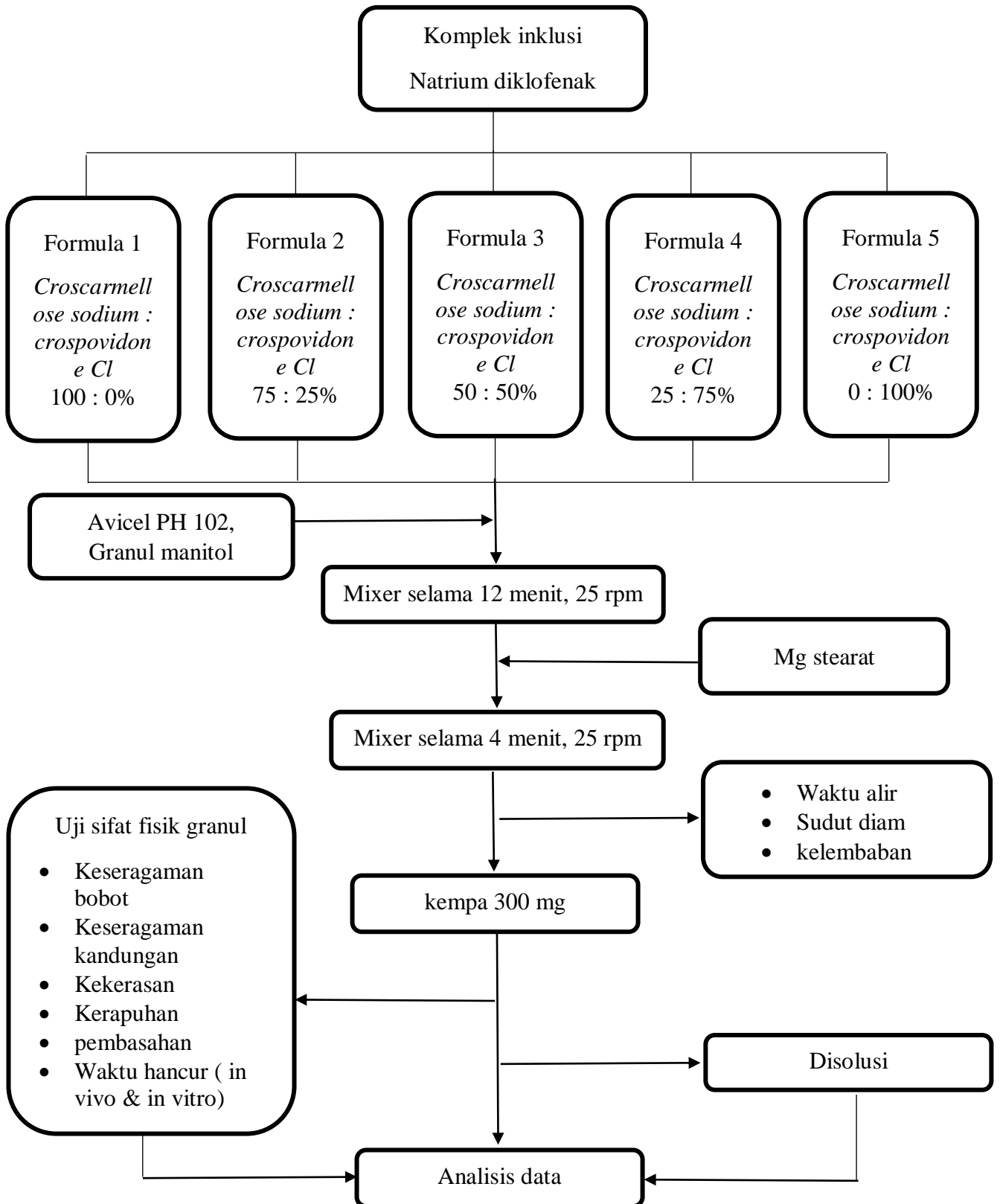
**11.8 Uji disolusi.** Uji disolusi dilakukan dengan metode apparatus 2 (*paddle type*) dengan meletakkan FDT pada 900 mL medium disolusi dapar fosfat pH 6.8 temperatur  $37 \pm 5$  °C dan kecepatan putar pedal 50 rpm. Sebanyak 10 mL sampel diambil tiap interval waktu 1, 3, 5, 7, dan 10 menit. Setiap pengambilan, medium disolusi diganti dengan 10 mL medium disolusi baru. Sampel yang diambil kemudian disaring dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimal dan diplotkan pada kurva baku untuk mendapatkan kadar natrium diklofenak terukur (Irawan *et al.* 2016).

## E. Metode analisis

Formula yang telah ditetapkan dilakukan pengujian terhadap sifat fisik tablet yaitu uji keseragaman bobot, uji kekerasan tablet, uji kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, dan disolusi secara *in vitro* dianalisis dengan 2 pendekatan yaitu :

1. Data yang diperoleh dari pengujian dibandingkan dengan persyaratan yang ada pada Farmakope Indonesia dan kepustakaan yang lainnya.
2. Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan uji Kolmogorov-smirnov untuk mengetahui distribusi data, jika terdistribusi normal data dianalisis dengan uji *one-way analysis of variance* (ANOVA) dengan taraf kepercayaan 95% dan jika berbeda bermakna dilanjutkan *kruskal wallis*.

**F. Skema penelitian****Gambar 12. skema pembuatan kompleks inklusi natrium diklofenak**



Gambar 13. Skema pembuatan FDT natrium diklofenak

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Kurva kalibrasi

##### 1. Penentuan panjang gelombang maksimum

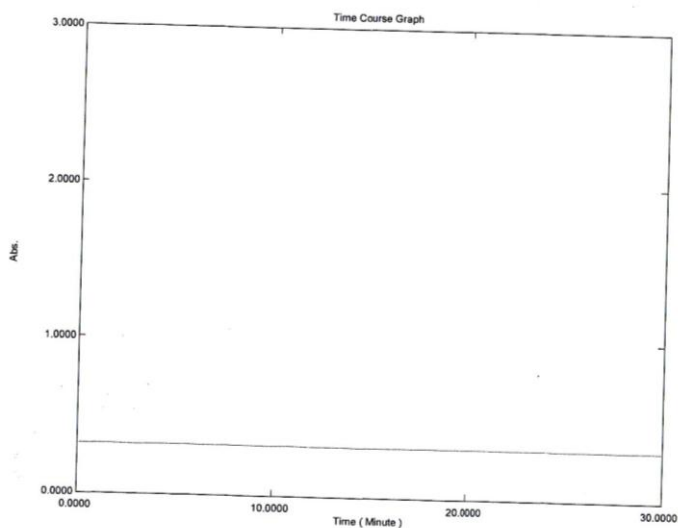
Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dilakukan untuk mendapatkan serapan (absorbansi) paling baik. Analisis dengan menggunakan panjang gelombang maksimum bertujuan untuk meningkatkan kepekaan dalam pengukuran serta meminimalkan kesalahan (Gandjar & Rohman 2007). Panjang gelombang serapan maksimum yang didapat akan digunakan untuk penetapan kadar kandungan zat aktif dan banyaknya zat yang terdisolusi.

Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan *scanning* larutan natrium diklofenak menggunakan pelarut aquadest dan dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 10 ug/mL pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum diperoleh dengan panjang gelombang yang mempunyai serapan terbesar. Hasil penentuan panjang gelombang maksimum menggunakan medium aquadest dan dapar fosfat pH 6,8 dengan spektrofotometer Uv-Vis menunjukkan panjang gelombang maksimum natrium diklofenak adalah 276 nm dengan serapan 0,442 dan 0,290.

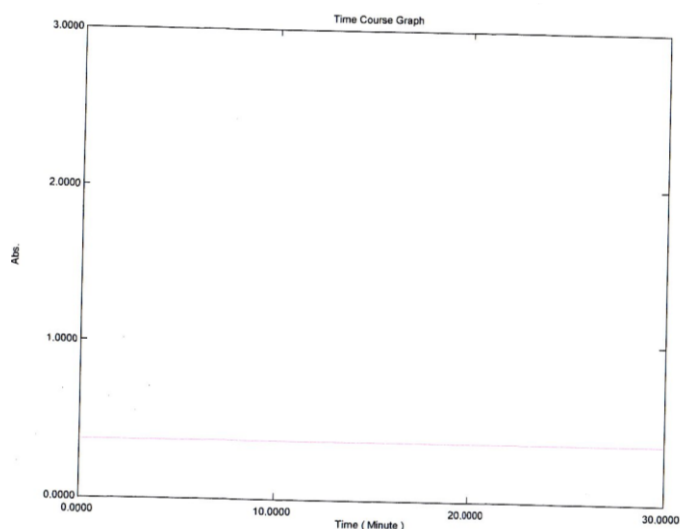
##### 2. Penentuan *operating time*

*Operating time* dalam penelitian ini dilakukan karena reaksi natrium diklofenak mempunyai rentang kestabilan tertentu sehingga *operating time* digunakan untuk mengetahui waktu pengukuran yang stabil. Larutan yang stabil ditunjukkan dengan absorbansi yang tidak berubah pada waktu tertentu, sehingga dapat disimpulkan bahwa larutan natrium diklofenak stabil dan pengukuran dapat dilakukan pada menit ke-0 hingga menit ke-30. Reaksi suatu senyawa yang akan dilakukan analisis, pada saat awal absorbansi senyawa yang berwarna meningkat sampai waktu tertentu hingga diperoleh absorbansi yang stabil. Waktu

pengukuran yang semakin lama, maka ada kemungkinan senyawa yang berwarna menjadi rusak atau terurai sehingga intensitas warnanya turun akibatnya absorbansinya juga turun (Gandjar & Rohman 2012). Larutan yang stabil ditunjukkan dengan serapan yang tidak berubah pada waktu tertentu. Hasil pemeriksaan pada Gambar 14 operating time selama 30 menit menunjukkan bahwa larutan natrium dikofenak tidak mengalami perubahan serapan.



**(A) medium aquadest**

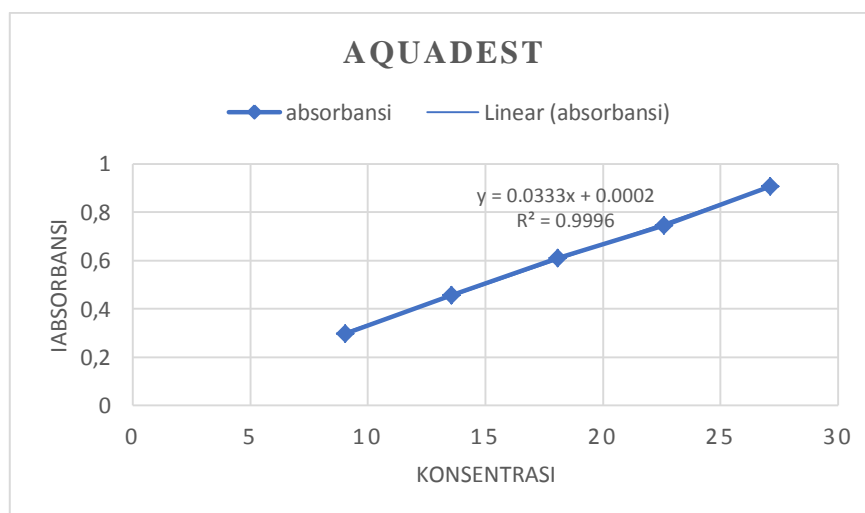


**(B) medium dapar fosfat pH 6,8**

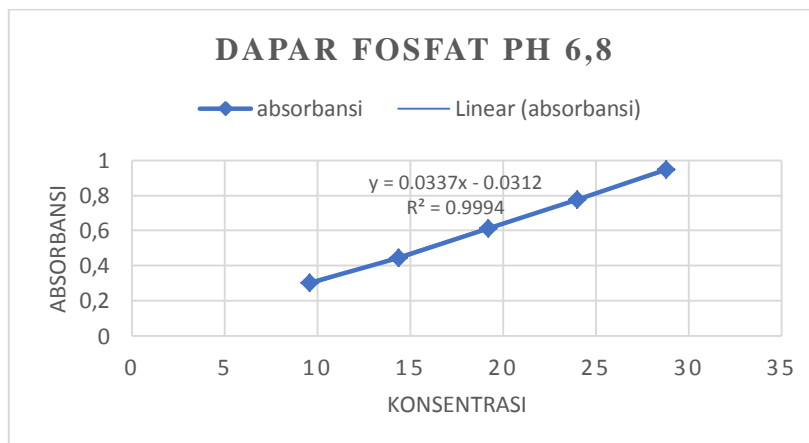
**Gambar 14. Operating time (A) medium aquadest (B) medium dapar fosfat pH 6,8**

### 3. Kurva kalibrasi

Kurva kalibrasi natrium diklofenak dibuat dalam 2 medium yaitu medium dapar fosfat PH 6,8 dan aquadestilata. Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dan aquadestilata dibuat dengan konsentrasi 10-30  $\mu\text{g/mL}$  dengan 6 variasi konsentrasi dengan pembacaan triplo. Hasil persamaan yang diperoleh didapatkan dari hubungan antara konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) dan absorbansi yang dihasilkan pada panjang gelombang maksimum. Persamaan regresi linier yang memenuhi parameter linieritas yaitu memiliki nilai koefisien determinasi lebih dari 0,997 dengan 6 seri konsentrasi yang berbeda (Gandjar & Rohman 2012). Suatu koefisien korelasi lebih besar dari 0,99 dianggap menunjukkan linearitas yang baik (Watson 2009). Grafik hubungan antara konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) dan absorbansi dari hasil regresi linier data dalam medium dapar fosfat pH 6,8 dan aquadestilata ditunjukkan pada Gambar 15.



(A) medium aquedest



(B) dapar fosfat ph 6,8

**Gambar 15. Kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam (A) medium aqudest dan (B) dapar fosfat ph 6,8**

Persamaan regresi linier kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 6,8 yaitu  $y = 0,0337x - 0,0312$ , dengan nilai koefisien korelasi  $R = 0,9994$ . Nilai koefisien korelasi ( $R$ ) lebih dari 0,99 dan nilai koefisien determinasi ( $R^2$ ) yang menunjukkan lebih dari 0,997 dengan 6 seri konsentrasi yang berbeda maka persamaan kurva kalibrasi pada penelitian ini sudah dianggap memenuhi syarat linearitas yang baik.

Persamaan regresi linier kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam medium aquadestilata yaitu  $y = 0,0002 + 0,0333x$ , dengan nilai koefisien korelasi  $R = 0,9996$ . Nilai koefisien korelasi ( $R$ ) lebih dari 0,99 Dan nilai koefisien determinasi ( $R^2$ ) yang menunjukkan lebih dari 0,997 Dengan 6 seri konsentrasi yang berbeda maka persamaan kurva kalibrasi pada penelitian ini sudah dianggap memenuhi syarat linearitas yang baik.

## B. Validasi metode analisis

Menurut *United State Pharmacopeia* (USP) validasi metode dilakukan untuk menjamin bahwa metode analisis akurat, spesifik, reproduibel dan tahan pada kisaran analit yang akan di analisis. Validasi metode analisis yang dilakukan meliputi linearitas, batas deteksi (LOD), batas kuantitasi (LOQ), presisi dan perolehan kembali.

**Tabel 2. Validasi metode analisis kurva kalibrasi natrium diklofenak**

Parameter	Hasil dapar fosfat pH 6,8	Hasil aquadest
R <sup>2</sup> (koefisien determinasi)	0,999	0,999
Batas deteksi (LOD)	0,9573 µg/mL	0,6608 µg/mL
Batas deteksi (LOQ)	2.9011 µg/mL	2.0024 µg/mL
Perolehan kembali	99,66±0,54%	99,84±0,34%
Simpangan baku relative	0,54%	0,34%

Validasi metode analisis yang dilakukan yaitu meliputi penentuan linearitas, penentuan batas deteksi, batas kuantifikasi, presisi, dan perolehan kembali. Hasil pemeriksaan parameter validasi metode analisis menunjukkan bahwa serapan dipengaruhi oleh konsentrasi natrium diklofenak. Penentuan batas (LOD) didefinisikan konsentrasi analit terendah dalam sampel yang masih dapat dideteksi, meskipun tidak selalu dapat dikuantifikasikan. LOD dihitung berdasarkan pada standar deviasi (SD respon dan kemiringan (slope, *s*) kurva baku pada level yang mendekati LOD sesuai dengan rumus, standart deviasi dapat ditentukan berdasarkan intersep *y* pada garis regresi (Gandjar & Rahman 2012).

Hasil perhitungan LOD dengan medium dapar fosfat pH 6,8 dan aquadest 0,9573 µg/mL dan 0,6608 µg/mL, LOQ 2,9011 dan 2,0024 µg/mL. LOQ didefinisikan sebagai konsentrasi analit terendah sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi. LOQ juga dapat ditentukan berdasarkan intersep *y* pada garis regresi (Gandjar & Rahman 2012). Penentuan perolehan kembali menggunakan metode *spiked placebo recovery* dengan cara dalam metode simulasi, sejumlah analit bahan (senyawa pembanding kimia CRM atau SRM) ditambahkan ke dalam campuran bahan pembawa sediaan farmasi (placebo) lalu campuran tersebut dianalisis dan hasilnya dibandingkan dengan kadar analit yang ditambahkan (kadar yang sebenarnya) (Harmita 2004). Bahan tambahan dalam tablet FDT natrium diklofenak pada konsentrasi 80% (20 mg), 100% (25), dan 120% (30) dengan 3 kali replikasi dan pembacaan secara triplo. Rata-rata perolehan kembali (recovery analit harus antara 99-101% pada *t* level (Gandjar & Rohman 2012). Hasil menunjukkan perolehan kembali dapar fosfat 6,8 dan aquadest yaitu 99,66±0,54% dan 99,84±0,34% hasil simpang baku relatif (RSD)



dapar fosfat pH 6,8 0,54 dan aquadest 0,34% menunjukkan kurva kalibrasi yang digunakan memiliki presisi yaitu kurang dari 2%, dari validasi metode analisis yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa metode yang digunakan dalam penelitian ini sesuai.

### C. Uji Kelarutan Dan Kadar Natrium Diklofenak Dalam Kompleks

Uji kelarutan dilakukan untuk mengetahui perbedaan kelarutan natrium diklofenak murni dengan natrium diklofenak yang telah terkompleks bersama dengan  $\beta$ -siklodekstrin dengan menggunakan metode *kneading* pada perbandingan 1:1,5 molar. Medium yang digunakan untuk menguji kelarutan adalah aquadest pada suhu 37°C. Pengukuran hasil kelarutan menggunakan spektro UV-Vis. Hasil uji kelarutan dan penetapan kadar dapat dilihat pada Tabel 3

**Tabel 3 . Hasil uji kelarutan dan penetapan kadar natrium diklofenak dalam kompleks**

Parameter	Hasil
Kelarutan natrium diklofenak murni ( $\mu\text{g/mL}$ )	2167,3 $\mu\text{g/mL}$
Kelarutan kompleks inklusi ( $\mu\text{g/mL}$ )	2493,3 $\mu\text{g/mL}$
Peningkatan kelarutan	15,04%

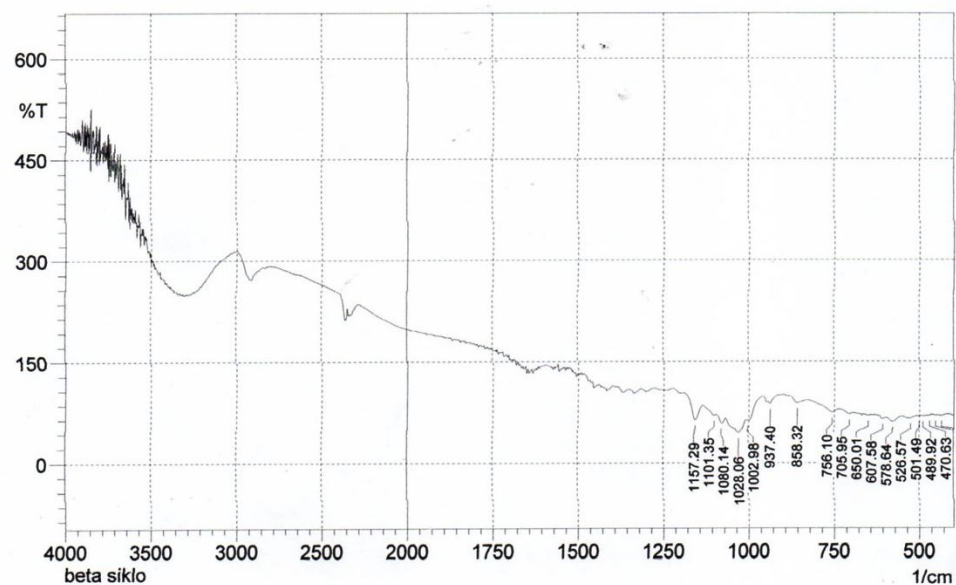
Kelarutan natrium diklofenak yang terkompleks meningkat 15,04% dibandingkan natrium diklofenak murni. Peningkatan kelarutan natrium diklofenak dapat terjadi karena adanya interaksi berupa penyisipan atau masuknya molekul non polar pada natrium diklofenak (*guest*) ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin (*host*), menyebabkan molekul non polar pada natrium diklofenak yang bersifat hidrofobik akan terbungkus ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin yang mempunyai struktur bagian luar yang bersifat hidrofilik sehingga mudah larut dalam aquadest.

### D. Karakteristik Kompleks Inklusi

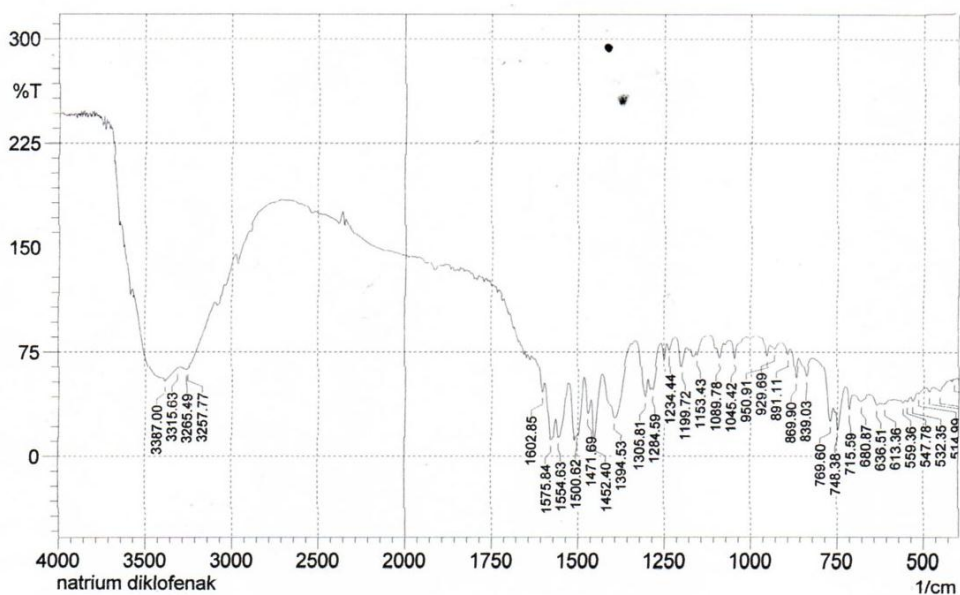
#### 1. *Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy*

Spektroskopi infra merah merupakan jenis spektrokopi yang bersifat spesifik terhadap suatu molekul yang akan memberikan informasi tentang gugus-gugus fungsional yang ada dalam molekul, selektif terhadap isomer karena adanya

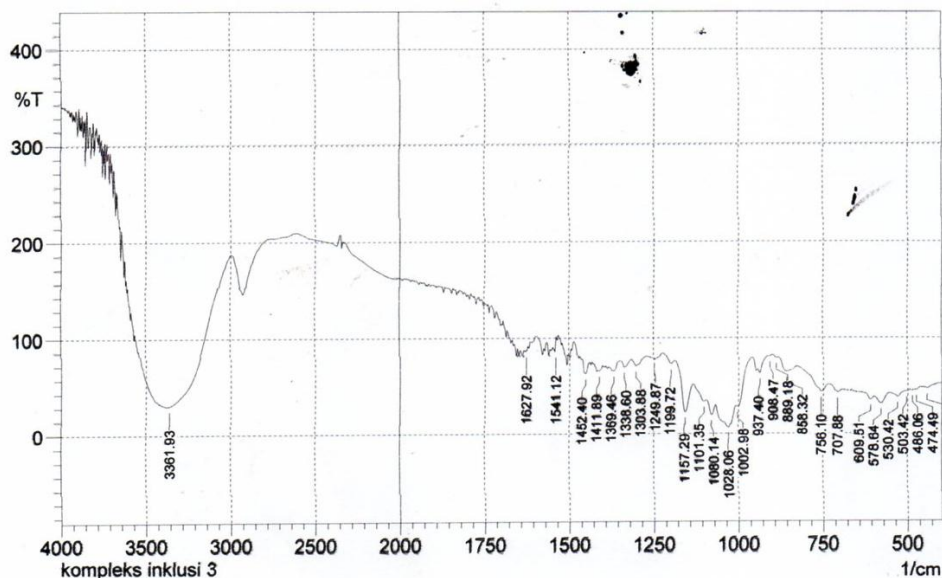
daerah sidik jari, bersifat kuantitatif, non-destruktif serta bersifat universal (Gandjar dan Rohman 2012).



(A)  $\beta$ -siklodekstrin



(B) Natrium diklofenak



(C) Kompleks inklusi

Gambar 16. Spectra FT-IR dari  $\beta$ -siklodekstrin (A), natrium diklofenak (B), dan hasil kompleksasi metode *kneading* (C).

Tabel 4. Karakteristik puncak natrium diklofenak,  $\beta$ -siklodekstrin, dan hasil kompleksasi metode *kneading* pada FTIR

Penandaan pita	Bilangan gelombang ( $\text{cm}^{-1}$ )	Gugus fungsional
Natrium diklofenak	3071	Benzene
	3315,63	Amina N-H
	636,51	C-Cl
	1471,69	$\text{CH}_2$
	1602,85	C=O
Beta silodekstrin	3200 – 3500	O-H
	1157,29	C-O-C
Komplek metode <i>kneading</i>	3361,93	O-H
	1157,29	C-O-C

Hasil karakterisasi dengan spektrofotometer infra merah yang ditunjukkan dalam Tabel 4, natrium diklofenak memberikan puncak pada bilangan gelombang 3071 dan  $3315,63 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan benzene dan amina pada natrium diklofenak, selain itu juga terdapat puncak pada bilangan gelombang 636,51; 1471,69;  $1602,85 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan ikatan C=Cl *stretch*,  $\text{CH}_2$  dan C=O.  $\beta$ -siklodekstrin memberikan puncak pada bilangan gelombang 3200 – 3500 dan  $1157,29 \text{ cm}^{-1}$  yang menunjukkan ikatan O-H dan C-O-C. Kompleks inklusi

natrium diklofenak –  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan puncak pada bilangan gelombang 3361,93 dan 1157,29 $\text{cm}^{-1}$  yang menunjukkan ikatan ikatan O-H dan C-O-C .

Hasil spektrum IR kompleks inklusi natrium diklofenak –  $\beta$ -siklodekstrin tidak memperlihatkan puncak pada bilangan gelombang 3071 dan 3315,63  $\text{cm}^{-1}$  . Hilangnya puncak pada bilangan gelombang 3071 dan 3315,63  $\text{cm}^{-1}$  terjadi karena bagian cincin aromatis natrium diklofenak dan ikatan N-H tertutup oleh  $\beta$ -siklodekstrin dan menandakan terjadinya kompleks inklusi antara natrium diklofenak dengan  $\beta$ -siklodekstrin.

## 2. Analisis profil thermal dan *Differential Scanning Colorimetry* (DSC)

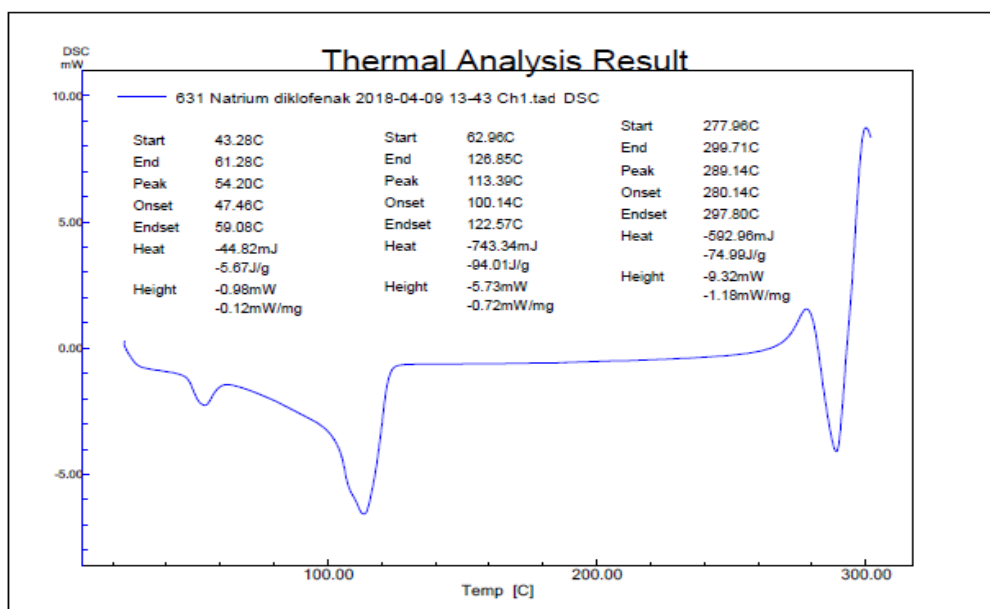
Karakteristik kompleks inklusi natrium diklofenak dalam  $\beta$ -siklodekstrin dengan menggunakan DSC dilakukan untuk mengetahui apakah senyawa natrium diklofenak (*guest*) mengalami perubahan (kompleksasi) sebelum terjadi degradasi termal  $\beta$ -siklodekstrin.

**Tabel 5. Karakteristik puncak natrium diklofenak,  $\beta$ -siklodekstrin, dan hasil kompleksasi metode *kneading* pada DSC**

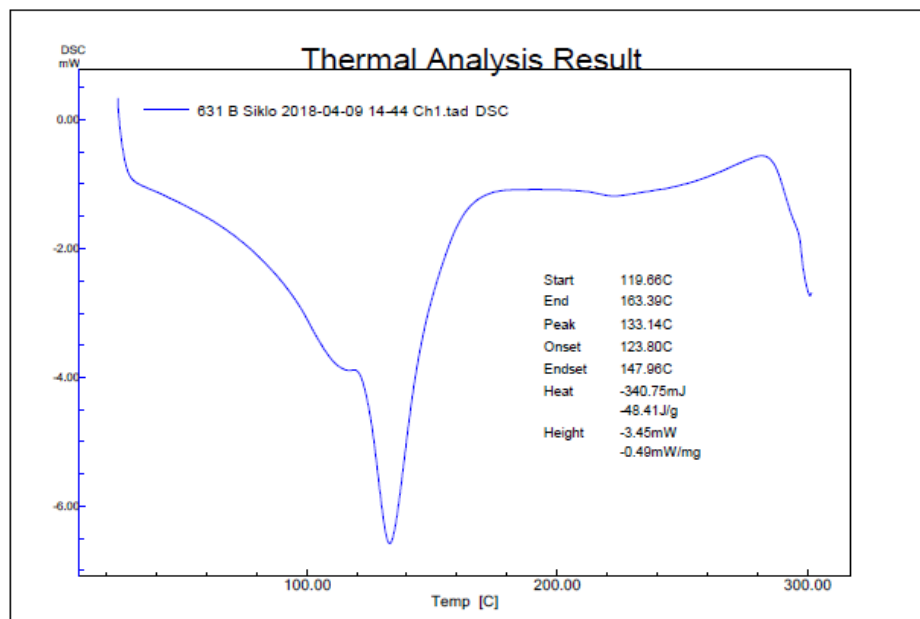
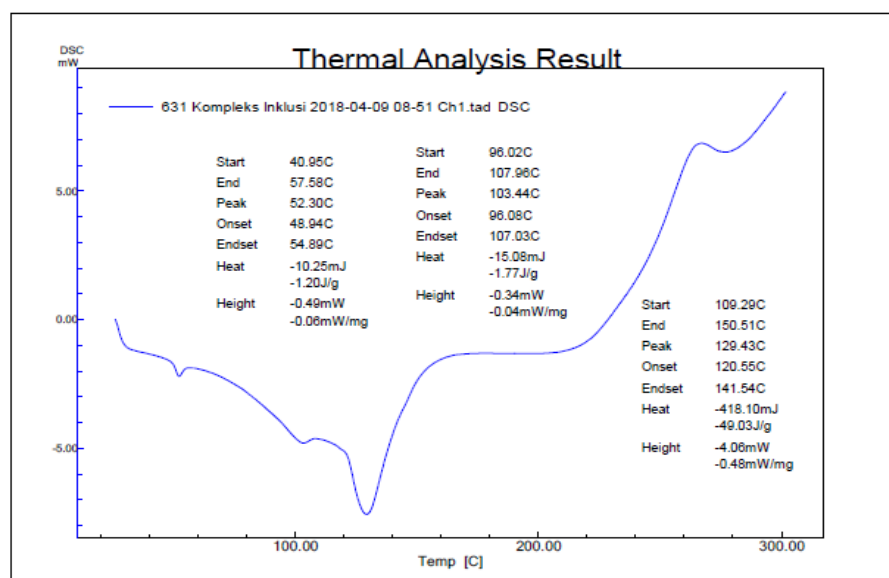
<b>Puncak natrium diklofenak</b>	<b>Puncak <math>\beta</math>-siklodeksrin</b>	<b>Puncak kompleks</b>
54 °C	133,14 °C	52,30 °C
113,39 °C		103,44 °C
289,14 °C		129,43 °C

Analisis termal dilakukan dengan DSC (*Differential Scanning Colorimetry*) pada rentang 30°C hingga 300°C dengan laju pemanasan 10°C/menit menunjukkan terjadinya pergeseran dan hilangnya peak endotermik serta penurunan enthalpi. Termogram natrium diklofenak menunjukkan puncak endotermis yang tajam pada 289,14°C yang sesuai dengan titik lebur natrium diklofenak yang merupakan suatu kristal anhidrat. Puncak endotermis narium diklofenak terjadi karena natrium diklofenak membutuhkan energi untuk memecah kristal menjadi cairan sangat *viscous*. Termogram  $\beta$ -siklodekstrin murni menunjukkan puncak endotermis yang luas pada sekitar 100°C yaitu 133,14°C. Termogram hasil kompleksasi dengan metode *kneading* menunjukkan puncak

endotermis dari  $\beta$ -siklodekstrin yang melebar di  $52,30^{\circ}\text{C}$  dikarenakan mengalami hidratisasi. Perubahan luas puncak endotermik menunjukkan terjadinya perubahan entalpi pada  $\beta$ -siklodekstrin. Puncak yang lain muncul di  $103,44^{\circ}\text{C}$  menunjukkan kenaikan puncak eksotermis dari  $\beta$ -siklodekstrin yang awalnya pada puncak  $\beta$ -siklodekstrin hanya menunjukkan  $129,43^{\circ}\text{C}$ , kenaikan puncak diakibatkan transformasi reversible  $\beta$ -siklodekstrin dari padatan yang rigid menjadi cairan *supercooled* dan sangat *viscous*. Termogram natrium diklofenak pada komplek tidak muncul karena terbentuk nya kompleks, enkapsulasi natrium diklofenak ke dalam rongga  $\beta$ -siklodekstrin menunjukkan adanya interaksi antara natrium diklofenak dengan  $\beta$ -siklodekstrin yang berarti terjadinya pembentukan kompleks inklusi antara natrium diklofenak dengan  $\beta$ -siklodekstrin hal ini ditunjukkan dengan pelebaran puncak endotermik, bergeser kearah suhu yang lebih rendah. Gambar termogram DSC disajikan pada Gambar 17.



(A) Spektra DSC natrium diklofenak

(B) Spektra DSC  $\beta$ -siklodekstrin

(C) Spektra DSC kompleks inklusi natrium diklofenak

Gambar 17. Kurva DSC (A)natrium diklofenak; (B)  $\beta$ -siklodekstrin; (C) kompleksasi metode *kneading*

### E. Pemeriksaan Sifat Fisik Massa granul

Pengujian sifat fisik granul atau serbuk merupakan kontrol kualitas yang dilakukan untuk mengetahui kualitas granul yang akan diproses menjadi tablet,

sehingga diharapkan dapat memperoleh tablet dengan mutu yang baik. Uji sifat fisik serbuk yang dilakukan adalah waktu alir, sudut diam dan kandungan lembab. Hasil uji sifat fisik serbuk dapat dilihat pada tabel 6

**Tabel 6 . Hasil pemeriksaan sifat fisik massa FDT natrium diklofenak**

Parameter	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Waktu alir (detik)	6,33±1,53	6,33±1,53	6,33±1,53	5,67±0,58	7±1,73
Sudut diam (°)	27,20±0,55	27,58±0,49	27,97±0,66	28,13±0,36	28,76±1,18
Kelembaban (%)	6,33±0,06	6,33±0,21	6,63±0,25	6,47±0,32	6,6±0,2

Keterangan = formula 1 *Croscarmellose sodium* 100% : *Crospovidone Cl* 0%.

formula 2 *Croscarmellose sodium* 75% : *Crospovidone Cl* 25%.

formula 3 *Croscarmellose sodium* 50% : *Crospovidone Cl* 50%.

formula 4 *Croscarmellose sodium* 25% : *Crospovidone Cl* 75%.

formula 5 *Croscarmellose sodium* 0% : *Crospovidone Cl* 100%.

## 1. Waktu alir

Waktu alir merupakan parameter fisik yang sangat berpengaruh pada proses pencetakan tablet. Menurut Siregar dan Wikarsa (2010) suatu serbuk massa tablet memiliki sifat alir yang baik jika kecepatan alirnya kurang lebih 10 detik per 100 gram. Kemampuan mengalir suatu tablet yang baik akan menjamin pengisian granul ke dalam *die* yang semakin konstan sehingga tercapai suatu keseragaman bobot. Kecepatan alir serbuk dipengaruhi oleh ukuran dan juga bentuk dari serbuk, semakin besar ukuran serbuk maka akan semakin baik kecepatan alirnya. Kecepatan alir yang kurang baik seperti manitol yang digunakan sebagai bahan pengisi dapat diatasi dengan penggranulan dengan ditambahkan bahan penolong yang dapat memperbaiki sifat alir, aliran buruk juga dapat disebabkan oleh adanya lembab. Pengeringan serbuk akan mengurangi kohesivitas serbuk (Siregar & Wikarsa 2010)

Hasil pengujian waktu alir serbuk dapat dilihat pada Tabel 6 yang menunjukkan bahwa kelima formula memiliki waktu alir yang baik, yaitu 100 gram serbuk kurang dari 10 detik, hal ini disebabkan karena penggunaan *Microcrystal cellulose* (*Avicel PH 102*) dan granul manitol dapat memperbaiki sifat alir dari campuran massa tablet serta bentuk partikel spheris dari massa kompleks inklusi yang dibuat dengan metode *kneading* dan merupakan komponen

terbesar massa tablet membuat campuran massa tablet memiliki waktu alir yang baik. Hasil uji ANOVA menunjukkan bahwa masing-masing formula memiliki nilai signifikansi  $0,857 > 0,05$  tidak berbeda secara bermakna, karena masing-masing formula memiliki nilai waktu alir yang tidak berbeda jauh yaitu kurang dari 10 detik.

## 2. Sudut diam

Pemeriksaan sudut diam berguna untuk mengetahui baik atau tidaknya kecepatan alir dari serbuk. Sudut diam dipengaruhi oleh waktu alir dari serbuk atau granul itu sendiri. Granul yang dapat mengalir bebas jika sudut diamnya kurang dari sama dengan  $35^\circ$  yang menunjukkan mempunyai sifat alir yang baik (Agoes 2012). Berdasarkan hasil pengujian dapat dilihat bahwa dari kelima formula memiliki sudut diam berturut-turut formula 1 sampai 5 adalah  $27,19^\circ$ ;  $27,74^\circ$ ;  $27,97^\circ$ ;  $28,13^\circ$ ;  $28,75^\circ$ , hasil tersebut menunjukkan bahwa berdasarkan sudut diamnya kelima formula memiliki kemampuan mengalir yang sangat baik karena menghasilkan sudut diam kurang dari  $35^\circ$ . Hal ini dikarenakan penggunaan *crospovidone* yang semakin tinggi akan membentuk sudut diam yang lebih besar karena *crospovidone* bersifat lebih higroskopis sehingga kandungan lembabnya akan lebih tinggi yang membuat ikatan antar partikel lebih kuat dan menyebabkan kemampuan mengalirnya menurun (BASF 2011).

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi =  $0,823 > 0,05$ , sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi =  $0,157 > 0,05$ , yang artinya tidak terdapat perbedaan sudut diam yang signifikan dari kelima formula FDT natrium diklofenak kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin.

## 3. Kandungan lembab

Pemeriksaan kandungan lembab massa serbuk berpengaruh terhadap kemampuan mengalir dan sifat fisikokimia bentuk sediaan solid. Kandungan lembab dapat mempengaruhi karakteristik aliran dan karakteristik kempa serbuk dan kekerasan tablet (Siregar & Wikarsa 2010). Tujuan dilakukan uji kandungan



lembab yaitu untuk mengetahui kandungan lembab di dalam campuran serbuk, sebab lembab dalam campuran serbuk dapat berpengaruh terhadap aliran campuran serbuk ke dalam alat pada waktu proses pengempaan. Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi =  $0,850 > 0,05$ , sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi =  $0,370 > 0,05$ , yang artinya tidak terdapat perbedaan kelembaban yang signifikan dari ke lima formula FDT natrium diklofenak kompleks inklusi dengan  $\beta$ -siklodekstrin.

#### **F. Pentabletan**

Kekerasan yang dihasilkan pada setiap formula berbeda-beda tergantung dari kemampuan massa pada saat proses pengempaan. Pentabletan FDT natrium diklofenak dilakukan dengan metode kempa langsung. Tahap pertama pentabletan dilakukan mengontrol tekanan kompresi dan keseragaman bobot yang sama untuk semua formula dengan kekerasan antara 3-5 kg dan berat 300 mg. Proses pentabletan dilakukan dengan mengendalikan tekanan kompresi dengan mengatur kedalaman *punch* atas dan *punch* bawah. Metode kempa langsung dipilih karena metodenya sederhana dan dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan tidak terlalu tinggi (3-5 kg).

#### **G. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet**

Pemeriksaan sifat fisik tablet merupakan indikator awal untuk mengetahui kualitas tablet telah memenuhi persyaratan pustaka yang ada, sehingga diharapkan dapat menghasilkan mutu tablet yang baik serta memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. Pemeriksaan sifat fisik tablet FDT natrium diklofenak yang dilakukan meliputi keseragaman bobot tablet, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, waktu pembasahan, penetapan kadar, disolusi dan uji tanggap rasa.

**Tabel 7. hasil pemeriksaan sifat fisik FDT natrium diklofenak**

Parameter	Hasil Pemeriksaan				
	F1	F2	F3	F4	F5
Keseragaman bobot (mg)	301,55±0,16	301,60±0,75	302,23±0,60	302,57±0,87	302,48±0,77
kekerasan (kg)	4,08±0,40	3,13±0,49	3,21±0,53	3,04±0,43	4,03±0,57
Kerapuhan (%)	0,64±0,04	0,75±0,02	0,71±0,03	0,88±0,02	0,71±0,01
Waktu pembasahan (detik)	30,17±4,17	20,67±2,66	25,50±2,74	16,83±3,06	29,50±3,67
Waktu hancur <i>in vitro</i> (detik)	47±6,72	17,50±1,05	23,17±5,78	13,33±1,63	38,17±2,56
Waktu hancur <i>in vivo</i> (detik)	30±1,41	21±2,76	26,33±2,50	18±2,28	28,83±2,93

Keterangan = formula 1 *Croscarmellose sodium* 100% : *Crospovidone Cl* 0%.  
 formula 2 *Croscarmellose sodium* 75% : *Crospovidone Cl* 25%.  
 formula 3 *Croscarmellose sodium* 50% : *Crospovidone Cl* 50%.  
 formula 4 *Croscarmellose sodium* 25% : *Crospovidone Cl* 75%.  
 formula 5 *Croscarmellose sodium* 0% : *Crospovidone Cl* 100%.

### 1. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot tablet merupakan salah satu parameter baik tidaknya kualitas obat. Pengujian keseragaman bobot ini diharapkan dapat mewakili keseragaman bobot yang baik untuk semua tablet (Syamsia *et al.* 2017). Tablet yang bobotnya terlalu bervariasi akan memiliki kadar zat aktif yang bervariasi pula sehingga akan mempengaruhi keseragaman dosis obat dalam tablet. Keseragaman bobot tablet dipengaruhi oleh sifat alir dari serbuk karena sifat alir yang baik mempengaruhi pengisian dalam ruang kompresi dengan volume yang konstan sehingga diperoleh tablet dengan bobot yang seragam.

**Tabel 8. batas penyimpangan tablet 7,5%**

	Bobot rata-rata (mg)	Berat penyimpangan	Minimum	Maksimum
F1	301,55	22,62	278,93	324,17
F2	301,60	22,62	278,98	324,22
F3	302,23	22,67	279,56	324,90
F4	302,57	22,69	2879,88	325,26
F5	302,48	22,69	279,80	325,17

**Tabel 9. batas penyimpangan tablet 15%**

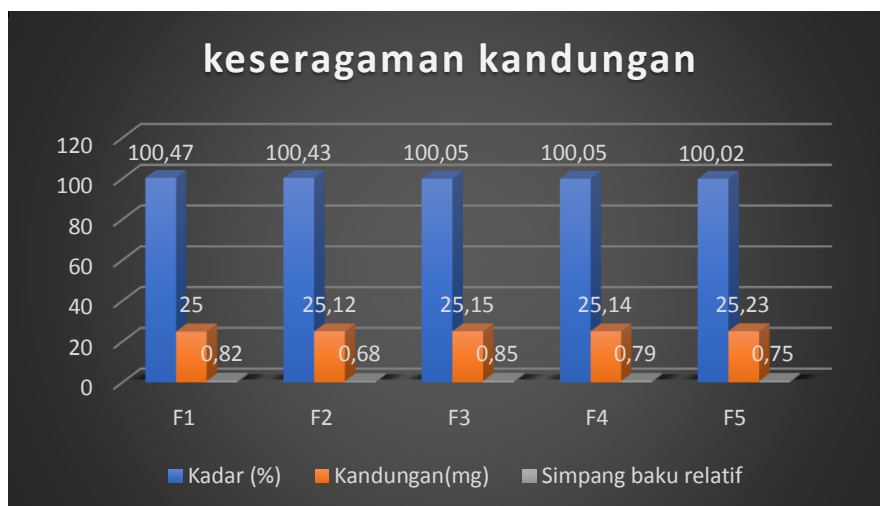
	Bobot rata-rata (mg)	Berat penyimpangan	Minimum	Maksimum
F1	301,55	45,23	256,32	346,78
F2	301,60	44,24	256,36	346,84
F3	302,23	45,33	256,90	347,56
F4	302,57	45,39	257,19	347,96
F5	302,48	45,37	257,11	347,85

Uji keseragaman bobot dilakukan dengan cara menimbang satu persatu sebanyak 20 tablet. Menurut Farmakope Indonesia edisi III yang menyatakan bahwa pada tablet dengan bobot 300 mg tidak satupun uji keseragaman bobot tablet yang menyimpang 15% dan tidak lebih dari 2 tablet yang masing-masing uji keseragaman bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 7,5%. Hasil pengujian menunjukkan bahwa semua tablet memenuhi persyaratan.

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi = 0,203 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi = 0,267 > 0,05, yang artinya tidak terdapat formula yang mempunyai keseragaman bobot yang berbeda.

## **2. Keseragaman kandungan**

Uji keseragaman kandungan dilakukan untuk mengetahui keseragaman zat aktif yang terkandung dalam tablet. Pengujian ini bertujuan untuk menjamin bahwa tablet satu dengan yang lain mempunyai kandungan zat aktif yang seragam. Distribusi bahan obat pada pencampuran massa tablet yang seragam dan keseragaman bobot tablet yang baik akan menjamin meratanya isi atau kandungan zat aktif di dalam tablet, sehingga diharapkan dapat memberikan khasiat/efek yang diinginkan.



Keterangan = formula 1 *Croscarmellose sodium* 100% : *Crospovidone Cl* 0%.  
 formula 2 *Croscarmellose sodium* 75% : *Crospovidone Cl* 25%.  
 formula 3 *Croscarmellose sodium* 50% : *Crospovidone Cl* 50%.  
 formula 4 *Croscarmellose sodium* 25% : *Crospovidone Cl* 75%.  
 formula 5 *Croscarmellose sodium* 0% : *Crospovidone Cl* 100%.

**Gambar 18.** hasil pemeriksaan uji keseragaman kandungan FDT natrium diklofenak

Pengujian keseragaman kandungan dilakukan menggunakan 10 tablet. Berdasarkan Farmakope Indonesia edisi IV keseragaman kandungan FDT natrium diklofenak kelima formula memenuhi persyaratan kandungan karena berada di dalam rentang 85% - 115% dengan nilai simpangan baku relatif kurang dari 6,0%. Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi = 0,183 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi = 0,371 > 0,05, yang artinya tidak terdapat formula yang mempunyai keseragaman bobot yang berbeda. Hal ini menunjukkan keseluruhan formula telah memiliki kandungan zat aktif yang seragam.

### 3. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik seperti guncangan, benturan, dan keretakan selama pengemasan, penyimpanan, dan distribusi. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet yaitu tekanan kompresi dan kompresibilitas massa tablet (Siregar & Wikarsa 2010).

Kekerasan berpengaruh terhadap waktu hancur, waktu pembasahan, kerapuhan, dan pelepasan zat aktif (Fudholi 2013).

Hasil pengujian kekerasan kelima formula FDT natrium diklofenak berturut-turut formula 1 sampai 5 adalah 4,08 kg, 3,13 kg, 3,21 kg, 3,04 kg, 4,03 kg. Menurut Panigrahi dan Bahera (2010) menunjukkan kekerasan yang memenuhi kriteria FDT yang baik yaitu 3-5 kg/cm<sup>2</sup>. Kekerasan tablet dapat mempengaruhi waktu pembasahan, waktu disintegrasi, dan disolusi tablet. Tabel 7 menunjukkan bahwa kekerasan kelima formula FDT natrium diklofenak yang diperoleh berkisar antara 3,04 – 4,08 sehingga kelima formula telah memenuhi syarat uji kekerasan untuk *fast disintegrating tablet*.

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi = 0,928 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi = 0,001 < 0,05, yang artinya diantara kelima formula terdapat perbedaan kekerasan yang bermakna, hal ini dikarenakan pengaruh dari perbedaan masing-masing bahan tambahan pada setiap formulanya. Formula 1 mempunyai kekerasan yang paling tinggi dibandingkan formula lainnya. Penambahan bahan pengikat Avicel PH 102 dapat mempengaruhi kekerasan tablet. Selain itu penggunaan *croscarmellose sodium* pada formula 1 lebih besar dari pada formula lainnya, dimana *croscarmellose sodium* dalam jumlah yang banyak akan berfungsi sebagai pengikat yang kuat sehingga menghasilkan tablet yang keras. Penambahan bahan pengikat yang terlalu banyak dapat menyebabkan tablet yang dihasilkan akan terlalu keras, tetapi jika penambahan bahan pengikat sedikit juga dapat menyebabkan tablet menjadi mudah rapuh sehingga kekerasan yang dihasilkan rendah.

#### **4. Kerapuhan tablet**

Kerapuhan tablet merupakan parameter yang menggambarkan kekuatan tablet dalam melawan abrasi yang terjadi pada permukaan tablet. Kerapuhan tablet yang baik ditunjukkan dari semakin sedikitnya bobot tablet yang hilang karena terlepas atau terkikisnya massa partikel tablet. Kerapuhan tablet dipengaruhi oleh

kekerasan, kelembaban, dan ikatan antar partikel masing-masing bahan. Kerapuhan berbanding terbalik dengan kekerasan, dimana semakin keras suatu tablet maka nilai kerapuhannya akan semakin kecil. Menurut Sahu *et al*, (2015) batas kerapuhan sediaan FDT yang dapat diterima yaitu tidak lebih dari 1%, dan dari hasil pengujian kerapuhan dari kelima formula memenuhi syarat kerapuhan tablet dimana kerapuhan yang dihasilkan berkisar antara 0,64 – 0,88 %.

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi = 0,525 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi = 0,000 < 0,05, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa terdapat formula yang mempunyai perbedaan kerapuhan yang bermakna, hal ini dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidon cl* pada masing - masing formula. Perbedaan tersebut dapat dilihat dari hasil uji *Student Newman Keuls* (SNK) yang menunjukkan adanya perbedaan kerapuhan yang bermakna antara formula 1, formula 2, formula 3, formula 4 dan formula 5.

## 5. Waktu pembasahan tablet

Waktu pembasahan tablet sangat berkaitan dengan struktur dalam suatu tablet dan hidrofilitas dari bahan tambahan (Bhowmik *et al*, 2009). Sehingga dapat dilihat kecepatan FDT natrium diklofenak dalam menyerap air, dimana kecepatan penyerapan air ini akan mempengaruhi kemampuan dan kecepatan disintegrasi dari tablet. Waktu pembasahan yang semakin cepat akan menyebabkan cepatnya kemampuan disintegrasi suatu tablet (Sri *et al*. 2012).

Tabel 7 menunjukkan bahwa formula 1 dengan komposisi *croscarmellose sodium* tunggal memiliki waktu pembasahan paling lama, karena dengan komposisi *croscarmellose sodium* yang besar menyebabkan berkurangnya porositas tablet sehingga penyerapan air digunakan untuk mengembang kesamping terlebih dahulu, sebelum digunakan untuk pembasahan hingga bagian atas tablet. Pada formula 4 dengan kombinasi *croscarmellose sodium* (25%) dan

*crospovidone Cl* (75%), waktu pembasahan tablet lebih cepat atau menurunkan waktu pembasahan tablet

Mekanisme dari *croscarmellose sodium* dan *crospovidone Cl* saling melengkapi, *crospovidone Cl* membuat tablet terbasahi dan cepat terdisintegrasi, sedangkan *croscarmellose sodium* menyebabkan tablet menyerap air dan pembengkakan secara cepat. Hasil pengujian waktu pembasahan kelima formula yang diperoleh antara 16,83 – 30,17 detik, sehingga memenuhi syarat waktu pembasahan FDT.

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov - Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi = 0,996 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi = 0,000 < 0,05, dari hasil tersebut dapat diasumsikan bahwa terdapat formula yang mempunyai perbedaan waktu pembasahan. Perbedaan tersebut dapat dilihat dari hasil uji *Student Newman Keuls* (SNK) yang menunjukkan adanya perbedaan waktu pembasahan yang bermakna antara formula 1, formula 2, formula 3, formula 4 dan formula 5.

## **6. Uji waktu hancur secara *in vitro***

Pengujian waktu hancur *in vitro* dilakukan dengan menggunakan cawan petri yang di dalamnya terdapat kertas saring. Menurut *British Pharmacopeia* (2014), syarat waktu disintegrasi FDT adalah kurang dari 3 menit, sedangkan berdasarkan Kundu dan Sahoo (2008) syarat waktu disintegrasi FDT adalah kurang dari 1 menit. Uji waktu hancur *in vitro* yang terdapat pada Tabel 7 menunjukkan bahwa kelima formula FDT natrium diklofenak kompleks inklusi  $\beta$ -*siklodekstrin* memenuhi syarat waktu hancur FDT yaitu terkisar antara 13,33 – 47 detik.

Formula 4 mempunyai waktu hancur *in vitro* yang paling cepat dibandingkan dengan formula lainnya, karena kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidon cl* dalam jumlah yang sesuai, penggunaan *croscarmellose sodium* dalam jumlah paling kecil dibandingkan formula lainnya

yaitu 25% dan penggunaan *crospovidone* 75% . *Crospovidone* *Cl* sangat hidrofilik, dengan cepat terdispersi dan mengembang saat kontak dengan air tanpa menimbulkan efek pembentukan gel, karena *crospovidone* *Cl* dapat meningkatkan porositas tablet dan menyediakan jalan untuk cairan berpenetrasi ke dalam tablet yang akan menghilangkan ikatan antar partikel penyusun tablet sehingga tablet hancur (Mangal *et al*, 2012). *Croscarmellose sodium* mempunyai mekanisme ganda yaitu penyerapan air (*water wicking*) dan pembengkakan secara cepat (*rapid swelling*). Mekanisme pembengkakan dari *croscarmellose sodium* yang paling dominan bila dibandingkan dengan pembasahannya, sehingga *croscarmellose sodium* memerlukan waktu untuk mengembang terlebih dahulu sampai volume tertentu dan menyebabkan tablet hancur.

Analisis statistik *Kolmogorov - Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi = 0,310 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi = 0,000 < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa dari kelima formula terdapat perbedaan waktu hancur *in vitro*. Uji untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna menggunakan uji *Student Newman Keuls* (SNK) yang menunjukkan adanya perbedaan waktu pembasahan yang bermakna antara formula 1, formula 2, formula 3, formula 4 dan formula 5.

## 7. Uji waktu hancur secara *in vivo*

Uji waktu hancur *in vivo* FDT natrium diklofenak dalam kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin dilakukan dengan menggunakan 20 responden. Hasil pengujian waktu hancur dapat dilihat pada Tabel 7. Waktu hancur *in vivo* paling lama terjadi pada formula 1 yaitu selama 30 detik, hal ini dikarenakan pada formula satu tanpa adanya kombinasi *superdisintegrant* yaitu hanya *croscarmellose sodium* saja, menyebabkan daya perembesan dan daya mengembang tablet kurang sempurna, sehingga waktu hancurnya akan semakin lama. Pada formula 4 mempunyai waktu hancur *in vivo* yang paling cepat yaitu selama 18 detik, karena konsentrasi dari *superdisintegrant croscarmellose sodium* yang digunakan lebih rendah daripada konsentrasi *crospovidone*, yaitu dengan konsentrasi *croscarmellose sodium* 25%



dan *crospovidone* 75%, dalam bentuk kombinasi semakin banyak konsentrasi *croscarmellose sodium* yang digunakan maka daya mengembangnya akan semakin tinggi, menyebabkan tablet akan semakin membentuk gel sehingga air akan lebih susah untuk masuk kepori-pori.

Analisis statistik *Kolmogorov - Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi = 0,709 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi = 0,000 < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa dari kelima formula terdapat perbedaan waktu hancur *in vivo*. Uji untuk mengetahui adanya perbedaan yang bermakna menggunakan uji *Student Newman Keuls* (SNK) yang menunjukkan adanya perbedaan waktu pembasahan yang bermakna antara formula 1, formula 2, formula 3, formula 4 dan formula 5.

## 8. Uji tanggap rasa

Uji tanggap rasa dilakukan untuk mengetahui cita rasa dari FDT natrium diklofenak. Tanggap rasa merupakan parameter paling penting yang berkaitan langsung dengan penerimaan konsumen. Tanggap rasa dilakukan kepada 20 responden untuk menilai penampilan dan rasa dari formula yang dibuat sesuai dengan selera pada kuisisioner yang telah tersedia. Uji tanggap rasa ini menggunakan 20 responden dengan tujuan mewakili sampel dan mengurangi variabel-variabel yang mungkin akan mengganggu hasil dari uji ini. Hasilnya diuji secara statistik dengan memakai program SPSS.

Respon diminta untuk berkumur setelah itu mencicipi FDT natrium diklofenak diberikan kelima formula dengan selang waktu 1 jam . Berdasarkan hasil kuisisioner yang telah dilakukan, sebagian besar responden menyatakan *fast disintegrating tablet* natrium diklofenak terinklusi menunjukkan rasa dan tekstur yang dapat diterima oleh responden. Hal ini menunjukkan bahwa pemilihan  $\beta$ -*siklodekstrin* untuk meningkatkan kelarutan natrium diklofenak sekaligus untuk menutupi rasa pahit natrium diklofenak ditambah adanya aspartam menjadi pilihan dalam menutupi rasa pahit dari natrium diklofenak.



**Tabel 10. hasil pemeriksaan uji tanggap rasa dan tekstur FDT natrium diklofenak**

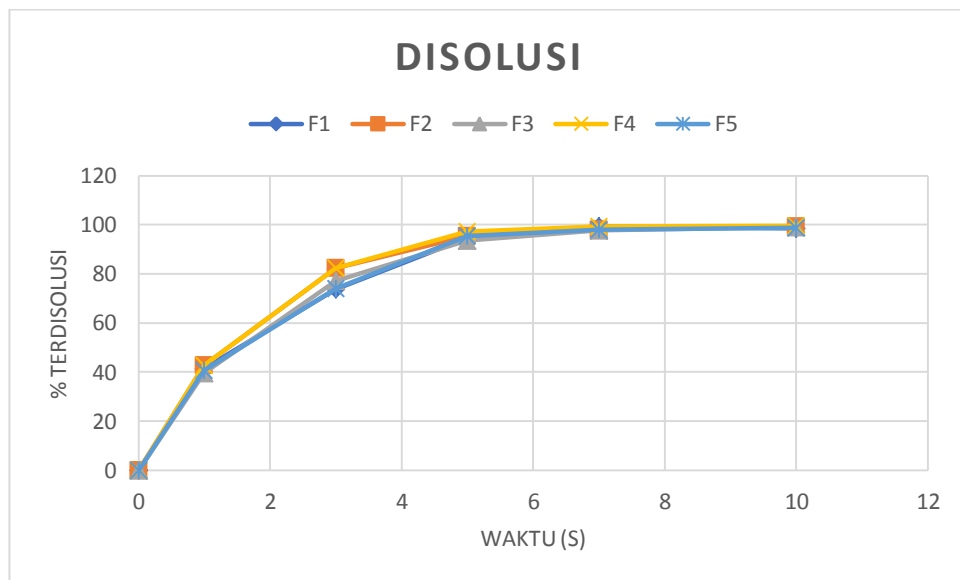
Tanggap rasa dan tekstur	Formula				
	F1	F2	F3	F4	F5
Sangat manis	0	0	0	0	0
Manis	2	4	3	3	2
Sedang	16	15	16	16	17
Pahit	2	1	1	1	1
Sangat pahit	0	0	0	0	0
Halus	11	10	10	10	11
Berpasir	9	10	10	10	9
Kasar	0	0	0	0	0

Keterangan = formula 1 *Croscarmellose sodium* 100% : *Crospovidone Cl* 0%.  
 formula 2 *Croscarmellose sodium* 75% : *Crospovidone Cl* 25%.  
 formula 3 *Croscarmellose sodium* 50% : *Crospovidone Cl* 50%.  
 formula 4 *Croscarmellose sodium* 25% : *Crospovidone Cl* 75%.  
 formula 5 *Croscarmellose sodium* 0% : *Crospovidone Cl* 100%.

Hasil analisis statistik menggunakan *Chi-Square* diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,987 dimana lebih besar dari 0,05 yang menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelima formula dalam hal rasanya yaitu memiliki rasa manis dengan sedikit pahit.

## H. Disolusi

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Sinko 2011). Uji disolusi dilakukan untuk mengetahui gambaran pelepasan natrium diklofenak dalam suatu sediaan FDT hingga tercapainya suatu efek terapi pada waktu tertentu. Hasil uji disolusi FDT natrium diklofenak dalam kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin digambarkan dengan suatu grafik antara waktu dan % obat yang terdisolusi dalam medium dapar fosfat 6,8 yang menggambarkan profil pelepasan obat secara *in vitro*.



Keterangan = formula 1 *Croscarmellose sodium* 100% : *Crospovidone Cl* 0%.  
 formula 2 *Croscarmellose sodium* 75% : *Crospovidone Cl* 25%.  
 formula 3 *Croscarmellose sodium* 50% : *Crospovidone Cl* 50%.  
 formula 4 *Croscarmellose sodium* 25% : *Crospovidone Cl* 75%.  
 formula 5 *Croscarmellose sodium* 0% : *Crospovidone Cl* 100%.

**Gambar 19. Grafik uji pelepasan obat (% disolusi) FDT natrium diklofenak.**

Hasil disolusi FDT natrium diklofenak berdasarkan grafik antara persen disolusi dan waktu menunjukkan bahwa penggunaan *croscarmellose sodium* tunggal tanpa kombinasi menghasilkan pelepasan obat (% disolusi) lebih kecil, sedangkan kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dengan konsentrasi yang lebih rendah dengan konsentrasi *crospovidon Cl* yang lebih tinggi dapat meningkatkan pelepasan obat (% disolusi). *Croscarmellose sodium* memiliki aksi ganda yaitu penyerapan air dan pembengkakan membentuk gel, sehingga ketika menyerap banyak air maka tablet akan membengkak terlebih dahulu dan memperlama waktu pelepasan obat. *Croscarmellose sodium* dalam presentasi tinggi akan mengikat kuat partikel-partikel sehingga lama hancur, pelepasan obat menjadi lama. *Crospovidon Cl* memiliki aksi penyerapan air yang besar tanpa terbentuk gel, sehingga ketika konsentrasinya dinaikkan tablet akan segera hancur dan obat dilepaskan secara cepat karena penyerapan air yang cepat.

**Tabel 11. rata-rata jumlah pelepasan obat pada menit ke 5 (Q<sub>5</sub>) dan DE<sub>10</sub>**

Nama	Rata-rata Q5 DAN DE10				
	F1	F2	F3	F4	F5
Q5	94,51±1,29	95,28±1,07	93,58±2,70	97,16±0,98	95,41±1,08
DE10	79,41±0,41	81,30±0,72	79,33±0,27	82,01±0,17	79,22±0,23

Keterangan = formula 1 *Croscarmellose sodium* 100% : *Crospovidone Cl* 0%.  
 formula 2 *Croscarmellose sodium* 75% : *Crospovidone Cl* 25%.  
 formula 3 *Croscarmellose sodium* 50% : *Crospovidone Cl* 50%.  
 formula 4 *Croscarmellose sodium* 25% : *Crospovidone Cl* 75%.  
 formula 5 *Croscarmellose sodium* 0% : *Crospovidone Cl* 100%.

*Dissolution efficiency* (DE) merupakan salah satu parameter yang penting dalam uji disolusi. Penggunaan metode DE bertujuan untuk menentukan jumlah pelepasan obat keseluruhan selama waktu tertentu. Perbandingan profil pelepasan obat pada formula FDT natrium diklofenak dalam kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin dapat dilihat dari jumlah obat yang dilepaskan sampai menit ke 10 atau nilai. Tabel 11 menunjukkan bahwa nilai DE<sub>10</sub> formula 4 lebih besar dibandingkan dengan formula lainnya. Kombinasi *crospovidone Cl* dan *croscarmellose sodium* dengan proporsi kadar *crospovidone Cl* lebih besar dapat memperbaiki sifat fisik dan kecepatan disolusi (Kayastha *et al.* 2011). Hal ini sejalan dengan waktu disintegrasi dan waktu pembasahan tablet pada komposisi *crospovidon Cl* dan *croscarmellose sodium* (75%:25%), tablet mempunyai waktu disintegrasi dan waktu pembasahan paling cepat. Perbedaan komposisi setiap *superdisintegrasi* pada setiap formula memberikan perbedaan hasil uji disolusinya dalam hal ini terlihat pada nilai DE<sub>10</sub>, dimana semakin rendah *croscarmellose sodium* dan semakin besar jumlah *crospovidon Cl* memberikan kenaikan nilai DE yang khas. Hal ini disebabkan karena *crospovidon Cl* yang lebih besar akan membantu proses masuknya air pada tablet, sehingga tablet cepat hancur dan melepaskan zat aktif dari sediaannya. Hasil uji ANOVA model persamaan jumlah pelepasan obat (DE<sub>10</sub>) menunjukkan model dengan nilai signifikansi  $0,000 < 0,05$  sehingga masing-masing formula berbeda secara bermakna. Menurut dari Fudholi (2012) yang menyatakan bahwa penggunaan DE akan lebih baik apabila waktu yang diambil sudah menunjukkan pelepasan obat  $\pm 90\%$  dalam medium, untuk mewakili profil disolusi dari semua titik proses disolusi secara keseluruhan. Penggunaan DE pada penelitian ini diambil dalam kurun waktu 1, 3,5,7,10 menit

Q5 merupakan jumlah pelepasan zat aktif yang terlepas dari sediaanya pada menit ke 5 dan digunakan untuk membandingkan pelepasan obat di awal. Berdasarkan Tabel 11. terlihat bahwa semua formula pada menit ke 5 terjadi pelepasan zat aktif yang besar yaitu 93-97%, hal ini terjadi karena adanya kombinasi *superdisintegrant crospovidon Cl* dan *crosmellose sodium* yang menyebabkan tablet cepat hancur dan melarut. Tabel 11 pengukuran pada Q5 formula 4 memberikan % pelepasan obat paling tinggi dibandingkan formula lainnya yaitu sebesar 97,16%. Hal ini berbanding lurus dengan uji waktu disintegrasi dan pembasahan dimana formula 4 memiliki waktu hancur tercepat dikarenakan adanya interaksi antara *crospovidon Cl* dan *crosmellose sodium*.

Hasil uji statistik dengan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan bahwa data terdistribusi secara normal dengan signifikansi = 0,891 > 0,05, sehingga dilanjutkan dengan uji *Oneway Anova* diperoleh signifikansi = 0,149 > 0,05, yang artinya tidak terdapat formula yang mempunyai Q5 yang berbeda.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

1. Penggunaan kombinasi *superdisintegrant croscarmellose sodium* dan *crospovidon cl* memberikan pengaruh terhadap sifat fisik FDT natrium diklofenak kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin. *Croscarmellose sodium* pada konsentrasi paling rendah dan *crospovidon cl* pada konsentrasi yang paling tinggi dapat meningkatkan kekerasan, penurunan kerapuhan, mempercepat waktu pembasahan, waktu hancur *in vitro* dan *in vivo*, serta memberikan peningkatan terhadap pelepasan obat.
2. Penggunaan kombinasi *superdisintegrant* dengan perbandingan *crospovidon cl* 75% dan *croscarmellose sodium* 25% menghasilkan tablet FDT natrium diklofenak kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin dengan waktu hancur cepat dan pelepasan obat yang dikehendaki.

#### **B. Saran**

1. Perlu dilakukan pengujian terhadap profil farmakokinetik dari FDT natrium diklofenak kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin.
2. Perlu dilakukan penelitian studi lanjutan dengan mengoptimasi formulasi FDT natrium diklofenak kompleks inklusi  $\beta$ -siklodekstrin untuk mengetahui formula optimum yang dapat meningkatkan profil disolusi obat natrium diklofenak.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agoes G. 2012. *Sediaan Farmasi Padat (SFI-6)*. Penerbit ITB. Bandung. Hlm:280-282.
- Ajoy Bera Andashish Mukherjee. (2013). A Detailed Study Of Mouth Dissolving Drug Delivery System. *Acta Chimica Pharmaceutica Indica*. 3(1) : 65-93.
- Anonim. 2014. *Farmakope Indonesia*, Edisi V, Departemen Kesehatan. Jakarta.
- [BASF] Badische Anilin und Soda Fabrik. 2011. *Insoluble Kollidon®* Grades. Ludwigshafen : BASF. hlm:1-16.
- Barus A, AmelianaL, Nurahmanto D. 2016. Optimasi Suhu dan Lama Pemanasan dalam Pembentukan Kompleks Inklusi Glibenklamid- $\beta$ -Siklodekstrin dengan Metode *Sealed-Heating* (*Optimization Temperature and Heating Time Formation of Inclusion Complexes Glibenclamide- $\beta$ -Cyclodextrin by Sealed-Heating Methods*). *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, vol. 4.
- Bhowmik D, Krishnakanth C, Pankaj, Chandira R. 2009. Fast Dissolving Tablet: An Overview, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 163-177.
- Buhler V. 2008. *Kollidon® Polyvinylpyrrolidone Excipients for The Pharmaceutical Industry*, 9th Revised Edition, 143-203, BASF SE, Ludwigshafen.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A., & Knollmann, B.C., (2008) *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Ed., United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Castillo M, Bruzzone L. 2006. Indirect Fluorometric Determination of Diclofenac Sodium. *The Japan Society for Analytical Chemistry*, vol. 22, p. 431-433.
- Challa R, Ahuja A, Ali J, Khar, and R.K. 2005. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review, *AAPS PharmSciTech*, 6(2), E329-E357.
- Chandrasekhar P, Shahid Muhammad S, and Niranjana Babu M. 2013. Formulation and Evaluation of Oral Dispersible Tablets of Anti Hypertensive Drug Atenolol. *International Journal of Pharmacy*, 3 (2), 79-84.
- Chandy A, Jharia M, & Manigauha A. 2010. Fabrication and Evaluation of Osmotic Capsular Pump for Controlled Drug Delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 22, p. 99-103.



- Christianti MA, Sulaiman TN. 2016. Pengaruh Kombinasi Pearlitol® 400 Dc Dan *Croscarmellose Sodium* Terhadap Sifat Fisik *Fast Disintegrating Tablet* Hidroklorotiazid. *Majalah Farmaseutik, Vol. 12 No.*
- Deepak S, Dinesh K, Mankaram S, Gurmeet S, & Rathore MS. 2012. Fast Disintegrating Tablets: A New Era in Novel Drug Delivery System and New Market Opportunities, *JDDT*, 2(3), 74-86.
- Department of Health. 2014. *The United States Pharmacopeia, 37nd Ed.* The United States Pharmacopeia Convention. Maryland.
- Didi, Gusmayadi I, and Prisiska F. 2015. Pengaruh Kombinasi Krosprovidon, Ac-Di-Sol, dan Primojel terhadap Waktu Hancur Sediaan Orally Disintegrating Tablet Dimenhidrinat. *BIMFI*, 3(2) : 26-31.
- Duchene D. 2011. Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes, dalam Bilensoy, E., 2011, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, Canada.
- Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, & Park K. 2004. Orally Fast Disintegrating Tablet: Development, technologies, Tastemasking and clinical studies, *Critical Riview TM in Therapeutic Drug Carrier System*, 21(6), 433475.
- Gandjar IG, Rohman A. 2012. *Analisis Obat Secara Kromatografi dan Spektroskopi*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. hlm:466-497.
- Gandjar IG, Rohman A. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar. hlm 456-474.
- Gibson, Mark. 2004. *Pharmaceutical 22221 Preformulation and Formulation : A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Comercial Dosage Form*, CRC Press LL.C, USA, Florida, 157-183
- Gohel MC. 2005. A Review of Co-processed Directly Compressible Excipients. *J. Pharm Sci*, Vol 8, no. 1:76-93.
- Gupta A, Mishra AK, Gupta V, Bansal P, Singh R, Singh AK. 2010. *Review Article* Recent Trends of Fast Dissolving Tablet - An Overview of Formulation Technology, *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*; 1(1): 1 – 10.
- Hadisoewignyo L dan Fudholi A. 2013. *Sediaan Solida*, Pustaka Belajar, Yogyakarta.
- Harminta . 2004. Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah ilmu kefarmasian vol 1 (3) hal:117-135.*

- Hinz B, Chevts J, Renner B, Wuttke H, Rau T, Schmidt A, Szelenyi I, Brune K, & Werner. U. Bioavailability of Diclofenac Potassium at Low Doses. In: Chuasuwan B, Binjesoh V, Polli JE, Zhang H, Amidon GL, Unginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman JB, & Barends DM. 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 98, p. 1206-1219.
- Irawan W, Sulaiman TN. 2016. Optimasi Formula *Fast Disintegrating Tablet* Natrium Diklofenak Terinklusi B-Siklodekstrin Dengan *Superdisintegrant Crospovidone* Dan *Filler Binder* Mikrokristalin Selulosa Ph 102. *Majalah Farmaseutik*, Vol 12. No. 2.
- Isadiartuti D dan Suwaldi. 2000. Pengaruh Senyawa Hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin Terhadap Kelarutan Fenobarbital, *Majalah Farmasi Indonesia*, 11(4), 205-208.
- Kayastha RR, Bhat NM, Pathak NI, Chadasma ARH, dan Darediya AA. 2011. Formulation and Evaluation of Fast Disintegrating Tablet of Diclofenac Sodium. *InT. j. Pharm. Res. And Dev.*, 3(6), 1722.
- Kibbe AH. 2009. Crospovidone, dalam Rowe, R.C., Sheskey P.J., & Quin, M.E., (Ed.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed., 4850, Pharmaceuticals Press, Washington D.C.
- Kholidah S, Yuliet, Khumaidi A. 2014. Formulasi Tablet *Effervescent* Jahe (*Z Officinale* Roscoe) Dengan Variasi Konsentrasi Sumber Asam Dan Basa. *Online Jurnal of Natural Science*, Vol.3(3): 216 – 229.
- Koseki T, Onishi H, Takahashi Y, Uchida M, and Machida Y. 2008. Development of A Novel Fast Disintegrating Tablets by Direct Compression Using Sucrose Stearic Acid Ester as A Disintegration Accelerating Agent, *Journal Chemical Pharmaceutics*, 56 (10): 1.384-1.388.
- Kumar GP and Nirmala R. 2012. Fundamental Aspects of Superdisintegrants: a Concise Review, *Journal of Global Pharma Technology*, 4 (2), 1-12.
- Kumare MM, Marathe RP, Kawade RM, Ghante MH, and Shendarkar GR. 2013. Design of fast dissolving tablet of Atenolol using novel co-processed superdisintegrant. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(3), 81–85.
- Kundu S and Sahoo PK. 2008. Recent Trend in The Development of Orally Disintegration Tablet Technology, *Pharma Times*, 40 (4): 1-5.
- Leuner C and Dressman J. 2000 Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60.

- Loftsson T, dan Stefansson E. 1997. Effect of Cyclodextrin on Topical drug Delivery to the Eye, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 473-481.
- Mangal M, Thakral S, Goswami M, & Ghal P. 2012. Superdisintegrants: An Updated Review, *International Journal of Pharmacy and Pharamaceutical Science Research*, 2(2), 26-35.
- Manivannan R. 2009. Oral Disintegrating Tablets: A Future Compaction, *International Journal of Pharmaceutical Research and Development-Online*, 10: 1-10.
- Mathur P, Saroha K, Verma S, Syan N, & Kumar A. 2010. Mouth Dissolving Tablets: An Overview On Future Compaction In Oral Formulation Technologies. *Der Pharmacia Sinica*, 1 (1): 179-187.
- Momin MM, Dev A. 2015. *Review Article* Fast dissolving tablets: a novel approach. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research (IJPBR)*.
- Nokhodchi A, Nazemiyeh H, Ghafourian T, Hassan-Zadeh D, Valizadeh H, & Bahary, L.A.S. The Effect of Glycyrrhizin on the Release Rate and Skin Penetration of Diclofenac Sodium from Topical Formulations. *In: Jain H, Patel A, Gediya S, & Upadhyay U. 2011. In-vitro Release of Diclofenac Sodium from Different Topical Vehicles. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, vol. 2, p. 26-29.
- Panda S, Latha V, Pattnaik S, Maharana L, Swain RP. 2015. An Update On Various Excipients Employed for Orodispersible Tablets with A Special Focus On Superdisintegrants. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*; 7(6): 440-449.
- Panigrahi R & Behera S. 2010. A Review of Fast Dissolving Tablets, *WebmedCentral*, 1(9), 117.
- Patil JSV, Kadam DS, Marapur SV, Kamalapur M. 2010. Inclusion Complex System; A Novel Technique to Improve The Solubility and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 29-32.
- Rachmawati H, Marbun EJ dan Pamudji JS. 2011. Pengembangan formula tablet hancur cepat dari kompleks inklusi ketoprofen dalam beta siklodekstrin. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(3), 229 – 237.
- Rahmah Elfiyani, Radjab NS, Harfiyyah LS. 2014. Comparison Of Citric Acid And Tatric Acid As Acid Source On Physical Characterization Of The Pericarp Mangosteen (*Garcinia Mangostana L*) Extracts Effervescent Granules. *Media Farmasi, Vol. 11 No.1Maret* :7-17.

- Rawat S, Darle DrDV, Fukte SR, Shinde PR, Parve BS. 2014. Superdisintegrants: An Overview. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences* Volume 3, Issue 5, 263-278.
- Remington. 2005. *The Science and Practice of Pharmacy 21st Edition*. Washington DC.USA : Lippincott Williams & Wilkins.
- Riess W, Stierlin H, Degen P, Faizle JW, Gerardin A, Moppert SA, Schmid K, Schweizer A, Sule M, Theobald W, & Wagner J. Pharmacokinetics and Metabolism of the Anti-Inflammatory Agent Voltaren. *In: Hasan SMF, Ahmed T, Talib N, & Hasan F. 2005. Pharmacokinetics of Diclofenac Sodium In Normal Man. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, p. 18-24.
- Rowe RC, Paul J, Sheskey PJ & Owen SC. 2006. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 5h ed., Pharmaceuticals Press, London.
- Rowe RC, Paul J, Sheskey PJ & Quinn Ms. 2009 *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6h ed., Pharmaceuticals Press, London.
- Singh VK, Singh U, Mishra A, Chandra D & Sahu R. 2014. A Review on Mouth Dissolving Tablet Using Different Super Disintegrant, *World J. Pharm. Res.*, 3(7), 755–791.
- Sahu M, Mohanty S, Dev A. 2015. A Review on Mouth Dissolving Tablets. *International Journal of Pharmacy and Analytical Research*, 4(1), 60-67.
- Santanu R, Hussan SD, Pooja V, Devina S, and Sonam S. 2012. A Concise Review On Novel Aspects Of Superdisintegrants : A Review. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied*, 2(6) : 207-213.
- Shihora H, Panda S. 2011. Superdisintegrants, utility in Dosage Forms: A Quick Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Resarch*. 1(3): 148-153.
- Siregar C dan Wikarsa S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktek*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sinko JP. 2011. *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science*. Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hongkong-Sydney-Tokyo : Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Hlm 300-305, 451.
- Sri KV, Raj GB, Ravishanker D, Kumar CA. 2012. Preparation and Evaluation of Montelukast Oral Dispersible Tablets by Direct Compression Method. *INTERNATIONAL Research Journal of Pharmacy*, 3(7), 315-318.

- Sulaiman TNS. 2007. *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Sulaiman TNS, Fudholi A dan Soegihardjo CJ. 2002. Penggunaan Amilum Sagu *Metroxylon Rumphii* (Willd.) Mart. Sebagai Bahan Pelicin Dalam Pembuatan Tablet. *Jurnal Bahan Alam Indonesia ISSN 1412-2855 Vol. 1, No. 1*.
- Swarbick J. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical technology : third edition*. UK : Informa Healthcare ( Hal : 2319).
- Syamsia, Pratiwi RD, Susana. 2017. Sifat Fisik Tablet Dihydroartemisinin-Piperaquin (Dhp) Sediaan Generik Dan Sediaan Dengan Nama Dagang Yang Beredar Di Kotamadya Jayapura, *PHARMACONJurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT Vol. 6 No. 3 AGUSTUS 2017 ISSN 2302 – 2493*.
- Sweetman SC. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*, 36th Edition, 1152 – 1311, Pharmaceutical Press, London.
- Van Demarel CD, Anderson BJ, Romsing J, Jacoz-Aigrain E & Tibboel D. Diclofenac and Metabolite Pharmacokinetics in Children. *In: Chuasuwan B, Binjesoh V, Polli JE, Zhang H, Amidon GL, Unginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman JB & Barends DM. 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 98, p. 1206-1219.*
- Vimal V, Aarathi, John SB. 2013. Superdisintegrants in Fast Disintegrating Drug Delivery Systems: A Brief Review. *International Journal of Pharmacy;* 3(2): 380-385.
- Voigt R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Penerjemah: S. Noerono, Yogyakarta: Gajah Mada University Press.
- Watson D. 2009. Analisis Farmasi : Buku Ajar untuk Mahasiswa Farmasi dan Praktisi Kimia Farmasi. Edisi ke-2. Alih Bahasa: Winny R. Syarief. EGC. Jakarta.
- Weller PJ. 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*, 4th ed., The American Pharmaceutical Ass., Washington DC, 568-570.
- Zulfikar, Ningtyas KW, Piliharto B. 2015. Identifikasi Ibuprofen, Ketoprofen dan Diklofenak Menggunakan Test Strip Berbasis Reagen Spesifik yang Diimobilisasi pada Membran Nata De Coco. *Jurnal ILMU DASAR Vol. 16 No. 2*.

L

A

M

P

I

R

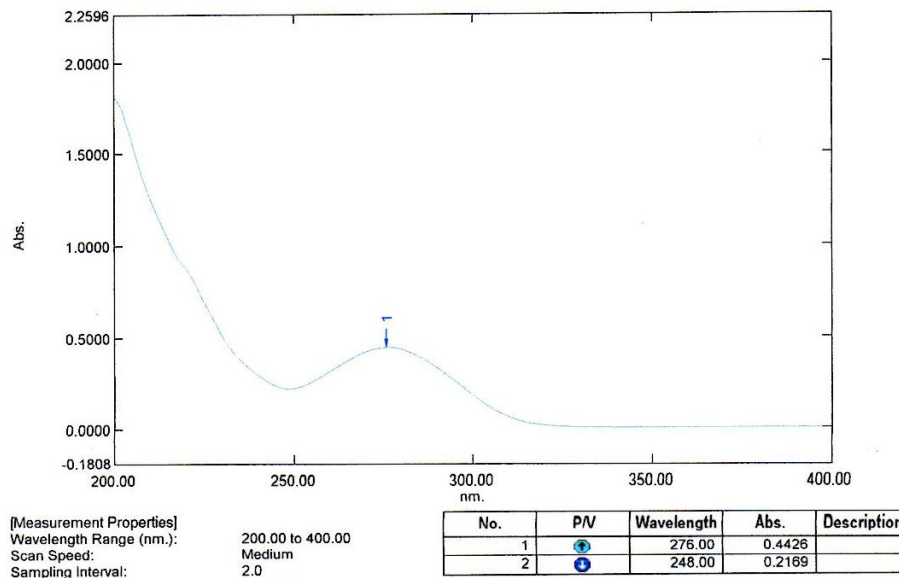
A

N

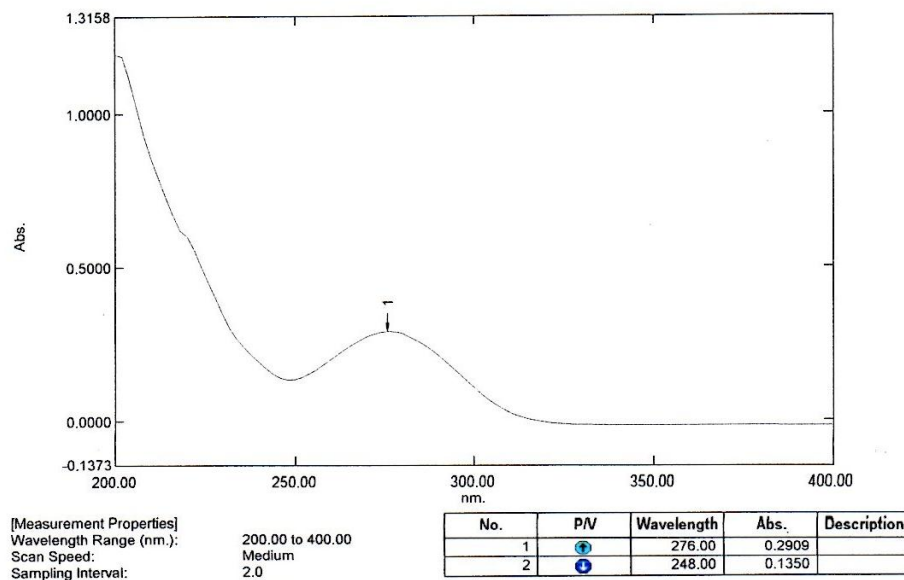
## Lampiran 1. Pembuatan kurva kalibrasi

### 1. Penentuan Panjang gelombang

#### a. Medium dapar fosfat pH 6,8



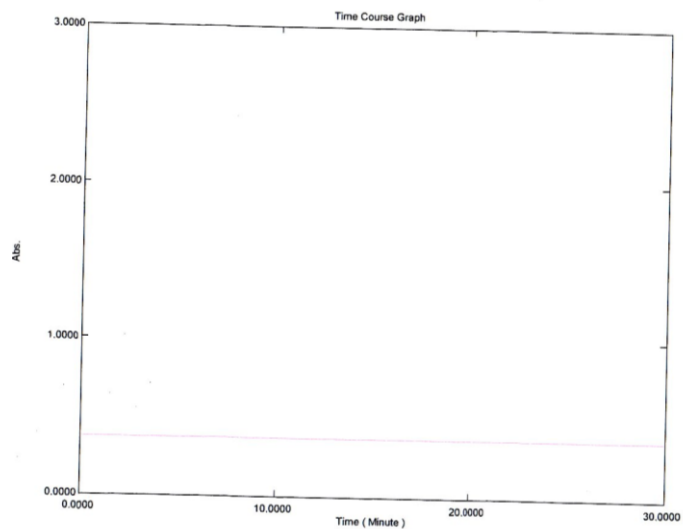
#### b. Medium aquadest



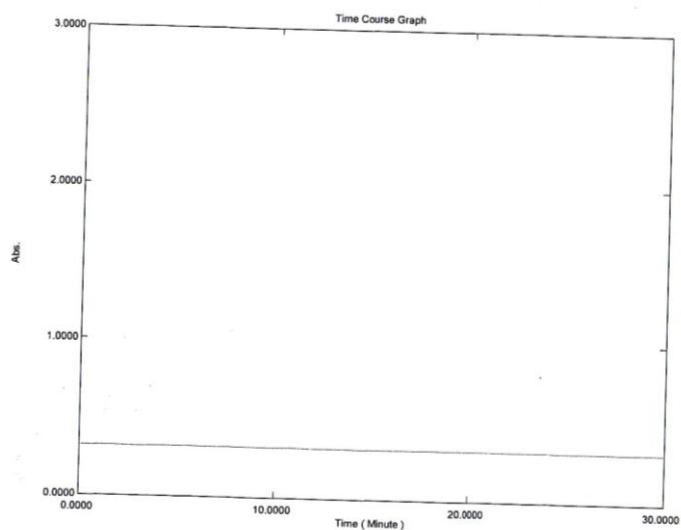
Panjang gelombang maksimum yang diperoleh dari *scanning* larutan natrium diklofenak 10 µg/mL diperoleh Panjang gelombang maksimum sebesar 276 nm

## 2. *Operating time*

### a. Medium dapar fosfat pH 6,8



### b. Medium air



*Scanning operating time* menunjukkan bahwa larutan natrium diklofenak stabil ditunjukkan dengan serapan yang stabil.



## 3. Tabel kurva kalibrasi natrium diklofenak dalam beberapa medium

## a. Medium air

$$\begin{aligned} \text{Kertas timbang} &= 272,3 \\ \text{Kertas timbang + zat} &= 297,6 \\ \text{Kertas timbang sisa} &= \underline{275,0} \\ \text{Zat natrium diklofenak} &= \underline{22,6 \text{ mg}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 22,6\text{mg}/100 \text{ mL} &= 226\text{mg}/1000\text{mL} \\ &= 226 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 2\text{mL} \times 226 \mu\text{g/mL} &= X \times 50 \text{ mL} \\ X &= \frac{2\text{ml} \times 226 \mu\text{g/mL}}{50 \text{ ml}} \\ &= 9,6 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 3\text{mL} \times 226 \mu\text{g/mL} &= X \times 50 \text{ mL} \\ X &= \frac{3\text{ml} \times 226 \mu\text{g/mL}}{50 \text{ ml}} \\ &= 13,56 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 4\text{mL} \times 226 \mu\text{g/mL} &= X \times 50 \text{ mL} \\ X &= \frac{4\text{ml} \times 226 \mu\text{g/mL}}{50 \text{ ml}} \\ &= 18,08 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 5\text{mL} \times 226 \mu\text{g/mL} &= X \times 50 \text{ mL} \\ X &= \frac{5\text{ml} \times 226 \mu\text{g/mL}}{50 \text{ ml}} \\ &= 22,6 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 6\text{mL} \times 226 \mu\text{g/mL} &= X \times 50 \text{ mL} \\ X &= \frac{6\text{ml} \times 226 \mu\text{g/mL}}{50 \text{ ml}} \\ &= 27,12 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

konsentrasi( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbansi			Rata-rata
	1	2	3	
9,04	0,298	0,298	0,298	0,298
13,56	0,456	0,456	0,455	0,456
18,08	0,609	0,609	0,609	0,609
22,6	0,745	0,745	0,745	0,745
27,12	0,907	0,907	0,907	0,907

Persamaan regresi linier antara konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) dan serapan diperoleh:

$$a = 0,0002$$

$$b = 0,0333$$

$$r = 0,9996$$

$$y = 0,0002 + 0,0333x$$

## b. Medium dapar fosfat pH 6,8

Kertas timbang	= 267,2
Kertas timbang + zat	= 292,2
Kertas timbang sisa	= 268,2
Zat natrium diklofenak	= 24,0 mg

$$24\text{mg}/100\text{ mL} = 240\text{mg}/1000\text{mL}$$

$$= 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$$

$$2\text{mL} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL} = X \times 50\text{ mL}$$

$$X = \frac{2\text{ml} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}}{50\text{ ml}}$$

$$= 9,6\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$$

$$3\text{mL} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL} = X \times 50\text{ mL}$$

$$X = \frac{3\text{ml} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}}{50\text{ ml}}$$

$$= 14,4\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$$

$$4\text{mL} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL} = X \times 50\text{ mL}$$

$$X = \frac{4\text{ml} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}}{50\text{ ml}}$$

$$= 19,2\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$$

$$5\text{mL} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL} = X \times 50\text{ mL}$$

$$X = \frac{5\text{ml} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}}{50\text{ ml}}$$

$$= 24\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$$

$$6\text{mL} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL} = X \times 50\text{ mL}$$

$$X = \frac{6\text{ml} \times 240\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}}{50\text{ ml}}$$

$$= 28,8\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$$

konsentrasi( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Absorbansi			Rata-rata
	1	2	3	
9,6	0,303	0,303	0,303	0,303
14,4	0,444	0,444	0,444	0,444
19,2	0,613	0,613	0,613	0,613
24	0,775	0,775	0,775	0,775
28,8	0,947	0,947	0,947	0,947

Persamaan regresi linier antara konsentrasi ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) dan serapan diperoleh:

$$a = - 0,0312$$

$$b = 0,0337$$

$$r = 0,9994$$

$$y = 0,0337x - 0,0312$$

## 4. Penentuan LOD dan LOQ

## a. Medium aquades

Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )	Y	$\hat{Y}$	$y - \hat{y}$	$ y - \hat{y} ^2$
9,04	0,298	0,3016	-0,0036	0,00001296
13,56	0,456	0,4523	0,0037	0,00001369
18,08	0,609	0,603	0,006	0,000036
22,6	0,745	0,753	0,008	0,000064
27,12	0,907	0,9044	0,0026	0,00000676
Jumlah total $\Sigma y - \hat{y} ^2$				0,00013341

Nilai y diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan  $\hat{y} = 0,0333x + 0,0002$  dengan x adalah konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) dan y adalah serapan ( $\hat{y}$ )

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\Sigma|y - \hat{y}|^2}{N - 2}}$$

$S_{x/y}$  = simpangan baku residual

N = jumlah data

$\Sigma|y - \hat{y}|^2$  = jumlah kuadrat

$$\begin{aligned} S_{x/y} &= \sqrt{\frac{\Sigma|y - \hat{y}|^2}{N - 2}} \\ &= \sqrt{\frac{0,00013341}{5 - 2}} \\ &= \sqrt{\frac{0,00013341}{3}} \\ &= 0,006668 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LOD} &= 3,3 \times \frac{0,006668}{0,0333} \\ &= 0,6608 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LOQ} &= 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\ &= 10 \times \frac{0,006668}{0,0333} \\ &= 2,0024 \end{aligned}$$

## b. Medium dapur fosfat pH 6,8

Konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ )	y	$\hat{Y}$	y - $\hat{y}$	$ y - \hat{y} ^2$
9,6	0,303	0,2926	0,0104	0,00010816
14,4	0,444	0,4545	-0,0105	0,00011025
19,2	0,613	0,6164	-0,0034	0,00001156
24	0,775	0,7783	-0,0033	0,00001089
28,8	0,947	0,9402	-0,0068	0,0000304
Jumlah total $\Sigma y - \hat{y} ^2$				0,0002871

Nilai y diperoleh dari substitusi konsentrasi dalam persamaan  $\hat{y} = 0,03372x - 0,0312$  dengan x adalah konsentrasi ( $\mu\text{g/mL}$ ) dan y adalah serapan ( $\hat{y}$ )

$$S_{x/y} = \sqrt{\frac{\Sigma|y - \hat{y}|^2}{N-2}}$$

$S_{x/y}$  = simpangan baku residual

N = jumlah data

$\Sigma|y - \hat{y}|^2$  = jumlah kuadrat

$$\begin{aligned} S_{x/y} &= \sqrt{\frac{\Sigma|y - \hat{y}|^2}{N-2}} \\ &= \sqrt{\frac{0,0002871}{5-2}} \\ &= \sqrt{\frac{\Sigma 0,0002871}{3}} \\ &= 0,0097826 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LOD} &= 3,3 \times \frac{0,0097826}{0,03372} \\ &= 0,9573 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{LOQ} &= 10 \times \frac{S_{x/y}}{b} \\ &= 10 \times \frac{0,0097826}{0,03372} \\ &= 2,9011 \end{aligned}$$

5. Penentuan perolehan kembali (*recovery*) dapar fosfat 6,8.

Kertas timbang	=	269,2
Kertas timbang + zat	=	289,1
Kertas timbang sisa	=	<u>269,3</u>
Zat Na diklofenak	=	19,8

Kertas timbang	=	272,6
Kertas timbang + zat	=	297,9
Kertas timbang sisa	=	<u>272,7</u>
Zat Na diklofenak	=	25,2

Kertas timbang	=	270,7
Kertas timbang + zat	=	301,9
Kertas timbang sisa	=	<u>271,8</u>
Zat Na diklofenak	=	30,1

Penambahan (mg)	Serapan				Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata - rata			
19,8	0,303	0,303	0,303	0,303	9,91	19,82	100,1
	0,305	0,304	0,304	0,304	9,94	19,88	100,4
	0,303	0,306	0,300	0,303	9,91	19,82	100,1
25,2	0,391	0,391	0,392	0,391	12,52	25,04	99,36
	0,392	0,396	0,394	0,394	12,61	25,22	100,07
	0,395	0,393	0,386	0,391	12,52	25,04	99,36
30,1	0,472	0,471	0,471	0,471	14,90	29,8	99
	0,483	0,475	0,455	0,471	14,90	29,8	99
	0,474	0,472	0,470	0,472	14,93	29,86	99,2
Rata-rata							99,62
Simpangan baku (SD)							0,54
Simpangan baku relative (RSD)							0,54

Keterangan :

Kadar =  $(\text{rata-rata serapan} + 0,0312)/0,0337$ Jumlah terukur =  $\frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$ =  $\frac{\text{kadar}}{1000} \times 100\text{mL} \times 20\text{mL}$

6. Penentuan perolehan kembali (*recovery*) aquadest.

Kertas timbang	=	270,8
Kertas timbang + zat	=	291,1
Kertas timbang sisa	=	<u>270,9</u>
Zat Na diklofenak	=	20,2

Kertas timbang	=	269,4
Kertas timbang + zat	=	295,8
Kertas timbang sisa	=	<u>270,9</u>
Zat Na diklofenak	=	24,9

Kertas timbang	=	271,5
Kertas timbang + zat	=	303,5
Kertas timbang sisa	=	<u>273,2</u>
Zat Na diklofenak	=	30,3

Penambahan (mg)	Serapan				Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Recovery (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata - rata			
20.2	0,334	0,334	0,335	0,334	10,02	20,05	99,25
	0,335	0,335	0,334	0,335	10,05	20,11	99,55
	0,337	0,336	0,337	0,337	10,11	20,23	100,14
24.9	0,414	0,414	0,414	0,414	12,43	24,85	99,81
	0,412	0,413	0,413	0,413	12,40	24,79	99,57
	0,415	0,415	0,416	0,415	12,46	24,91	100,05
30.3	0,498	0,499	0,498	0,498	14,95	29,90	100,33
	0,495	0,496	0,496	0,496	14,89	29,78	99,93
	0,496	0,496	0,496	0,496	14,89	29,78	99,93
Rata-rata							99,84
Simpangan baku (SD)							0,34
Simpangan baku relative (RSD)							0,34

Keterangan :

Kadar =  $(\text{rata-rata serapan} + 0,0002)/0,0333$ Jumlah terukur =  $\frac{\text{kadar}}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran}$ =  $\frac{\text{kadar}}{1000} \times 100\text{mL} \times 20\text{mL}$

## Lampiran 2. Uji kelarutan dan penetapan kadar natrium diklofenak dalam kompleks

### 1. Kenaikan kelarutan

#### a. Natrium diklofenak

Kertas timbang	= 270,7
Kertas timbang + zat	= 297,5
Kertas timbang sisa	= 271,5
Zat natrium diklofenak	= 25 mg

$$25 \text{ mg}/10 \text{ mL} = 2500 \text{ mg}/1000\text{mL}$$

$$= 2500 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$$

$$5\text{mL} \times 2500 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL} = X \times 1000 \text{ mL}$$

$$X = \frac{5\text{ml} \times 2500 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}}{1000 \text{ ml}}$$

$$= 12,5 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$$

Absorbansi			
Konsentrasi	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
12,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,363	0,359	0,360
	0,363	0,359	0,360
	0,363	0,359	0,360
Rata-rata	0,363	0,359	0,360

Konsentrasi	Absorbansi	Fp	Volume (mL)	Kadar (mg)
12,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,363	200	10	21,8
	0,359	200	10	21,56
	0,360	200	10	21,62
Rata-rata				21,66

## b. Komplek inklusi

Kertas timbang	= 279,7
Kertas timbang + zat	= 439,1
Kertas timbang sisa	= 280,3
Zat natrium diklofenak	= 158,8 mg ( setara dengan 25 mg natrium diklofenak )

$$158,8 \text{ mg}/10 \text{ mL} = 15880 \text{ mg}/1000 \text{ mL}$$

$$= 15880 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$$

$$5 \text{ mL} \times 15880 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL} = X \times 1000 \text{ mL}$$

$$X = \frac{5 \text{ mL} \times 15880 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}}{1000 \text{ mL}}$$

$$= 79,4 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$$

Absorbansi			
Konsentrasi	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
12,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,413	0,417	0,415
	0,413	0,417	0,415
	0,413	0,417	0,415
Rata-rata	0,413	0,417	0,415

Konsentrasi	Absorbansi	Fp	Volume (mL)	Kadar (mg)
12,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0,413	200	10	24,81
	0,417	200	10	25,05
	0,415	200	10	24,93
Rata-rata				24,93

$$\text{Peningkatan kelarutan} = \frac{24,93 - 21,66}{21,66} \times 100\% = 15,04\%$$

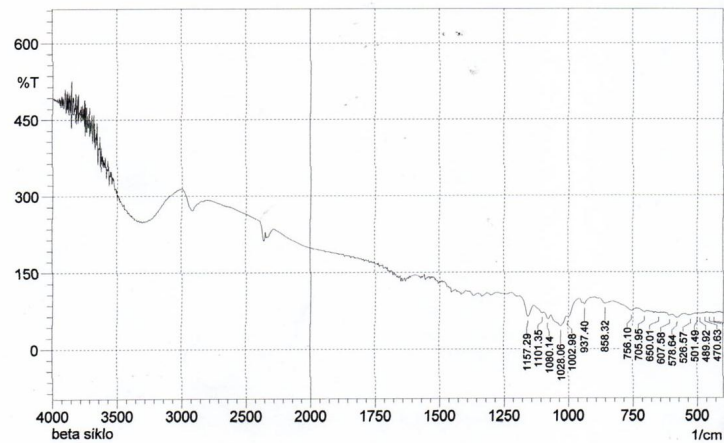
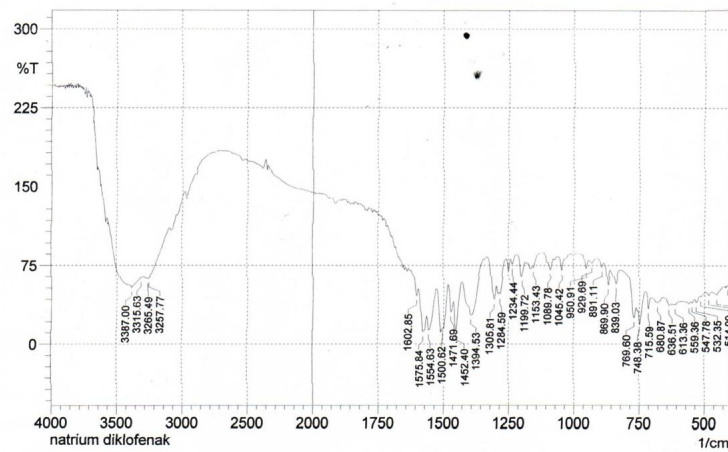
Keterangan:

Perhitungan kadar natrium diklofenak dan kompleks =  $(x + 0,0002) / 0,0333 / 1000 \times \text{faktor pengenceran} \times \text{volume pengambilan}$

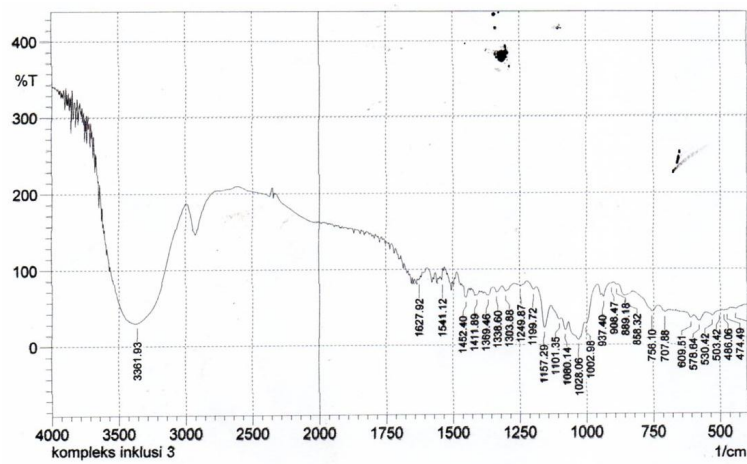




### 3. Fourier Transform Infra Red (FTIR)

(A)  $\beta$ -siklodekstrin

(B) Natrium diklofenak



(C) Kompleks inklusi natrium diklofenak

### Lampiran 3. Uji mutu fisik massa tablet FDT natrium diklofenak

#### 1. Kandungan lembab

Replikasi	Kandungan lembab (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	6,3	6,1	6,4	6,1	6,4
2	6,4	6,4	6,9	6,7	6,6
3	6,3	6,5	6,6	6,6	6,8
Rata-rata	6,33	6,33	6,63	6,47	6,60
SD	0,06	0,21	0,25	0,32	0,2

#### 2. Waktu alir

Replikasi	Waktu alir (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	5	4	5	4	5
2	4	3	3	4	3
3	3	5	4	3	5
Rata-rata	4	4	4	3,67	4,33
SD	1	1	1	0,58	1,15

#### 3. Sudut diam

Replikasi	Sudut diam (°)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	27,8	27,66	27,48	28,11	29,98
2	26,74	28,02	27,72	27,79	27,62
3	27,05	27,05	28,72	28,5	28,67
Rata-rata	27,20	27,58	27,97	28,13	28,,76
SD	0,55	0,49	0,66	0,36	1,18

Contoh perhitungan F1 replikasi 1 :

$$\text{Tinggi} = 2,620$$

$$\text{Diameter} = 4,9675$$

$$\text{Tan } \alpha = \frac{2,620}{4,9675} = 0,527$$

$$\alpha = 27,8^\circ$$

#### Lampiran 4. Pemeriksaan sifat fisik tablet

##### 1. Kekerasan tablet

Replikasi	Kekerasan (Kg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	4,19	2,95	3,04	2,63	3,43
2	4,5	3,51	2,44	2,8	3,96
3	4,08	2,43	2,8	2,87	3,44
4	4	3,48	3,6	3,69	4,75
5	4,35	2,74	3,71	2,78	3,95
6	3,34	3,65	3,69	3,44	4,65
Rata-rata	4,08	3,13	3,21	3,04	4,03
SD	0,40	0,49	0,53	0,43	0,57

##### 2. Kerapuhan

Replikasi	Kerapuhan (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	0,60	0,76	0,73	0,89	0,71
2	0,67	0,77	0,72	0,89	0,70
3	0,64	0,72	0,68	0,85	0,73
Rata-rata	0,64	0,75	0,71	0,88	0,71
SD	0,04	0,02	0,03	0,02	0,01

Contoh perhitungan F1 replikasi 1 :

$$\begin{aligned}
 \% \text{ kerapuhan} &= \frac{\text{sebelum uji} - \text{sesudah uji}}{\text{sebelum uji}} \times 100 \% \\
 &= \frac{6055,8 - 6019,5}{6055,8} \times 100 \% \\
 &= 0,60 \%
 \end{aligned}$$

##### 3. Waktu pembasahan

Replikasi	Waktu pembasahan (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	29	20	25	21	29
2	32	16	22	13	27
3	26	21	24	19	33
4	25	24	27	16	26
5	35	22	25	18	35
6	34	21	30	14	27
Rata-rata	30,17	20,67	25,50	16,83	29,50
SD	4,17	2,66	2,74	3,06	3,67

4. Waktu hancur *in vitro*

Replikasi	Waktu <i>in vitro</i> (detik)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	58	17	13	15	38
2	40	19	21	11	36
3	51	17	26	14	42
4	41	18	24	15	35
5	47	18	25	13	38
6	45	16	30	12	40
Rata-rata	47,00	17,50	23,17	13,33	38,17
SD	6,72	1,05	5,78	1,63	2,56

## 5. Uji tanggap rasa

**LEMBAR KUISIONER TANGGAP RASA FDT NATRIUM DIKLOFENAK**

Nama :	Keterangan nilai rasa :	Keterangan nilai
Usia :	1=sangat manis	tekstur :
Respon yang diteliti	2= manis	1=halus
Waktu hancur tablet	3=sedang	2= berpasir
Rasa	4=pahit	3= kasar
Tekstur	5=sangat pahit	

## a. Formula 1

Nomor	Nama responden	Responden yang diteliti		
		Waktu hancur (S)	Rasa	Tekstur
1	Ayu	30	2	2
2	Erna	28	4	1
3	Try	33	3	2
4	Dewi	22	3	2
5	Rina	31	3	2
6	Mela	35	3	1
7	Silvy	31	3	1
8	Marliana	29	3	1
9	Devi	34	3	1
10	Resita	33	3	1
11	Lulu'	28	3	1
12	Tewe	28	2	2
13	Wardhana	25	3	2
14	Sandy	30	3	1
15	Intan	33	3	1
16	Arga	35	3	2
17	Galeh	32	3	2
18	Rita	30	3	1

19	Diah	28	3	1
20	Antoni	26	4	2
Rata-rata		30,05		

## b. Formula 2

Nomor	Nama responden	Responden yang diteliti		
		Waktu hancur (S)	Rasa	Tekstur
1	Ayu	20	3	1
2	Erna	17	2	2
3	Try	15	3	2
4	Dewi	23	3	1
5	Rina	20	3	1
6	Mela	16	3	1
7	Silvy	15	3	2
8	Marliana	17	2	2
9	Devi	18	3	1
10	Resita	15	3	1
11	Lulu'	20	3	2
12	Tewe	24	3	2
13	Wardhana	22	2	2
14	Sandy	16	1	1
15	Intan	17	3	1
16	Arga	19	2	1
17	Galeh	15	3	1
18	Rita	20	3	2
19	Diah	19	3	2
20	Antoni	15	3	2
Rata-rata		18,15		

## c. Formula 3

Nomor	Nama responden	Responden yang diteliti		
		Waktu hancur (S)	Rasa	Tekstur
1	Ayu	25	3	2
2	Erna	20	3	2
3	Try	23	3	2
4	Dewi	21	3	1
5	Rina	25	3	1
6	Mela	22	3	1
7	Silvy	26	2	2
8	Marliana	24	3	2
9	Devi	21	3	1
10	Resita	17	3	1
11	Lulu'	20	2	1
12	Tewe	26	3	2

13	Wardhana	22	3	1
14	Sandy	23	3	2
15	Intan	25	3	1
16	Arga	21	2	1
17	Galeh	29	3	1
18	Rita	21	1	2
19	Diah	24	3	2
20	Antoni	20	3	2
Rata-rata		22,75		

## d. Formula 4

Nomor	Nama responden	Responden yang diteliti		
		Waktu hancur (S)	Rasa	Tekstur
1	Ayu	15	1	1
2	Erna	13	1	1
3	Try	11	1	1
4	Dewi	16	1	2
5	Rina	14	1	2
6	Mela	15	1	2
7	Silvy	13	1	2
8	Marliana	18	1	1
9	Devi	12	1	1
10	Resita	14	1	2
11	Lulu'	11	2	2
12	Tewe	12	1	1
13	Wardhana	15	1	1
14	Sandy	16	1	2
15	Intan	19	1	1
16	Arga	12	1	2
17	Galeh	15	2	2
18	Rita	12	1	1
19	Diah	11	4	2
20	Antoni	13	2	1
Rata-rata		13,85		

## e. Formula 5

Nomor	Nama responden	Responden yang diteliti		
		Waktu hancur (S)	Rasa	Tekstur
1	Ayu	28	3	1
2	Erna	28	3	2
3	Try	25	2	1
4	Dewi	30	3	1
5	Rina	23	3	1
6	Mela	25	3	2

7	Silvy	26	3	2
8	Marliana	28	3	2
9	Devi	29	4	1
10	Resita	23	3	1
11	Lulu'	26	3	1
12	Tewe	23	3	1
13	Wardhana	28	3	2
14	Sandy	26	3	2
15	Intan	28	3	1
16	Arga	30	2	1
17	Galeh	28	3	1
18	Rita	31	3	2
19	Diah	28	3	2
20	Antoni	30	3	2
Rata-rata		27,15		

## 6. Penetapan kadar

## a. Formula 1

Kertas timbang	= 272,7
Kertas timbang + zat	= 573,4
Kertas timbang sisa	= 275,9
bobot	= 297,5 mg

Replikasi	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur (mg)
1	0,381	12,23	100	20	24,46
2	0,41	13,09	100	20	26,18
3	0,362	11,67	100	20	23,34
Rata-rata					24,66
SD					1,43

## b. Formula 2 (bobot 299,4 mg)

Replikasi	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur (mg)
1	038	12,20	100	20	24,40
2	0,403	12,88	100	20	25,77
3	0,383	12,29	100	20	24,58
Rata-rata					24,92
SD					0,74



## a. Formula 3 (bobot 299,7 mg)

Replikasi	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur (mg)
1	0,375	12,05	100	20	24,11
2	0,386	12,38	100	20	24,76
3	0,408	13,03	100	20	26,07
Rata-rata					24,98
SD					1,00

## c. Formula 4 (bobot 299,6 mg)

Replikasi	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Volum pembuatan (mL)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur (mg)
1	0,382	12,26	100	20	24,52
2	0,417	13,30	100	20	26,60
3	0,369	11,88	100	20	23,75
Rata-rata					24,96
SD					1,47

## d. Formula 5 (bobot 299,7 mg)

Replikasi	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Volum pembuatan (m)	Faktor pengenceran	Jumlah terukur (mg)
1	0,396	12,68	100	20	25,35
2	0,382	12,26	100	20	24,52
3	0,395	12,65	100	20	25,29
Rata-rata					25,06
SD					0,46

Keterangan :

Kadar = (rata-rata serapan - 0,0312)/0,0337

Jumlah terukur =  $\frac{kadar}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} = \frac{kadar}{1000} \times 100 \times$

## 7. Keseragaman bobot

## a. Replikasi 1

Replikasi	Keseragaman bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	302,1	299,3	300,6	303,2	303,6
2	302,4	300,2	300,1	301,8	300,1
3	301,2	301,2	300,8	303,3	301,7
4	299,2	300,2	299,9	300,6	300,3
5	302,1	300,8	301,7	299,9	302,6
6	302,2	301,2	300,2	302,5	301,8
7	300,9	300,9	302,6	303,9	299,5
8	299,8	300,4	299,6	301,3	301,4
9	302,7	300,8	303,2	300,8	300,9
10	301	299,3	302,4	302,4	302,2
11	300,8	300,3	301,6	299,2	303,8
12	301,1	300,8	303,3	300,3	301,5
13	303,7	302,5	300,3	300,6	302,9
14	300,4	300,7	302,8	301,9	301,7
15	302,6	302,4	303,1	302,7	300,4
16	300,2	300,6	303,5	300,2	299,5
17	301,4	302,1	302,7	300,9	301,1
18	301,7	300,4	300,1	303,5	303,2
19	300,2	301,1	303,9	302,3	300,9
20	302,6	302,8	301,8	300,1	302,9
Rata-rata	301,42	300,9	301,71	301,57	301,60
SD	1,14	0,95	1,40	1,36	1,29
RSD	0,38	0,32	0,46	0,45	0,43

## b. Replikasi 2

Replikasi	Keseragaman bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	300,7	300,4	296,2	300,8	298,4
2	302,4	302,6	301,4	305,4	301,8
3	303,5	300,8	304,8	301,9	304,2
4	300,9	303,9	302,9	304,6	305,1
5	300,1	300,1	304,3	301,3	300,7
6	302,3	302,2	298,5	303,5	302,3
7	301,4	302,4	303,1	304,3	304,6
8	302,1	303,5	301,8	302,7	302,8
9	302,6	300,9	305,2	305,2	303,1
10	301,8	300,1	303,7	301,8	304,4
11	299,8	302,3	303,8	301,8	303,7
12	301,1	301,4	301,7	303,3	301,4
13	302,2	300,6	305,2	304,6	304,8

14	300,9	3001	302,6	300,4	302,2
15	300,2	300,8	300,9	302,5	303,8
16	302,7	299,9	303,2	303,9	304,4
17	299,8	301,7	299,4	301,3	302,9
18	300,8	300,2	301,6	304,8	301,7
19	301,3	303,5	303,3	302,4	304,3
20	303,7	302,7	298,3	302,8	303,8
Rata-rata	301,52	301,51	302,10	302,97	303,02
SD	1,16	1,30	2,44	1,52	1,66
RSD	0,38	0,43	0,81	0,50	0,55

## c. Replikasi 3

Replikasi	Keseragaman bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	300,1	303,3	302,9	302,5	299,5
2	302,3	300,6	304,3	303,9	304,3
3	301,4	299,9	298,5	301,3	302,6
4	300,4	302,5	303,1	304,8	305,3
5	302,6	303,9	301,8	302,4	303,7
6	300,8	301,3	305,2	302,8	301,4
7	303,9	300,8	303,7	305,3	304,8
8	300,1	303,5	303,8	304,6	302,2
9	302,2	304,3	301,7	301,9	303,8
10	300,9	302,7	305,2	302,7	304,4
11	303,2	305,2	302,6	305,2	302,9
12	302,7	301,8	300,9	300,9	301,7
13	300,2	301,8	303,2	303,5	298,4
14	301,4	298,3	303,3	300,8	301,8
15	301,9	302,8	298,3	305,4	304,2
16	300,2	306,1	302,8	301,9	305,1
17	302,6	303,5	306,1	304,6	300,7
18	301,1	302,7	303,5	301,3	302,3
19	302,6	300,2	302,7	303,5	304,6
20	303,8	302,6	304,1	304,3	302,8
Rata-rata	301,72	302,39	302,89	303,18	302,83
SD	1,23	1,87	1,97	1,54	1,88
RSD	0,41	0,62	0,65	0,51	0,62

## d. Keseluruhan

Replikasi	Keseragaman bobot (mg)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	301,42	300,9	301,71	301,57	301,60
2	301,52	301,50	302,10	302,97	303,02
3	301,72	302,39	302,89	303,18	302,83
Rata-rata	301,55	301,60	302,23	302,57	302,48
SD	0,16	0,75	0,60	0,87	0,77
RSD	0,05	0,25	0,20	0,29	0,25

## e. Batas penyimpangan tablet 7,5% (mg)

	Bobot rata-rata	Berat penyimpangan	Minimum	Maksimum
F1	301,55	22,62	278,93	324,17
F2	301,60	22,62	278,93	324,17
F3	302,23	22,62	278,93	324,17
F4	302,57	22,62	278,93	324,17
F5	302,48	22,62	278,93	324,17

## f. Batas penyimpangan tablet 15% (mg)

	Bobot rata-rata	Berat penyimpangan	Minimum	Maksimum
F1	301,55	45,23	256,32	346,78
F2	301,60	45,23	256,32	346,78
F3	302,23	45,23	256,32	346,78
F4	302,57	45,23	256,32	346,78
F5	302,48	45,23	256,32	346,78

## 8. Keseragaman kandungan

## Formula 1

## Replikasi 1

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,394	12,62	25,23	300,8	24,93	101,2
2	0,394	12,62	25,24	302,4	25,07	100,7
3	0,394	12,62	25,24	301,2	24,97	101,1
4	0,385	12,36	24,72	301,9	25,02	98,8
5	0,387	12,40	24,79	300,3	24,89	99,6
6	0,396	12,69	25,38	302,2	25,05	101,3
7	0,385	12,35	24,71	299,9	24,86	99,4
8	0,393	12,60	25,19	301,2	24,97	100,9
9	0,391	12,52	25,04	302,7	25,09	99,8

10	0,388	12,45	24,89	301,2	24,97	99,7
Rata-rata				301,38	24,98	100,25
SD				0,914	0,076	0,889
RSD				0,30	0,30	0,89

Contoh perhitungan F1 replikasi 1 :

$$\text{Kadar} = \frac{y-a}{b} = \frac{0,394 - (-0,0312)}{0,0337} = 12,617 \mu\text{g/mL}$$

$$\begin{aligned} \text{Jumlah terukur} &= \frac{x}{1000} \times \text{volume pembuatan} \times \text{faktor pengenceran} \\ &= \frac{12,617}{1000} \times 100 \times 20 \\ &= 25,23 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kandungan (mg)} &= \frac{24,66 \times 300,8}{297,5} \\ &= 24,93 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\text{Kandungan (\%)} = \frac{\text{jumlah terukur}}{\text{kandungan}} \times 100\% = \frac{25,23}{24,93} \times 100\% = 101,2 \%$$

### Replikasi 2

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,392	12,54	24,76	300,5	24,91	99,4
2	0,397	12,70	25,14	299,4	24,82	101,3
3	0,395	12,65	25,31	303,5	25,16	100,6
4	0,387	12,41	24,82	300,9	24,94	99,5
5	0,395	12,65	25,22	303,1	25,12	100,4
6	0,397	12,69	25,38	302,3	25,06	101,3
7	0,389	12,45	24,91	301,4	24,98	99,7
8	0,400	12,80	25,41	302,9	25,11	101,2
9	0,396	12,68	25,36	302,6	25,08	101,1
10	0,400	12,80	25,26	300,8	24,93	101,3
Rata-rata				301,74	25,01	100,58
SD				1,34	0,11	0,79
RSD				0,44	0,44	0,78

### Replikasi 3

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,386	12,39	24,78	300,8	24,93	99,4
2	0,400	12,81	25,37	302,1	25,04	101,3
3	0,396	12,66	25,32	303,7	25,17	100,6
4	0,386	12,39	24,68	299,2	24,80	99,5
5	0,393	12,59	25,18	302,6	25,08	100,4
6	0,401	12,81	25,38	302,2	25,05	101,3
7	0,389	12,45	24,91	301,4	24,98	99,7
8	0,400	12,79	25,41	302,9	25,11	101,2

9	0,398	12,75	25,16	300,2	24,88	101,1
10	0,397	12,70	25,41	302,6	25,08	101,3
Rata-rata				301,77	25,01	100,58
SD				1,37	0,11	0,79
RSD				0,45	0,45	0,78

## Formula 2

## Replikasi 1

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,388	12,44	25,21	300,8	25,04	100,7
2	0,390	12,48	25,14	300,2	24,99	100,6
3	0,380	12,20	25,14	303,6	25,27	99,5
4	0,394	12,63	25,26	300,2	24,99	101,1
5	0,390	12,49	25,32	301,8	25,12	100,8
6	0,392	12,57	25,14	299,1	24,90	101
7	0,383	12,28	25,05	302,2	25,15	99,6
8	0,390	12,49	25,47	303,3	25,24	100,9
9	0,383	12,29	25,15	302,8	25,20	99,8
10	0,391	12,53	25,49	303,5	25,26	100,9
Rata-rata				301,7	25,12	100,49
SD				1,60	0,13	0,61
RSD				0,53	0,53	0,61

## Replikasi 2

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,402	12,86	25,56	303,2	25,24	101,3
2	0,386	12,39	25,20	301,8	25,12	100,3
3	0,395	12,65	25,29	299,4	24,92	101,5
4	0,389	12,46	25,30	301,9	25,13	100,7
5	0,393	12,60	25,44	302,3	25,16	101,1
6	0,382	12,27	24,97	301,8	25,12	99,4
7	0,391	12,52	25,23	300,7	25,03	100,8
8	0,382	12,25	25,13	303,4	25,25	99,5
9	0,386	12,38	25,18	301,9	25,13	100,2
10	0,389	12,47	25,31	302,6	25,19	100,5
Rata-rata				301,90	25,13	100,53
SD				1,17	0,10	0,70
RSD				0,39	0,39	0,70

## Replikasi 3

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,386	12,38	25,06	300,8	25,04	100,1
2	0,377	12,12	24,71	300,5	25,01	98,8
3	0,391	12,53	25,40	303,3	25,24	100,6
4	0,386	12,38	25,20	301,9	25,13	100,3
5	0,393	12,58	25,44	302,6	25,19	101
6	0,384	12,33	25,31	303,5	25,26	100,2
7	0,382	12,25	25,02	302,4	25,17	99,4
8	0,386	12,39	25,22	302,7	25,19	100,1
9	0,397	12,69	25,39	301,1	25,06	101,3
10	0,390	12,51	25,10	299,2	24,90	100,8
Rata-rata				301,80	25,12	100,26
SD				1,37	0,11	0,74
RSD				0,45	0,45	0,74

## Formula 3

## Replikasi 1

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,401	12,83	24,88	300,6	25,06	99,3
2	0,402	12,85	25,27	301,1	25,10	100,7
3	0,385	12,36	24,88	300,3	25,03	99,4
4	0,395	12,64	25,04	303,8	25,32	98,9
5	0,393	12,60	25,20	301,7	25,15	100,2
6	0,403	12,90	25,17	303,2	25,27	99,6
7	0,398	12,74	25,02	302,6	25,22	99,2
8	0,397	12,70	25,41	300,9	25,08	101,3
9	0,398	12,75	25,50	303,2	25,27	100,9
10	0,386	12,38	24,76	299,4	24,95	99,2
Rata-rata				301,68	25,15	99,87
SD				1,46	0,12	0,84
RSD				0,48	0,48	0,84

## Replikasi 2

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1						99,
	0,382	12,26	25,01	302,2	25,19	3
2	0,387	12,42	24,85	301,4	25,12	98,9
3	0,402	12,84	25,35	300,8	25,07	101,1

4	0,398	12,72	25,15	302,9	25,25	99,6
5	0,398	12,73	25,13	300,3	25,03	100,4
6	0,393	12,59	24,69	299,5	24,96	98,9
7	0,396	12,68	25,36	303,1	25,26	100,4
8	0,391	12,53	25,05	301,8	25,16	99,6
9	0,403	12,88	25,35	300,2	25,02	101,3
10	0,394	12,63	25,26	303,7	25,31	99,8
Rata-rata				301,59	25,14	99,93
SD				1,39	0,12	0,85
RSD				0,46	0,46	0,85

## Replikasi 3

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,396	12,67	25,34	301,6	25,14	100,8
2	0,400	12,79	25,58	303,3	25,28	101,2
3	0,393	12,59	25,25	299,1	24,93	101,3
4	0,393	12,58	25,16	302,8	25,24	99,7
5	0,403	12,90	25,29	300,1	25,01	101,1
6	0,397	12,71	25,42	303,5	25,30	100,5
7	0,389	12,48	24,95	302,7	25,23	98,9
8	0,396	12,69	25,04	300,1	25,01	100,1
9	0,399	12,77	25,53	303,9	25,33	100,8
10	0,389	12,48	24,95	301,8	25,16	99,2
Rata-rata				301,89	25,16	100,36
SD				1,65	0,14	0,85
RSD				0,55	0,55	0,85

## Formula 4

## Replikasi 1

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,403	12,88	24,95	302,2	25,18	99,1
2	0,391	12,52	25,04	301,8	25,14	99,6
3	0,396	12,68	25,37	303,3	25,27	100,4
4	0,402	12,84	24,69	299,6	24,96	98,9
5	0,392	12,56	25,13	300,4	25,03	100,4
6	0,397	12,70	25,40	302,5	25,20	100,8
7	0,400	12,79	25,57	303,9	25,32	101
8	0,390	12,49	24,98	301,3	25,10	99,5
9	0,399	12,77	25,01	300,8	25,06	99,8
10	0,394	12,61	25,22	302,4	25,19	100,1



Rata-rata	301,82	25,14	99,96
SD	1,32	0,11	0,70
RSD	0,44	0,44	0,70

## Replikasi 2

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,389	12,47	24,93	300,8	25,06	99,5
2	0,403	12,89	25,27	299,4	24,94	101,3
3	0,393	12,59	25,18	301,9	25,15	100,1
4	0,400	12,79	25,24	300,6	25,04	100,8
5	0,388	12,44	24,88	301,3	25,10	99,1
6	0,398	12,73	25,46	303,5	25,28	100,7
7	0,398	12,74	25,48	304,3	25,35	100,5
8	0,395	12,65	25,29	302,7	25,22	100,3
9	0,402	12,85	25,29	300,2	25,01	101,1
10	0,387	12,41	24,82	301,8	25,14	98,7
Rata-rata				301,65	25,13	100,21
SD				1,52	0,13	0,86
RSD				0,50	0,50	0,86

## Replikasi 3

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,394	12,63	25,25	302,8	25,23	100,1
2	0,395	12,65	24,81	299,3	24,94	99,5
3	0,403	12,88	25,60	303,6	25,29	101,2
4	0,390	12,49	24,98	301,9	25,15	99,3
5	0,396	12,67	24,92	302,7	25,22	98,8
6	0,402	12,87	25,31	300,2	25,01	101,2
7	0,392	12,56	25,04	300,9	25,07	99,9
8	0,391	12,54	25,08	303,5	25,28	99,2
9	0,396	12,67	25,21	302,3	25,18	100,1
10	0,400	12,80	25,10	300,1	25,00	100,4
Rata-rata				301,73	25,14	99,97
SD				1,52	0,13	0,81
RSD				0,50	0,50	0,81

## Formula 5

## Replikasi 1

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,393	12,59	25,18	303,6	25,39	99,2
2	0,393	12,60	25,44	300,9	25,16	101,1
3	0,385	12,35	24,69	299,5	25,04	98,6
4	0,402	12,85	25,36	300,3	25,11	101
5	0,397	12,71	25,43	302,6	25,30	100,5
6	0,400	12,79	25,24	301,3	25,19	100,2
7	0,393	12,60	25,19	303,7	25,39	99,2
8	0,398	12,73	25,05	301,4	25,20	99,4
9	0,401	12,83	25,33	300,8	25,15	100,7
10	0,392	12,57	25,14	302,2	25,27	99,5
Rata-rata				301,63	25,22	99,94
SD				1,38	0,12	0,87
RSD				0,46	0,46	0,87

## Replikasi 2

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,392	12,56	24,94	298,9	24,99	99,8
2	0,399	12,76	25,51	301,8	25,24	101,1
3	0,398	12,74	25,26	304,2	25,44	99,3
4	0,402	12,85	24,98	302,1	25,26	98,9
5	0,394	12,61	25,22	300,7	25,14	100,3
6	0,394	12,63	25,25	302,3	25,28	99,9
7	0,398	12,73	25,14	300,6	25,14	100
8	0,398	12,72	25,12	302,8	25,32	99,2
9	0,397	12,70	25,39	303,1	25,34	100,2
10	0,402	12,87	25,39	300,4	25,12	101,1
Rata-rata				301,69	25,23	99,98
SD				1,55	0,13	0,74
RSD				0,51	0,51	0,74

## Replikasi 3

Tablet	serapan	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah terukur (mg)	Bobot (mg)	Kandungan (mg)	Kandungan (%)
1	0,397	12,71	25,43	303,8	25,40	100,1
2	0,404	12,92	25,50	300,4	25,12	101,5
3	0,393	12,58	25,15	302,9	25,33	99,3
4	0,395	12,65	25,30	301,7	25,23	100,3
5	0,400	12,80	25,26	300,3	25,11	100,6
6	0,398	12,73	25,45	303,8	25,40	100,2
7	0,391	12,53	25,05	301,1	25,18	99,5
8	0,397	12,71	25,43	303,2	25,35	100,3
9	0,390	12,51	25,04	298,9	24,99	100,2
10	0,393	12,60	25,20	302,9	25,33	99,5
Rata-rata				301,90	25,24	100,15
SD				1,68	0,14	0,64
RSD				0,56	0,56	0,64

### Lampiran 5. Uji disolusi

Formula 1

Replikasi 1

Bobot tablet = 302,8 mg (mengandung natrium diklofenak 25,10 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,375	1	12,05	10,85	0	0	10,85	43,22
3	0,635	1	19,77	17,79	0,12	0,12	17,91	71,36
5	0,859	1	26,42	23,77	0,20	0,32	24,09	95,98
7	0,882	1	27,10	24,39	0,26	0,58	24,97	99,48
10	0,881	1	27,07	24,36	0,27	0,85	25,21	100,46

Replikasi 2

Bobot tablet = 300,1 mg (mengandung natrium diklofenak 24,88 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,352	1	11,37	10,23	0	0	10,23	41,13
3	0,662	1	20,57	18,51	0,11	0,11	18,63	74,87
5	0,829	1	25,53	22,97	0,21	0,32	23,29	93,62
7	0,864	1	26,56	23,91	0,26	0,57	24,48	98,40
10	0,849	1	26,12	23,51	0,27	0,84	24,35	97,86

Replikasi 3

Bobot tablet = 301,3 mg (mengandung natrium diklofenak 24,97 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,343	1	11,10	9,99	0	0	9,99	40,02
3	0,664	1	20,63	18,57	0,11	0,11	18,68	74,80
5	0,835	1	25,70	23,13	0,21	0,32	23,45	93,91
7	0,879	1	27,01	24,31	0,26	0,57	24,88	99,65
10	0,844	1	25,97	23,37	0,27	0,84	24,22	96,99

## Formula 2

## Replikasi 1

Bobot tablet = 300,9 mg (mengandung natrium diklofenak 25,04 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,359	1	11,58	10,42	0	0	10,42	41,62
3	0,758	1	23,42	21,08	0,12	0,12	21,19	84,63
5	0,859	1	26,42	23,77	0,23	0,35	24,12	96,34
7	0,874	1	26,86	24,17	0,26	0,61	24,79	99,00
10	0,859	1	26,42	23,77	0,27	0,88	24,66	98,47

## Replikasi 2

Bobot tablet = 299,7 mg (mengandung natrium diklofenak 24,94 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,354	1	11,43	10,29	0	0	10,29	41,25
3	0,739	1	22,85	20,57	0,11	0,11	20,68	82,93
5	0,846	1	26,03	23,43	0,23	0,34	23,77	95,31
7	0,871	1	26,77	24,09	0,26	0,60	24,70	99,03
10	0,86	1	26,45	23,80	0,27	0,87	24,67	98,92

## Replikasi 3

Bobot tablet = 300,5 mg (mengandung natrium diklofenak 25,01 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,394	1	12,62	11,36	0	0	11,36	45,40
3	0,709	1	21,96	19,77	0,13	0,13	19,89	79,54
5	0,838	1	25,79	23,21	0,22	0,35	23,56	94,20
7	0,841	1	25,88	23,29	0,26	0,60	23,90	95,55
10	0,878	1	26,98	24,28	0,26	0,86	25,14	100,54

## Formula 3

## Replikasi 1

Bobot tablet = 302,3 mg (mengandung natrium diklofenak 25,20 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,352	1	11,37	10,23	0	0	10,23	40,61
3	0,721	1	22,32	20,09	0,11	0,11	20,20	80,17
5	0,816	1	25,14	22,63	0,22	0,34	22,96	91,12
7	0,848	1	26,09	23,48	0,25	0,59	24,07	95,51
10	0,872	1	26,80	24,12	0,26	0,85	24,97	99,09

## Replikasi 2

Bobot tablet = 300,6 mg (mengandung natrium diklofenak 25,06 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,341	1	11,04	9,94	0	0	9,94	39,67
3	0,674	1	20,93	18,83	0,11	0,11	18,94	75,59
5	0,831	1	25,58	23,03	0,21	0,32	23,35	93,16
7	0,878	1	26,98	24,28	0,26	0,58	24,86	99,19
10	0,862	1	26,50	23,85	0,27	0,85	24,70	98,56

## Replikasi 3

Bobot tablet = 301,6 mg (mengandung natrium diklofenak 25,14 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,327	1	10,63	9,57	0	0	9,57	38,05
3	0,679	1	21,07	18,97	0,11	0,11	19,07	75,87
5	0,865	1	26,59	23,93	0,21	0,32	24,25	96,46
7	0,873	1	26,83	24,15	0,27	0,58	24,73	98,37
10	0,869	1	26,71	24,04	0,27	0,85	24,89	99,01

## Formula 4

## Replikasi 1

Bobot tablet = 301,5 mg (mengandung natrium diklofenak 25,12 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,359	1	11,58	10,42	0	0	10,42	41,48
3	0,758	1	23,42	21,08	0,12	0,12	21,19	84,36
5	0,859	1	26,42	23,77	0,23	0,35	24,12	96,03
7	0,874	1	26,86	24,17	0,26	0,61	24,79	98,68
10	0,867	1	26,65	23,99	0,27	0,88	24,87	99,01

## Replikasi 2

Bobot tablet = 300,4 mg (mengandung natrium diklofenak 25,03 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g.mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,368	1	11,85	10,66	0	0	10,66	42,59
3	0,731	1	22,62	20,36	0,12	0,12	20,47	81,80
5	0,873	1	26,83	24,15	0,23	0,34	24,49	97,85
7	0,879	1	27,01	24,31	0,27	0,61	24,92	99,56
10	0,869	1	26,71	24,04	0,27	0,88	24,92	99,58

## Replikasi 3

Bobot tablet = 300,9 mg (mengandung natrium diklofenak 25,07 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,379	1	12,17	10,95	0	0	10,95	43,70
3	0,725	1	22,44	20,20	0,12	0,12	20,32	81,04
5	0,872	1	26,80	24,12	0,22	0,35	24,47	97,60
7	0,878	1	26,98	24,28	0,27	0,61	24,90	99,30
10	0,871	1	26,77	24,09	0,27	0,88	24,98	99,63

## Formula 5

## Replikasi 1

Bobot tablet = 302,3 mg (mengandung natrium diklofenak 25,28 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,325	1	10,57	9,51	0	0	9,51	37,63
3	0,647	1	20,12	18,11	0,11	0,11	18,22	72,06
5	0,869	1	26,71	24,04	0,20	0,31	24,35	96,31
7	0,891	1	27,36	24,63	0,27	0,57	25,20	99,69
10	0,878	1	26,98	24,28	0,27	0,85	25,13	99,40

## Replikasi 2

Bobot tablet = 300,4 mg (mengandung natrium diklofenak 25,12 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,375	1	12,05	10,85	0	0	10,85	43,18
3	0,652	1	20,27	18,25	0,12	0,12	18,37	73,11
5	0,857	1	26,36	23,72	0,20	0,32	24,04	95,72
7	0,864	1	26,56	23,91	0,26	0,59	24,49	97,51
10	0,869	1	26,71	24,04	0,27	0,85	24,89	99,10

## Replikasi 3

Bobot tablet = 302,2 mg (mengandung natrium diklofenak 25,27 mg)

Waktu (menit)	serapan	FP	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )	Jumlah (mg)	Koreksi (mg)	Total koreksi (mg)	Terdisolusi (mg)	Disolusi (%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0,354	1	11,43	10,29	0	0	10,29	40,71
3	0,687	1	21,31	19,18	0,11	0,11	19,29	76,35
5	0,848	1	26,09	23,48	0,21	0,33	23,81	94,21
7	0,859	1	26,42	23,77	0,26	0,59	24,36	96,41
10	0,865	1	26,59	23,93	0,26	0,85	24,79	98,09

## Rata-rata terdisolusi

Waktu (menit)	Rata-rata terdisolusi (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
0	0	0	0	0	0
1	41,45	42,75	39,44	42,59	40,5
3	73,67	82,36	77,21	82,4	73,84



5	94,5	95,28	93,58	97,16	94,41
7	99,17	97,86	97,69	99,18	97,87
10	96,43	99,31	98,88	99,4	98,86

#### Simpangan baku jumlah obat yang terdisolusi

Waktu (menit)	Simpangan baku (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
0	0	0	0	0	0
1	1,62	2,30	1,29	1,11	2,78
3	2,00	2,59	2,57	1,74	2,24
5	1,29	1,07	2,70	0,98	1,08
7	0,68	2,00	1,93	0,45	1,67
10	1,81	1,09	0,29	0,35	0,69

#### Keterangan :

- Fp = faktor pengenceran sampel  
 Kadar sampel = kadar natrium diklofenak dalam sampel ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 Kadar = kadar natrium diklofenak dalam larutan disolusi ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 Jumlah = banyaknya natrium diklofenak dalam medium disolusi (900 mL)  
 Koreksi = jumlah natrium diklofenak dalam cuplikan sampel (mg)  
 Total koreksi = jumlah kumulatif koreksi (mg)  
 Terdisolusi = jumlah obat yang terlarut (mg)  
 % disolusi = persentase jumlah obat yang terlarut (%)

#### *Dissolution efficiency* ( $DE_{10}$ )

Waktu (menit)	Area Under Curve (AUC) (%menit)						
	Replikasi	F1			F2		
		1	2	3	1	2	3
1	43,22	41,13	40,02	41,62	41,25	45,40	
3	71,36	74,87	74,80	84,63	82,93	79,54	
5	95,98	93,62	93,91	96,34	95,31	94,20	
7	99,48	98,40	99,65	99,00	99,03	95,55	
10	100,46	97,86	96,99	98,47	98,92	100,54	
AUC total	798,92	791,45	792,06	819,57	814,31	805,27	
Luas total	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
$DE_{10}$ (%)	79,89	79,15	79,21	81,96	81,43	80,53	

Waktu (menit)	Area Under Curve (AUC) (%menit)					
	F3			F4		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1	40,61	39,67	38,05	41,48	42,59	43,70
3	80,17	75,59	75,87	84,36	81,80	81,04
5	91,12	93,16	96,46	96,03	97,85	97,60
7	95,51	99,19	98,37	98,68	99,56	99,30
10	99,09	98,56	99,01	99,01	99,58	99,63
AUC total	790,90	792,82	796,19	818,23	821,47	820,53
Luas total	1000	1000	1000	1000	1000	1000
DE <sub>10</sub> (%)	79,09	79,28	79,62	81,82	82,15	82,05

Waktu (menit)	Area Under Curve (AUC) (%menit)		
	F5		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1	37,63	43,18	40,71
3	72,06	73,11	76,35
5	96,31	95,72	94,21
7	99,69	97,51	96,41
10	99,40	99,10	98,09
AUC total	791,54	794,86	790,35
Luas total	1000	1000	1000
DE <sub>10</sub> (%)	79,15	79,49	79,03

Replikasi	Rata-rata <i>Dissolution efficiency</i> (DE <sub>10</sub> ) (%)				
	<i>Dissolution efficiency</i> (%)				
	F1	F2	F3	F4	F5
1	79,89	81,96	79,09	81,82	79,15
2	79,15	81,43	79,28	82,15	79,49
3	79,21	80,53	79,62	82,05	79,03
Rata-rata	79,41	81,30	79,33	82,01	79,22
SD	0,41	0,72	0,27	0,17	0,23

### Lampiran 6. Contoh perhitungan disolusi

F1 replikasi 1

Bobot tablet = 302,8 mg, penetapan kadar = 24,66 mg

Kandungan natrium diklofenak =  $\frac{\text{bobot tablet}}{\text{bobot total tablet dalam formula}} \times \text{hasil penetapan kadar}$

Kandungan natrium diklofenak =  $\frac{302,8}{297,5} \times 24,66 = 25,10 \text{ mg}$

Menit ke-	Serapan	Faktor pengenceran
1	0,375	1
3	0,635	1
5	0,859	1
7	0,882	1
10	0,881	1

Kadar natrium diklofenak dapat di hitung dengan menggunakan persamaan kurva kalibrasi baku natrium diklofenak dalam medium dapar fosfat pH 6,8 sebagai berikut,

$$X = \frac{(A-0,0312)}{0,0337} \times \text{faktor pengenceran}$$

$W = X \times \text{volume medium disolusi}$

$$K = \frac{\text{volume sampling}}{\text{volume medium disolusi}} \times W_{n-1}$$

$TKW = TKW_{n-1} + K$

$W_{\text{tot}} = W + TKW$

$$\% W = \frac{W_{\text{tot}}}{\text{kandungan natrium diklofenak}} \times 100\%$$

Keterangan :

X = kadar natrium diklofenak ( $\mu\text{g/mL}$ )

A = serapan sampel

Fp = faktor pengenceran

W = jumlah obat yang terdisolusi (mg)

Medium disolusi = 900 mL dapar fosfat pH 6,8

Volume sampling = 10 mL

K = koreksi (mg)

$W_{n-1}$  = jumlah obat terdisolusi pada pengambilan sampling sebelumnya (mg)

TKW = total koreksi (mg)

$TKW_{n-1}$  = total koreksi pada sampling sebelumnya (mg)

$W_{\text{tot}}$  = persen disolusi (%)

Contoh perhitungan :

$$X_1 = \frac{(0,375 - 0,0312)}{0,0337} \cdot 1 = 12,05 \text{ } \mu\text{g/mL} \rightarrow W_1 = 12,05 \text{mg/1000mL} \times 900 \text{mL} = 10,85 \text{mg}$$

$$K_1 = 0, \text{TKW}_1 = 0$$

$$Q_1 = 10,85 + 0 = 10,85 \text{ mg} \rightarrow \% W_1 = \frac{10,85}{25,10} 100\% = 43,22$$

*Dissolution Efficiency*

$$\text{Luas}_1 = 1/2 \text{ alas} \times (\% W_1) = 1/2 \times 1 \times 43,22 = 21,61$$

$$\text{Luas}_n (L) = 1/2 \text{ alas} \times (\% W_1 + \% W_n)$$

$$\text{Luas total (AUC)} = L_1 + L_3 + L_5 + L_7 + L_{10}$$

$$\text{Luas total} = 10 \times 100 = 1000$$

$$DE_{10} \frac{\text{luas AUC total}}{\text{luas total}} \times 100\% = \frac{798,92}{1000} \times 100\% = 79,89 \%$$

## Lampiran 7. SPSS

### 1. Keseragaman bobot

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		keseragamanbobot
N		100
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	301.439
	Std. Deviation	1.2494
Most Extreme Differences	Absolute	.107
	Positive	.107
	Negative	-.079
Kolmogorov-Smirnov Z		1.069
Asymp. Sig. (2-tailed)		.203

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

#### Test of Homogeneity of Variances

Keseragamanbobot

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.092	4	95	.088

#### ANOVA

Keseragamanbobot

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8.152	4	2.038	1.323	.267
Within Groups	146.385	95	1.541		
Total	154.538	99			

## 2. Keseragaman kandungan

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		keseragamankandungan
N		50
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	100.1020
	Std. Deviation	.79269
Most Extreme Differences	Absolute	.155
	Positive	.137
	Negative	-.155
Kolmogorov-Smirnov Z		1.094
Asymp. Sig. (2-tailed)		.183

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

keseragamankandungan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.355	4	45	.265

**ANOVA**

keseragamankandungan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.727	4	.682	1.093	.371
Within Groups	28.063	45	.624		
Total	30.790	49			

## 3. Kerapuhan

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		kerapuhan
N		15
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	.73707
	Std. Deviation	.084102
Most Extreme Differences	Absolute	.210
	Positive	.210
	Negative	-.106
Kolmogorov-Smirnov Z		.812
Asymp. Sig. (2-tailed)		.525

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

kerapuhan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.960	4	10	.470

**ANOVA**

kerapuhan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.092	4	.023	35.300	.000
Within Groups	.007	10	.001		
Total	.099	14			

## Homogeneous Subsets

### kerapuhan

	Formula	N	Subset for alpha = 0.05		
			1	2	3
Student-Newman-Keuls <sup>a</sup>	1	3	.63700		
	3	3		.71067	
	5	3		.71167	
	2	3		.75000	
	4	3			.87600
	Sig.		1.000	.194	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

## 4. Kekerasan

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		kekerasan
N		30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	3.4963
	Std. Deviation	.65081
Most Extreme Differences	Absolute	.099
	Positive	.099
	Negative	-.093
Kolmogorov-Smirnov Z		.544
Asymp. Sig. (2-tailed)		.928

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

kekerasan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.682	4	25	.611



## ANOVA

kekerasan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	6.307	4	1.577	6.596	.001
Within Groups	5.976	25	.239		
Total	12.283	29			

## Homogeneous Subsets

kekerasan

		N	Subset for alpha = 0.05	
formula	1		2	
Student-Newman-Keuls <sup>a</sup>	4	6	3.0350	
	2	6	3.1267	
	3	6	3.2133	
	5	6		4.0300
	1	6		4.0767
	Sig.		.804	.870

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.

## 5. Waktu pembasahan

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		pembasahan
N		30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	24.53
	Std. Deviation	6.056
Most Extreme Differences	Absolute	.075
	Positive	.075
	Negative	-.065
Kolmogorov-Smirnov Z		.412
Asymp. Sig. (2-tailed)		.996

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

pembasahan

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.139	4	25	.361

**ANOVA**

Pembasahan

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	789.467	4	197.367	18.008	.000
Within Groups	274.000	25	10.960		
Total	1063.467	29			

## Homogeneous Subsets

### pembasahan

	formula	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Student-Newman-Keuls <sup>a</sup>	4	6	16.83	
	2	6	20.67	
	3	6		25.50
	5	6		29.50
	1	6		30.17
	Sig.		.056	.055

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.

## 6. Waktu hancur *in vitro*

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		invitro
N		30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	27.83
	Std. Deviation	13.547
Most Extreme Differences	Absolute	.176
	Positive	.176
	Negative	-.107
Kolmogorov-Smirnov Z		.965
Asymp. Sig. (2-tailed)		.310

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

invitro

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3.172	4	25	.031

## ANOVA

invitro

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	4877.667	4	1219.417	68.584	.000
Within Groups	444.500	25	17.780		
Total	5322.167	29			

## Homogeneous Subsets

invitro

	formula	N	Subset for alpha = 0.05			
			1	2	3	4
Student-Newman-Keuls <sup>a</sup>	4	6	13.33			
	2	6	17.50			
	3	6		23.17		
	5	6			38.17	
	1	6				47.00
	Sig.		.099	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.

7. Waktu hancur *in vivo***One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		invivo
N		30
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	24.83
	Std. Deviation	5.207
Most Extreme Differences	Absolute	.128
	Positive	.102
	Negative	-.128
Kolmogorov-Smirnov Z		.701
Asymp. Sig. (2-tailed)		.709

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

invivo

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.036	4	25	.408

**ANOVA**

invivo

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	638.000	4	159.500	26.912	.000
Within Groups	148.167	25	5.927		
Total	786.167	29			

## Homogeneous Subsets

		invivo			
		Subset for alpha = 0.05			
formula	N	1	2	3	4
Student-Newman-Keuls <sup>a</sup>	4	6	18.00		
	2	6		21.00	
	3	6			26.33
	5	6			28.83
	1	6			30.00
Sig.			1.000	1.000	.087
					.414

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.

## 8. DE 10

### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		DE10
N		15
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	80.2420
	Std. Deviation	1.29474
Most Extreme Differences	Absolute	.245
	Positive	.245
	Negative	-.173
Kolmogorov-Smirnov Z		.948
Asymp. Sig. (2-tailed)		.330

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

### Test of Homogeneity of Variances

DE10

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.875	4	10	.080

## ANOVA

DE10

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	21.764	4	5.441	31.919	.000
Within Groups	1.705	10	.170		
Total	23.469	14			

## Homogeneous Subsets

DE10

		N	Subset for alpha = 0.05	
formula			1	2
Student-Newman-Keuls <sup>a</sup>	3	3	79.1967	
	5	3	79.2600	
	1	3	79.3733	
	2	3		81.3367
	4	3		82.0433
	Sig.			.862

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

## 9. Q5

**One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test**

		Q5
N		15
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	95.1880
	Std. Deviation	1.80135
Most Extreme Differences	Absolute	.149
	Positive	.107
	Negative	-.149
Kolmogorov-Smirnov Z		.579
Asymp. Sig. (2-tailed)		.891

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

**Test of Homogeneity of Variances**

Q5

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1.452	4	10	.287

**ANOVA**

Q5

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	21.009	4	5.252	2.151	.149
Within Groups	24.419	10	2.442		
Total	45.428	14			



## 10. Uji tanggap rasa

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
formula * rasa	100	100.0%	0	.0%	100	100.0%

**formula \* rasa Crosstabulation**

Count

		rasa			Total
		manis	sedang	pahit	
formula	1	2	16	2	20
	2	4	15	1	20
	3	3	16	1	20
	4	3	16	1	20
	5	2	17	1	20
Total		14	80	6	100

**Chi-Square Tests**


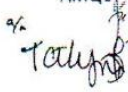
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.792 <sup>a</sup>	8	.987
Likelihood Ratio	1.699	8	.989
Linear-by-Linear Association	.026	1	.873
N of Valid Cases	100		

a. 10 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.20.

### Lampiran 8. Sertifikat analisis natrium diklofenak

Quality Order	Batch	Item Number	Insp Loc	Location	Procedure	Qty Pending	Qty Accepted	Qty Rejected	Order Date	Due Date	Eff Date	St
BB.17/0858C	6571	14319124 SODIUM DICLOFENAC	PH	CBB	Pemeriksaan BB/BK	150.0	150.0	0.0	12/09/17	20/09/17	19/09/17	C
Op Number	Characteristic	Actual Results	Specification	Measure	Pass							
200 01	PENGIRIAN	SESUAI	*		yes							
02	KELARUTAN	SESUAI	*		yes							
03	IDENTIFIKASI	IR = SESUAI	*		yes							
1	WARNA & LARUTAN	0.042	<=0.050		yes							
2	KEJERNIHAN LARUTAN	JERNIH	JERNIH		yes							
3	PH LARUTAN 1%	7.47	7.0;8.5		yes							
4	SUSUT PENCERINGAN	0.178	<=0.3	PERSEN	yes							
5	LOGAM BERAT <10	10	<=10	PPM	yes							
6	KADAR	100.556	99.0;101.0	PERSEN	yes							
7	PETUGAS SAMPLING	SAN	*		yes							
8	PEMERIKSA	AN,AV	*		yes							
81	CATATAN	-	*		yes							

Lampiran 9. Sertifikat analisis  $\beta$ -siklodekstrin

Kode Dokumen : FQC-01-0355/01 Tgl. Berlaku Dokumen : 26 Maret 2014			
Plant Bandung			
<b>LAPORAN ANALISA BAHAN BAKU</b>			
Nama Bahan Baku : <b>BETA CYCLODEXTRIN</b>		No. Batch : E1034 Exp. Date/ <del>Re-Test (*)</del> : 10-12-2018	
Kode Bahan : 3012283 Origin : Roquette-France No. LA : B140253 No. SP : P143071	Supplier : PT. Signa Husada Tgl. Sampling : 24-03-2014 Tgl. Selesai : 26-03-2014	Jumlah : 250 kg Pemeriksa : Tatang No. BTBS : B140253	
No.	PEMERIKSAAN	PERSYARATAN	HASIL
1.	Pemerian (R)	Serbuk kristal halus berwarna putih, hampir tidak berbau	Serbuk kristal halus warna putih, hampir tidak berbau
2.	Kelarutan	Sangat mudah larut dalam air, praktis tidak larut dalam alkohol	Sesuai
3.	Identifikasi (R)	Terbentuk endapan warna coklat kekuningan	Sesuai
4.	Kejernihan dan warna larutan	Larutan jernih dan tidak berwarna	Sesuai
5.	Rotasi optik	Antara +160° dan +164°	+161,2°
6.	pH (R)	Antara 5,0 dan 8,0	5,74
7.	Kadar Air	Tidak lebih dari 14,0%	9,86%
8.	Kadar abu	Tidak lebih dari 0,1%	0,01%
9.	Logam Berat	Tidak lebih dari 5 ppm	Sesuai
Pustaka : USP 34			
Kesimpulan : Memenuhi Syarat			
Bandung, 27-03-2014			
Penanggung Jawab : AMQC  (Diah Sofiyanti, S.Si, Apt)			
Ket. : (*) Coret yang tidak perlu			
Halaman 1 dari 1 Jl. Pajajaran No. 29-31 Bandung 40171 Indonesia Telp. (022) 4204043, 4204044 Fex. (022) 4237079 <small>© PT. Signa Husada Industri Farmasi, Tbk. 2014</small>			

## Lampiran 10. Sertifikat analisis *crospovidone cl*

### Certificate of Analysis

Item Number : D-40311-00  
 Description : CROSPVIDONE CL  
 Batch No : 400428939  
 Manufacturing Date : 06-DEC-16  
 Expired Date : 06-DEC-19

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or yellowish-white powder or flakes, hygroscopic.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, alcohol and methylene chloride.	Conform		Accept
30	Infrared absorption spectrophotometry	Positive	Positive		Accept
40	Identification chemical reaction	Positive	Positive		Accept
50	Water content (KF)	<= 5.0 %	3.2	%	Accept
60	Loss on drying	<= 5.0 %	1.4	%	Accept
70	pH	5.0 - 7.5 (1% suspension in water).	6.8		Accept
80	Water soluble substance	<= 1.0 %	1.0	%	Accept
90	Sulphated ash	<= 0.1 %	0.0	%	Accept
100	Heavy metals	<= 10 ppm (Method II)	< 10	ppm	Accept

Released Date : 18 September 2017

  
 Bonifasius C Prakosa S.Farm., Apt  
 Quality Compliance Manager

## Lampiran 11. Sertifikat analisis *croscarmellose sodium*

### Certificate of Analysis

Item Number : D-40043-00  
 Description : CROSCARMELLOSE SODIUM  
 Batch No : 400401091  
 Manufacturing Date : 01-AUG-16  
 Expired Date : 31-JUL-21

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White crystalline powder, odorless.	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, ethanol, methanol, ether and methylene chloride.	Conform		Accept
30	Identification of Na	Positive	Positive		Accept
40	pH	5.0 - 7.0	6.4		Accept
50	Loss on drying	<= 10 %	6	%	Accept
60	Heavy metals	<= 10 ppm(Method II).	< 10	ppm	Accept
70	Water soluble substances	1.0 % - 10.0 %	6.5	%	Accept
80	Settling volume	10 mL - 30 mL	18	mL	Accept
90	Degree of substitution	0.60 – 0.85 (Calculated on the dried basis).	0.79		Accept
100	Sodium chloride and Sodium glycolate	<= 0.5 %	< 0.5	%	Accept

Released Date : 24 May 2017

  
 Bonifasius C Prakosa S.Farm., Apt  
 Quality Compliance Manager

## Lampiran 12. Sertifikat analisis Avicel PH 102

### Certificate of Analysis

Item Number : D-40077-00  
 Description : MICROCRYSTALLINE CELLULOSE PH-102 (AVICEL) Manufacturing Date : 16-MAY-17  
 Batch No. : 400460710 Expired Date : 15-MAY-21

NUMBER	CHARACTERISTIC	SPECIFICATION	ACTUAL RESULTS	MEASURE	PASS
10	Appearance	White or almost white, fine or granular powder	Conform		Accept
20	Solubility	Practically insoluble in water, acetone, anhydrous ethanol, dilute acid (10% HCl), and 50 g/L NaOH	Conform		Accept
30	Identification A	Positive	Positive		Accept
31	Identification B	Positive (degree of polymerisation <= 350)	Positive		Accept
40	Solubility in copper tetramine	(Dissolves completely, leaving no residue)	Conform		Accept
50	pH	5.0 - 7.5	6.8		Accept
60	Conductivity	<= 75 mcS/cm	48	mcS/cm	Accept
70	Ether Soluble Substances	<= 0.05 %	0.00	%	Accept
80	Water Soluble Substances	<= 0.25 %	0.10	%	Accept
90	Heavy metals	<= 10 ppm ( Method C )	< 10	ppm	Accept
100	Loss on drying	<= 7.0 %	3.6	%	Accept
110	Sulphated ash	<= 0.1 %	0.0	%	Accept
120	Aerobic Bacteria	<= 1000 CFU/g	< 10	CFU/g	Accept
121	Fungi	<= 100 CFU/g	< 10	CFU/g	Accept
122	Echerichia coli	Negative /g	Negative	/g	Accept
123	Pseudomonas aeruginosa	Negative /g	Negative	/g	Accept
124	Staphylococcus aureus	Negative /g	Negative	/g	Accept
125	Salmonella Sp.	Negative /10 g	Negative	/10 g	Accept

Released Date : 04 December 2017

  
 Bonifasius C Prakosa S.Farm., Apt  
 Quality Compliance Manager