

Profil Disolusi Tablet *Sustained Release* Natrium Diklofenak dengan Menggunakan Matriks Metolose 90 SH 4000

Dissolution Profile of Sustained Release Tablet of Diclofenac Sodium Using Metolose 90 SH 4000 Matrix

Rini Agustin¹ & Hestiary Ratih²

Keywords:
sustained release,
diclofenac sodium,
metolose 90 SH
4000, dissolution
profile.

ABSTRACT: *Diclofenac sodium (Na-diclofenac) is a non-steroidal anti-inflammatory drug that is commonly used for arthritis patients. However, its short half-life time which is about 1-2 hours causes the drug should be administered repeatedly over a short time interval for oral administration. Therefore, the purpose of this study was to formulate a sustained release tablet of diclofenac sodium with metolose 90 SH 4000 as the matrix. In order to see the influence metolose 90 SH 4000 to the dissolution profile of diclofenac sodium tablet, metolose 90 SH 4000 was added with a ratio of 0% (F0), 5% (F1), 10% (F2), 15% (F3), 25% (F4). The tablets was prepared by wet granulation method. The dissolution results showed the formula F0, F1, F2, and F3 can be reached within 120, 240, 300, and 480 minutes, respectively. Meanwhile, F4 did not reach the dissolution for 480 minutes. According to the USP 26, only F3 qualified the dissolution of sustained release tablet.*

Kata Kunci:
sustained
release, natrium
diklofenak,
metolose 90
SH 4000, profil
disolusi

Abstrak: Natrium diklofenak (Na-diklofenak) adalah obat anti inflamasi non steroid yang umumnya digunakan untuk penderita radang sendi. Namun, waktu paruh yang pendek sekitar 1-2 jam menyebabkan obat diberikan berulang kali dalam interval waktu yang pendek untuk pemberian secara oral. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini yaitu memformulasi Na-diklofenak tablet *sustained release* menggunakan metolose 90 SH 4000 sebagai matriks. Untuk melihat pengaruh metolose 90 SH 4000 terhadap profil disolusi Na-diklofenak tablet *sustained release*, metolose 90 SH 4000 ditambahkan dengan perbandingan 0% (F0), 5% (F1), 10% (F2), 15% (F3), 25% (F4). Tablet Na-diklofenak dibuat dengan metode granulasi basah. Hasil disolusi menunjukkan formula F0, F1, F2 dan F3 dapat dicapai dalam waktu 120, 240, 300 dan 480 menit, berturut-turut, namun F4 tidak mencapai disolusi selama 480 menit. Berdasarkan USP 26, hanya F3 yang memenuhi syarat disolusi tablet *sustained release*.

¹Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

²Fakultas Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani

Korespondensi:

Rini Agustin

(riniagustin74@gmail.com)

PENDAHULUAN

Obat anti inflamasi golongan non steroid yang diberikan secara oral, biasanya memiliki waktu paruh yang pendek. Oleh karena itu, untuk menjaga efek farmakologis, maka obat harus diberikan berulang kali dalam interval waktu yang pendek. Bentuk sediaan dengan sistem pelepasan terkendali merupakan salah satu alternatif yang dapat digunakan untuk menjamin ketersediaan obat dalam jumlah terapi yang cukup untuk waktu tertentu dan meningkatkan kepatuhan pasien. Modifikasi sediaan obat telah banyak dikembangkan untuk memperbaiki laju pelepasan zat aktif, sehingga pelepasan obat terkendali dengan tujuan memperpanjang kerja obat. Salah satu metode yang dikembangkan untuk memodifikasi pelepasan obat adalah dengan membuat sediaan *sustained release*.

Sediaan *sustained release* menyediakan dosis terapeutik awal yang diikuti dengan pelepasan gradual dalam waktu lama. Tujuan sediaan ini untuk mencapai kadar terapeutik dalam darah dalam waktu yang cepat, kemudian mempertahankan kadar tersebut dengan pelepasan berkelanjutan pada kisaran terapeutik. Pada umumnya bentuk sediaan *sustained release* dirancang untuk pemakaian satu unit dosis tunggal. Hal ini ditujukan untuk menyajikan pelepasan segera sejumlah obat setelah pemakaiannya secara tepat sehingga menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan, biasanya 8 sampai 12 jam. Keunggulan bentuk sediaan ini menghasilkan kadar obat dalam darah yang merata tanpa perlu mengurangi pemberian unit dosis(1).

Natrium diklofenak adalah obat anti

inflamasi non-steroid yang merupakan senyawa aktif dengan efek farmakologis sebagai analgetik, antipiretik dan antiradang. Mekanisme kerja natrium diklofenak yaitu menghambat sintesa prostaglandin yaitu suatu mediator nyeri (2). Natrium diklofenak mempunyai waktu paruh yang pendek sekitar 1-2 jam dan digunakan untuk perawatan penyakit reumatik(2). Penyakit reumatik biasanya diderita oleh pasien lansia dimana pasien tersebut seringkali lupa meminum obat tepat pada waktunya, sehingga kepatuhan pasien untuk minum obat sangat kurang. Oleh karena itu, kecepatan eliminasi dari suatu pelepasan obat yang diperlambat diharapkan dapat mempertahankan konsentrasi natrium diklofenak, sehingga mempunyai efek terapeutik dalam darah pada periode waktu yang lebih lama.

Hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) merupakan matriks yang tepat untuk digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat, karena dapat membentuk suatu lapisan gel yang dapat mengatur lepasnya zat aktif pada tablet secara teratur serta dapat diramalkan (3,4). Berdasarkan permasalahan tersebut, maka dilakukan formulasi tablet *sustained release* natrium diklofenak menggunakan matriks HPMC jenis metolose 90 SH 4000 sebagai pengatur pelepasan zat aktif. Formula tablet dibuat dengan konsentrasi matriks yang berbeda-beda.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alta yang digunakan yakni spektrofotometer sinar ultraviolet-tampak (Shimadzu UV-Vis 1601 PC), timbangan

analitik (Sartorius BI, 210 S, ketelitian=0,1 mg), oven atau lemari pengering (Schutzart DIN 40050-IP 20), mesin cetak tablet single punch, alat pengukur kecepatan alir dan sudut istirahat, alat pengukur kekerasan tablet, alat uji disolusi (Vanguard) pengering, *stop watch*, jangka sorong, corong, kertas saring, pH meter (Hanna type HI 1131), *Friability tester (Apparatus Scientific)*, alat pengukur kadar air granul (MB 35 Halogen OHAUS) dan alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium.

Bahan yang digunakan yakni natrium diklofenak (Kimia Farma), metolose 90 SH 4000 (Shin-Etsu), amilum, laktosa, magnesium stearat, kalium dihidrogen fosfat, natrium hidroksida dan aquadest.

Cara Kerja

Penentuan Panjang Gelombang Serapan Maksimum Natrium Diklofenak

Panjang gelombang serapan maksimum natrium diklofenak ditentukan dengan cara mengukur serapan larutan natrium diklofenak 10 µg/mL dalam larutan dapar fosfat pH 6,8.

Pembuatan Kurva Kalibrasi

Kurva kalibrasi dibuat dengan mengukur larutan natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan konsentrasi 10, 16, 20, 24 dan 30 µg/mL.

Pembuatan Tablet *Sustained Release* Natrium Diklofenak

Dibuat tablet yang mengandung 50 mg natrium diklofenak dengan bobot tablet 100 mg, dengan variasi berat metolose 90 SH 4000. Formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Tablet lepas lambat natrium diklofenak dengan matriks metolose 90 SH 4000 dibuat dengan metode granulasi basah. Bahan-bahan (natrium diklofenak, metolose 90 SH 4000 dan laktosa) dicampur dengan pengikat 10% mucilago amili sampai terbentuk massa yang dapat dikepal. Kemudian diayak dengan ayakan mesh 10, dan dikeringkan dalam lemari pengering hingga kadar air kurang dari 5%. Selanjutnya, granul ditambahkan dengan fase luar (magnesium stearat dan amilum) dan diayak dengan ayakan mesh 19.

Tabel 1. Formula tablet *sustained release* natrium diklofenak

Bahan-bahan	Formula				
	F0	F1	F2	F3	F4
Natrium Diklofenak (mg)	50	50	50	50	50
Metolose 90 SH 4000 (%)	-	5	10	15	25
Musilago amili 10%	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Laktosa (mg)	41	36	31	26	16
Magnesium stearat (mg)	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
Amilum (mg)	4	4	4	4	4

Evaluasi Hasil

Evaluasi Massa Cetak Tablet/Granul

Dilakukan evaluasi granul untuk melihat apakah granul tablet telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan sehingga granul tersebut dapat dicetak menjadi tablet (5). Evaluasi meliputi penetapan kadar zat aktif dalam granul (uji homogenitas), kandungan lembab granul, kecepatan aliran, bobot jenis dan kompresibilitas. Uji homogenitas dilakukan dengan menetapkan kadar cuplikan massa granul tablet lepas lambat natrium diklofenak menggunakan spektrofotometer ultraviolet sinar tampak. Diambil cuplikan massa granul sebanyak 100 mg, setara dengan 50 mg natrium diklofenak. Kemudian dilarutkan dalam labu ukur 50,0 mL menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,8 dan diencerkan sampai batas. Larutan tersebut disaring dan diencerkan 50 kali dan diukur serapannya pada panjang gelombang 276,6 nm. Setiap formula diuji sebanyak 3 kali.

Evaluasi Tablet

Evaluasi tablet meliputi uji keseragaman ukuran, kekerasan, friabilitas, keseragaman bobot, keragaman bobot dan uji disolusi invitro(5). Pada uji disolusi invitro ditentukan

profil disolusi dari masing-masing formula tablet *sustained release* (F1-F4) dan tablet tanpa penambahan matriks metolose 90 SH 4000 (F0). Digunakan alat disolusi tipe 2 (dayung) dalam media disolusi larutan dapar fosfat pH 6,8 selama 8 jam dengan volume medium disolusi 900 mL pada suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan kecepatan pengadukan 50 rpm (rotasi per menit). Pengambilan alikot 5 mL dilakukan pada 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480 menit. Sampel yang diperoleh lalu dianalisa dengan menggunakan spektrofotometer UV. Persyaratan zat terlarut untuk tablet lepas lambat dapat dilihat pada Tabel II.

HASIL DAN DISKUSI

Pada penelitian ini dibuat formulasi tablet *sustained release* natrium diklofenak dengan konsentrasi metolose berturut-turut untuk F0, F1, F2, F3, dan F4 adalah 0%, 5%, 10%, 15%, dan 25%. F0 digunakan sebagai blanko tanpa penambahan metolose 90 SH 4000. Tablet *sustained release* natrium diklofenak dibuat dengan metode granulasi basah. Hal ini disebabkan karena cara granulasi basah akan membantu kerja matriks dalam mempertahankan pelepasan zat aktif dari segi teknologi. Selain itu metode granulasi

Tabel 2. Persyaratan zat terlarut natrium diklofenak

Waktu (jam)	Zat terlarut
1	Antara 15% hingga 40%
2	Antara 25% hingga 60%
4	Antara 35% hingga 75%
8	Tidak kurang dari 70%

basah dipilih karena mampu menghasilkan massa cetak dengan sifat-sifat fisik yang sesuai untuk pencetakan. Metode kempa langsung dan granulasi kering tidak digunakan karena ukuran campuran partikel serbuk yang halus membuat massa cetak tidak dapat mengalir bebas ke dalam *die*.

Homogenitas zat aktif dalam granul berpengaruh terhadap dosis suatu tablet. Jika zat aktif tidak homogen maka dosis dalam tiap tablet yang dibuat juga tidak merata. Oleh karena itu diperlukan penetapan kadar zat aktif dalam granul sebelum dicetak menjadi tablet. Kadar lembab granul merupakan parameter yang harus dioptimasi dalam pencetakan tablet. Kadar lembab yang terlalu tinggi, akan menyulitkan saat pencetakan, tablet menjadi lengket pada punch atas atas/bawah dan penampilan fisik tablet menjadi kurang baik.

Kecepatan alir granul merupakan

variabel yang tergantung pada kadar lembab granul. Semakin rendah kadar lembab maka kecepatan alir granul akan meningkat akibat berkurangnya kohesi antar granul yang disebabkan oleh adsorpsi uap air pada permukaan granul. Kecepatan alir granul harus memenuhi syarat (4-10 g/detik) untuk memperoleh bobot tablet yang seragam sekaligus dosis bahan aktif yang homogen di setiap tablet. Untuk meningkatkan kecepatan aliran granul maka dalam penelitian ini ditambahkan magnesium stearat sebagai lubrikan agar laju alir baik. Bobot jenis terdiri dari kerapatan benar, kerapatan nyata dan kerapatan mampat. Kerapatan benar ditentukan dengan piknometer, kerapatan nyata ditentukan dengan mengukur volume sejumlah tertentu dan menimbang massa cetak tablet yang ada dalam gelas ukur tersebut, dan kerapatan mampat ditentukan dengan mengukur volume serbuk dalam

Tabel 3. Hasil Evaluasi Massa Cetak Tablet

No.	Evaluasi massa cetak tablet	F0	F1	F2	F3	F4
1.	Penetapan kadar zat aktif dalam granul (%)	78,23±4,64	108,08±1,94	107,18±1,14	104,83±0,52	101,89±1,29
2.	Kandungan lembab (%)	8,83±0,74	3,3±0,46	4,6±0,43	1,98±0,02	2±0
3.	Kecepatan alir (g/detik)	11,59±0,8	10,55±0,45	9,17±0,85	8,33±0	7,35±0,55
4.	Sudut Istirahat(°)	24,49±0,36	24,22±0,97	24,97±0,62	27,3±0,52	24,32±2,99
5.	Kerapatan Benar (g/mL)	1,46±0,03	1,65±0,2	1,69±0,05	1,21±0,23	1,57±0,16
6.	Kerapatan Nyata (g/mL)	0,60±0,02	0,62±0,01	0,59±0,01	0,5±0,02	0,5±0,01
7.	Kerapatan Mampat (g/mL)	0,72±0,01	0,76±0	0,72±0	0,66±0,04	0,65±0,01
8.	Kompresibilitas (%)	17,33±2,49	18,65±1,88	17,33±1,88	21,99±2,83	22,66±1,89
9.	Porositas (%)	145,09±7,72	167,9±26,82	185,46±3,46	145,11±63,88	212,49±29,81

gelas ukur yang telah diketukkan sampai volumenya tetap. Dari penentuan bobot jenis dapat diperoleh harga porositas dan kompresibilitas. Sifat alir serbuk dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk kerapatan, porositas dan susunan permukaan partikel. Hasil evaluasi massa cetak tablet dapat dilihat di Tabel 3.

Hasil evaluasi tablet dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil uji keseragaman ukuran untuk tiap-tiap formula memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia III dimana diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 1/3 tebal Tablet 6. Pengukuran keseragaman ukuran tablet selain untuk faktor kenyamanan yaitu untuk memudahkan penelanan tablet karena ada kesesuaian antara diameter dan tebal tablet yang sudah dipersyaratkan, juga untuk faktor estetika

tablet. Kekerasan tablet yang dihasilkan pada setiap formula memenuhi persyaratan (untuk tablet kecil 3-5 kg/cm²). Kekerasan tablet merupakan parameter yang harus dioptimasi dalam pencetakan tablet. Semakin besar tekanan yang diberikan, kekerasan tablet semakin tinggi dan waktu hancur tablet akan semakin lama. Tekanan kempa yang terlalu tinggi akan memperlambat penghancuran dan pelarutan tablet.

Uji disolusi invitro dilakukan untuk mengetahui profil disolusi zat aktif dari sediaan tablet *sustained release* natrium diklofenak yang dibuat dengan metode granulasi basah dengan penambahan matriks metolose 90 SH, mengacu kepada persyaratan uji untuk tablet lepas lambat natrium diklofenak dalam USP 26. Uji disolusi dilakukan dalam medium dapar

Tabel 4. Hasil Evaluasi Tablet

No.	Evaluasi	F0		F1		F2		F3		F4	
		D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
1.	Keseragaman Ukuran Tablet (cm)	0,55	0,34	0,55	0,3	0,55	0,31	0,55	0,33	0,55	0,32
2.	Keseragaman Bobot Tablet (mg)	113,37±6,26		96,92±3,56		97,68±1,74		91,45±5,68		90,76±5,22	
3.	Kekerasan Tablet (kg/cm ²)	5,35±1,15		4,13±0,85		4,2±0,66		4,08±0,88		2,73±0,57	
4.	Friabilitas (%)	0,51±0,01		0,7±0,01		0,63±0,02		0,22±0,02		0,20±0,02	
5.	Keragaman Bobot	88,86±10,19		107,69±4,82		110,59±2,63		101,99±4,61		104,47±4,83	

Keterangan:

D= Diameter tablet

T= Tebal tablet

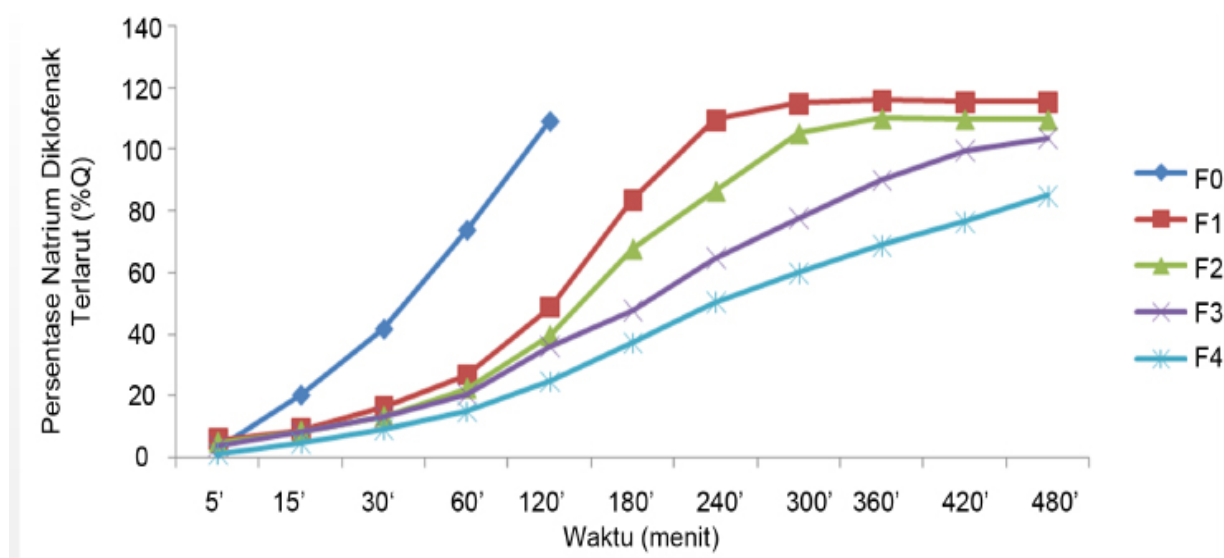
F0= Formula tanpa penambahan Metolose 90 SH 4000

F1= Formula dengan penambahan Metolose 90 SH 4000 5%

F2= Formula dengan penambahan Metolose 90 SH 4000 10%

F3= Formula dengan penambahan Metolose 90 SH 4000 15%

F4= Formula dengan penambahan Metolose 90 SH 4000 25%



Gambar 1. Profil disolusi tablet *sustained release* natrium diklofenak dalam dapar fosfat

fosfat pH 6,8 selama 8 jam. Pada hasil pengujian disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8 diperoleh kadar persen terlarut pada formula tanpa penambahan matriks metolose 90 SH 4000 (F0) dalam waktu 120 menit adalah $109,36 \pm 6,052\%$. F1 terdisolusi sempurna dalam waktu 240 menit ($109,70 \pm 2,88\%$), F2 terdisolusi sempurna dalam waktu 300 menit ($105,37 \pm 3,57\%$), dan F3 terdisolusi sempurna dalam waktu 480 menit ($103,88 \pm 2,89\%$), sedangkan F4 dalam waktu 480 menit tidak terdisolusi sempurna, hanya larut $85,2 \pm 6,97\%$.

Dari keempat formula, hanya tablet *sustained release* natrium diklofenak F3 yang memenuhi persyaratan tablet lepas lambat yang ada di USP 26 (6) Persentase natrium diklofenak pada F3 setelah 1 jam $20,369 \pm 0,75\%$ (memenuhi syarat antara 15% dan 40%), 2 jam $36,056 \pm 6,0\%$ (memenuhi persyaratan antara 25% dan 60%), 4 jam $64,846 \pm 3,23\%$ (memenuhi persyaratan antara 35% dan 75%), dan 8 jam $103,88 \pm 2,89\%$ (memenuhi syarat tidak kurang dari 70%). Persentase zat terlarut (%Q) pada jam ke

1, 2, 4 dan 8 untuk F1 berturut-turut adalah $26,78 \pm 1,42\%$, $48,739 \pm 2,58\%$, $109,70 \pm 2,88\%$ dan $115,59 \pm 3,09\%$; sedangkan %Q pada jam ke 1, 2, 4, dan 8 untuk F2 berturut-turut adalah $22,52 \pm 1,24\%$; $39,61 \pm 2,52\%$; $86,62 \pm 10,59\%$ dan $109,89 \pm 1,83\%$. F1 dan F2 tidak memenuhi persyaratan karena natrium diklofenak terdisolusi lebih cepat dari yang ditentukan. Persentase zat terlarut pada jam ke 1, 2, 4, dan 8 untuk F4 berturut-turut adalah $15,018 \pm 1,096\%$; $24,82 \pm 2,44\%$; $50,593 \pm 7,779\%$ dan $85,196 \pm 6,97\%$. Tablet F4 tidak memenuhi persyaratan karena natrium diklofenak yang terdisolusi lebih lambat dari yang ditentukan oleh persyaratan USP 26 (6). Dari hasil disolusi dapat dijelaskan bahwa penambahan matriks metolose 90 SH 4000 dalam formulasi tablet *sustained release* natrium diklofenak dapat memperlambat pelepasan zat aktif jika dibandingkan dengan hasil disolusi tablet tanpa penambahan metolose 90 SH 4000.

Pada saat tablet *sustained release* kontak dengan air, tablet tersebut akan terdisolusi menjadi granul-granul. Matriks

metolose akan terbasahi membentuk lapisan gel dan terdisolusi. Hal ini akan mempengaruhi pelepasan zat aktif dari granul. Pada saat yang bersamaan zat aktif akan mengalami pembasahan, terdisolusi dan berdifusi keluar melalui matriks yang hidrofil. Secara umum, proses pelepasan zat aktif ini akan dikendalikan oleh kecepatan difusi melewati gel yang terbentuk dan kecepatan erosi permukaan dari permukaan granul tersebut terbasahi. Untuk dapat berdifusi keluar, zat aktif akan mengalami hambatan karena terjadi penjeratan zat aktif oleh polimer metolose(8).

KESIMPULAN

Hasil penelitian mengenai profil disolusi tablet natrium diklofenak dengan menggunakan matriks metolose 90 SH 4000, menunjukkan bahwa penambahan matriks metolose 90 SH 4000 dapat memperlambat pelepasan zat aktif natrium diklofenak. Tablet yang memenuhi syarat sebagai tablet *sustained release* hanya tablet pada F3 dengan konsentrasi metolose 90 SH 15%. Semakin besar konsentrasi matriks metolose 90 SH 4000 maka pelepasannya semakin lambat, dan semakin kecil konsentrasi matriks metolose 90 SH 4000 maka pelepasannya akan semakin cepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Notari, R.E. 1980. *Biopharmaceutical Clinical Pharmacokinetics* 3rd ed, New York: Marcel Dekker Inc., 152 -157.
2. Hardman, J.G., (Eds). 2001. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10 th ed. McGraw-Hill Pub, 688, 709-710.
3. Shin-Etsu Chemical Co, Ltd, 2002. *Metolose SR: Sustained Release agent for Matrix system*, Tokyo, Japan, 1-2.
4. Bravo A. Silvina, Lamas C. Maria, Salomon J Claudio. 2002. In-Vitro Studies of Diclofenac Sodium Controlled-release from Biopolymeric Hydrophilic Matrices. *J Pharm Pharmaceut Sci* 5(3):213-219.
5. Lachman, L., 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Terjemahan Suyatmi S. dan Aisyah I., jilid 2, Edisi III, UI Press, Jakarta, 643-793.
6. S., Pharmacopeial Convention Inc., The official of standart USP 26/NF 19 U.S., Pharmacopeia.National Formulary, Vol I, Rochville, MD, 2000, 983-984.
7. Direktorat Jenderal POM, Departemen Kesehatan RI, Farmakope Indonesia, ed 3, Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 1979, 7, 753-755.
8. Madhusudan Rao, Y., Krishna Veni, J., Jayasagar, G. Formulation and Evaluation of Diclofenac Sodium Using Hydrophilic Matrices, *Drug Dev. Ind. Pharm*, 2001, 27:759-766.