

## Penggunaan Eudragit L 100 Dalam Formulasi Mikrokapsul Natrium Diklofenak Dengan Teknik Emulsifikasi-Penguapan Pelarut

Rahmadevi<sup>1</sup>, Erizal Zaini<sup>1</sup>, Auzal Halim<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Limau Manis, Padang

### ABSTRACT

A Study on formulation of diclofenac sodium in microcapsule by using Eudragit L100 has been done. The formulation was made by emulsification-solvent evaporation technique of diclofenac sodium-Eudragit L100 microparticles to obtain modified release properties with span 80 as emulgator. The ratio of sodium diclofenac-Eudragit L100 in microcapsule were (1:1,125), (1:1,25), (1:1,5), (1:1,75) respectively which then characterized in term of micromeritics, scanning electron microscopy (SEM), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) dissolution test using USP apparatus 1 and drug embadment efficiency. Result showed that microcapsule were whitish irregular, aggregated and in the size range 100 – 160 µm

Keywords : Emulsification-Solvent Evaporation Technique, Diclofenac Sodium, Eudragit

Diterima : Maret 2012, disetujui untuk diterbitkan : April 2012

### Pendahuluan

Mikrokapsul adalah bentuk sediaan yang mengalami mikroenkapsulasi, dengan proses pada masing-masing partikel atau tetesan cairan zat aktif, disebut bahan inti yang merupakan bahan obat dikelilingi atau dilapisi dengan suatu lapisan tipis dari bahan polimer (bahan penyalut) yang menghasilkan kapsul berukuran mikrometer sampai milimeter. (Murtaza et al 2010, Jaya et al, 2007).

Mikroenkapsulasi bertujuan antara lain adalah untuk meningkatkan stabilitas bahan aktif dalam sediaan selama penyimpanan, untuk membuat sediaan lepas lambat, melindungi zat aktif dari penguraian dalam cairan lambung, dan dapat digunakan untuk melindungi saluran pencernaan terutama lambung dari iritasi yang disebabkan bahan aktif obat.

Model obat yang digunakan sebagai bahan inti pada pembuatan mikrokapsul ini adalah Natrium Diklofenak. Merupakan salah satu obat anti inflamasi yang banyak direkomendasikan oleh dokter karena memiliki efek samping yang kurang kuat dibandingkan obat anti inflamasi lainnya. Selain digunakan sebagai anti reumatik, Natrium Diklofenak

juga mempunyai aktivitas antiradang dan analgetik antipiretik. Diklofenak mempunyai harga t<sub>1/2</sub> pendek (3-6 jam), sehingga frekuensi pemberian diulang beberapa kali untuk mendapatkan efek yang diinginkan. Obat dengan waktu paruh yang sangat pendek membutuhkan jumlah obat yang cukup banyak pada setiap unit dosis untuk mempertahankan efek berkelanjutan. Untuk menghindari pemakaian obat berulang dan untuk menghindari efek yang tidak diinginkan (fluktuasi kadar obat dalam plasma) maka Diklofenak dibuat sediaan lepas lambat. Pengurangan frekuensi pemberian akan memudahkan pasien dan mengurangi resiko kesalahan dan kelupaan. Oleh karena itu telah banyak dilakukan penelitian – penelitian tentang sediaan lepas lambat Natrium Diklofenak. Salah satu diantaranya adalah pembuatan mikrokapsul Natrium Diklofenak dengan menggunakan polimer etil selulosa dengan metode penguapan pelarut, dimana hasilnya menunjukkan bahwa mikrokapsul yang didapatkan berbentuk spheric/bundar dan tidak terjadi interaksi secara kimia ataupun fisika dengan etil selulosa (Murtaza et al, 2010).

Polimer yang digunakan pada pembuatan mikrokapsul in adalah Eudragit L100, karena polimer ini banyak digunakan sebagai penyalut pada pembuatan tablet salut enterik.

## Metodologi

### 1. Bahan-bahan yang Digunakan

Natrium Diklofenak (Yung Zip Chemical Ind. Co.Ltd), Eudragit L 100 (Evonik Rohm Pharma Polymers), aquadest, aseton (Brataco), Paraffin cair (Brataco), n-heksana (Merck), Methanol (Brataco), dapar fosfat pH 6,8 (Merck), Span 80 (Brataco). Semua bahan baku di periksa menurut Farmakope Indonesia IV, Handbook Pharmaceutical of Excient.

### 2. Pembuatan Mikrokapsul Natrium Diklofenak

Mikrokapsul Natrium Diklofenak, dibuat dengan menggunakan metode penguapan pelarut : yaitu dengan mendispersikal Natrium Diklofenak ke dalam larutan Eudragit L 100 dalam 25 ml aseton dengan perbandingan 1:1,125 , 1:1,25 , 1:1,5 , 1:1,75 . Dimasukkan ke dalam campuran 100 ml Parafin cair dan 1 gram Span 80 dan dan distirer dengan kecepatan 500 rpm selama 4 jam sampai seluruh aseton menguap. Untuk menghilangkan parafin dari campuran dilakukan pencucian beberapa kali dengan 15 ml n-heksana dan dikeringkan pada temperatur 25 °C selama 24 jam .

### 3. Evaluasi Mikrokapsul

Evaluasi ini meliputi analisis bentuk permukaan partikel menggunakan SEM (Scanning electromikroskop), distribusi ukuran partikel, profil disolusi, densiti benar, analisa bentuk kristal menggunakan sinar-X, perolehan kembali, interpretasi model kinetika, analisa spektrum Infra Merah.

#### 1. Analisis Bentuk Permukaan Partikel

Bentuk dan permukaan mikrokapsul diperiksa dengan menggunakan Scanning Electron Microscopy (SEM, caranya : Sampel ditempelkan pada holder aluminium dengan memakai lem khusus, dan dilapisi logam emas (Au) dengan ketebalan 10 nm. Sampel kemuidan diamati pada berbagai perbesaran alat SEM. Voltase diatur pada 10 kV dan arus 12 mA

#### 2. Analisa Distirbusi Ukuran Partikel

Diameter partikel diukur dengan menggunakan Mikroskop Inverted Zeiss Axiovert 40 CFL. Caranya dengan mendispersikan zat uji dalam paraffin di kaca objek kemudian di tutup dengan

cover gelas dan diamati di bawah mikroskop sebanyak 1000 partikel. Partikel dikelompokkan dengan ukuran tertentu berdasarkan diameter Ferretnya, dan ditentukan jumlahnya. Kemudian dihitung diameter rata-rata partikel dari zat uji, serta ditentukan distribusi ukuran partikel dan frekuensi kumulatifnya.

#### 3. Profil Disolusi (USP XXIV Type I dissolution test apparatus)

Mikrokapsul Natrium Diklofenak yang setara dengan 100 mg Natrium Diklofenak, ditentukan profil disolusinya menggunakan metoda keranjang dengan cara memasukkan zat uji ke dalam keranjang dengan kecepatan 50 rpm, sebagai media disolusi adalah 900 ml dapar fosfat yang dilarutkan dalam aquadest pada suhu  $37 \pm 0,7$  °C dengan pH 6,8. Larutan diambil sebanyak 5 ml setelah 45, 60,120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 450 menit. Larutan yang telah diambil diganti lagi dengan sejumlah yang sama dengan medium disolusi dapar fosfat pH 6,8 hingga volume media tetap. Sampel dianalisa secara spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 276 nm. Kadar Natrium Diklofenak ditentukan dengan persamaan regresi yang telah didapat dari penentuan kurva kalibrasi

#### 4. Penentuan Persen Hasil Mikroenkapsulasi (Yield) dan Entrapment Efficiency (EE)

50 mg Mikrokapsul ditambahkan methanol (15ml) dan dikocok selama 3 menit untuk menghilangkan Eudragit L 100 kemudian ditambahkan 50 ml air, diuapkan untuk menghilangkan metanolnya dan kemudian disaring. Larutan filtrat diukur absorbannya pada panjang gelombang 276 nm dengan menggunakan spektrofotometer UV. Kadar Natrium Diklofenak dihitung dengan menggunakan persamaan regresi dari kurva kalibrasi yang ditentukan. Persen hasil Mikrokapsul (Yield), dan Entrapment Efficiency (EE) dari Natrium Diklofenak ditentukan, dengan menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Yield} = \frac{\text{bobot mikrokapsul}}{\text{bobot polimer} + \text{bobot awal obat}} \times 100 \%$$

$$\% \text{ EE} = \frac{\text{bobot obat dalam mikrokapsul}}{\text{bobot awal obat}} \times 100 \%$$

#### 5. Difraksi sinar - X

Difraksi sinar-X bertujuan untuk mengevaluasi teknik mikroenkapsulasi terhadap kristalisasi dari Natrium Diklofenak dengan cara melihat Difraksi sinar-X dari Natrium Diklofenak murni, Eudragit L 100 murni dan Mikrokapsul Natrium Diklofenak - Eudragit L 100. Caranya:

pada temperatur ruang dengan menggunakan alat tipe difraktometer *PAN analytical* dengan kondisi pengukuran sebagai berikut : target logam Cu, filter  $\alpha$ , voltase 40 kV, arus 40 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta 5 – 35 °, Sampel diletakkan pada sampel holder (kaca) dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama penyiapan sampel. Dari pengujian ini dapat ditentukan derajat kristalisasi sampel.

6. Penentuan Densiti Benar

Dilakukan terlebih dahulu penentuan Densiti Benar paraffin yaitu dengan cara menggunakan piknometer kosong dengan volume tertentu (a) ditimbang beratnya (b) kemudian diisi dengan paraffin cair dan ditimbang lagi (c) dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$\rho_{paraffin} = \frac{(c-b)}{a}$$

Dan kemudian dilakukan penentuan Densiti Benar Mikrokapsul dengan cara membersihkan kembali piknometer yang sama dan dikeringkan, lalu dimasukkan mikrokapsul sebanyak 2 gram dan ditimbang (d), kemudian ditambahkan paraffin cair sampai kira-kira setengahnya, ditutup dan dibiarkan beberapa saat sambil digoyan-goyang. Setelah itu paraffin ditambahkan sampai piknometer penuh dan ditimbang (e), densiti benar ( $\rho_b$ ) dihitung dengan menggunakan rumus :

$$\rho_b = \frac{d-b}{(d-b)+(c-e)} \times \rho_{paraffin}$$

7. Interpretasi model pelepasan Natrium Diklofenak dari Mikrokapsul

Model kinetika pelepasan Natrium Diklofenak dari mikrokapsul ditentukan dari konsentrasi Natrium Diklofenak yang terlarut dalam medium persatuan waktu. Untuk orde satu, persen log zat terdisolusi terhadap waktu merupakan garis lurus (persamaan 1), sedangkan pelepasan terkendali menurut model Higuchi antara persen zat terdisolusi terhadap akar kuadrat waktu merupakan persamaan garis lurus (persamaan 2) :

$$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 t \text{ (persamaan 1)}$$

$$Q_t = K_n t^{1/2} \text{ (persamaan 2)}$$

Dimana :

$Q_t$  = persen obat yang dilepaskan pada waktu t

$Q_0$  = persen obat dalam mikrokapsul

$K_1$  = konstanta pada orde 1

$K_n$  = konstanta pada orde n

t = tiap jam persen yang tertinggal

$t^{1/2}$  = akar waktu

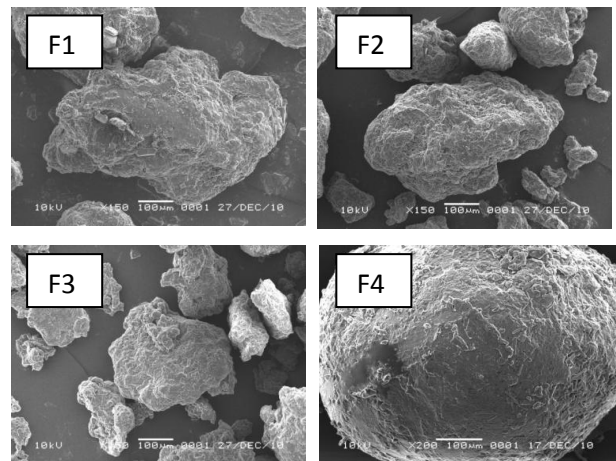
8. Analisis Spektroskopi Infra Merah Fourier Transform

Analisis ini bertujuan untuk melihat apakah bahan aktif dari mikrokapsul tidak terjadi penguraian. Caranya : Sampel sebanyak 1 % didispersikan dalam Kalium Bromida (KBr) yang dibuat dengan mencampur massa dengan KBr. Spektrum Infra Merah diperoleh dengan alat Spektrofotometer Infra Merah (JASCO) pada rentang bilangan gelombang 400 – 4000  $cm^{-1}$ .

Hasil dan Diskusi

Secara umum semua bahan baku yang digunakan telah memenuhi persyaratan yang terdapat pada Farmakope Indonesia IV dan Handbook Pharmaceutical of Excipient yang meliputi pemerian, kelarutan, kadar air, density benar, density nyata, density mampat.

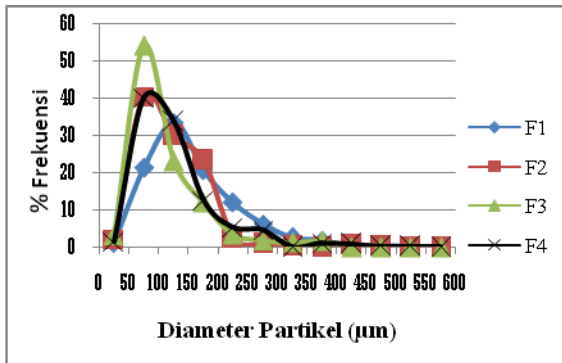
Pembuatan mikrokapsul dengan menggunakan polimer Eudragit L100 serta model obatnya adalah Natrium Diklofenak dengan perbandingan Natrium diklofenak : Eudragit L 100 adalah 1:1,125(F1) ; 1:1,25 (F2); 1:1,5 (F3) dan 1: 1,75 (F4) didapatkan bentuk dan permukaan mikrokapsul tersebut dari foto SEM sebagai berikut :



Gambar 1. Hasil foto menggunakan Scanning Electron Microscope (SEM) mikrokapsul

Sifat mikroskopiknya meliputi bentuk dan morfologi permukaan menggunakan SEM. Dari hasil pengamatan mikroskopik terlihat pengaruh perbandingan Eudragit L 100 dengan Natrium diklofenak. Dimana pada F4 (1: 1,75), bentuk permukaan partikelnya agak lebih rata cenderung

lebih sferis/bundar. Namun keempat formula memiliki pori-pori yang dapat mempercepat penetrasi cairan di sekeliling permukaannya, sehingga dapat melarutkan obat dan melepaskannya melalui pori-pori tersebut.



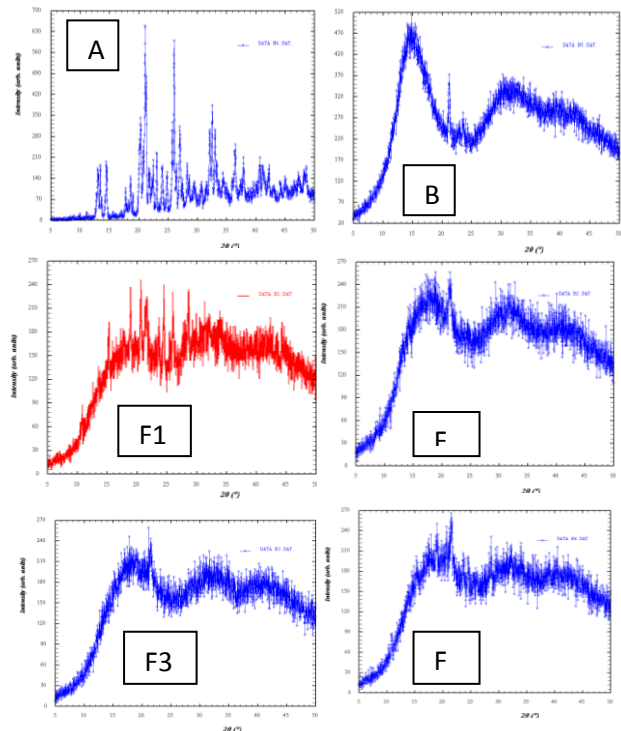
Gambar 2. Kurva Distribusi Ukuran Partikel Mikrokapsul Natrium Diklofenak

Dan keempat formula diperoleh ukuran partikel yang memenuhi persyaratan ukuran mikrokapsul yaitu 1 – 1000 µm. Untuk mempertegas pernyataan ini dapat dilihat dari data distribusi ukuran partikel yang dilakukan dengan mikroskop inverted. Dari hasil pengukuran diameter Ferret mikrokapsul tersebut mempunyai diameter aritmatik rata-rata yang hampir sama, yaitu F1 = 159,589 µm; F2 = 121,228 µm; F3 = 114,119 µm; F4 = 129,385 µm dan luas permukaan spesifik dilakukan untuk mengetahui luas permukaan partikel yang berinteraksi dengan medium pelarut dan untuk mengetahui apakah partikel-partikel mikrokapsul tersebut simetris atau tidak karena semakin tinggi nilai LPS dari suatu partikel maka makin asimetris partikel tersebut, LPS dari F1 ke F4 masing-masing adalah : F1 = 427,039 g/cm<sup>2</sup>; F2=384,687 g/cm<sup>2</sup> ; F3=385,502 g/cm<sup>2</sup> dan F4 = 299,535 g/cm<sup>2</sup>. (Martin, 1993)

Dari hasil perhitungan perolehan kembali zat aktif (% EE) terlihat bahwa kandungan Natrium Diklofenak pada masing-masing formula adalah F1= 65,84 % ±0,467 ; F2 = 53,67 % ±0,0595 ; F3 = 66,01 %±0,882; F4 = 66,08 % ± 0,206 menunjukkan bahwa persentase perolehan kembali relatif sedikit yaitu berada di bawah 80% namun lebih dari 50 %. Hal ini diduga karena kecepatan pengadukan yang rendah menyebabkan proses pemecahan gumpalan sebagai titik kritis dalam proses emulsifikasi tidak sempurna

dan penguapan pelarut sangat lambat, akibatnya sebagian zat aktif berdifusi menuju fase pendispersi (parafin +span 80) sehingga proses penyerapan kurang efektif.

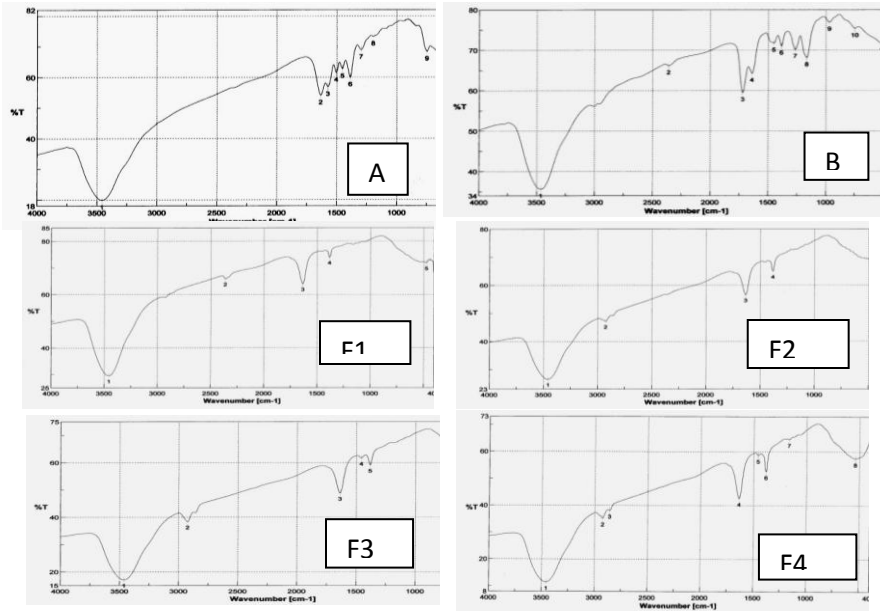
Hasil pengamatan difraktogram yang hampir tidak ada puncak kristalnya menunjukkan bahwa fase kristalin baru pada mikrokapsul tidak ditemukan, hal ini dibandingkan dengan difraktogram Natrium diklofenak yang lebih jelas puncak kristalnya (A). Hal ini disebabkan bahwa pada mikrokapsul, daerah periodisitas pada kristal telah dihilangkan oleh penyerapan Eudragit L 100 yang merupakan semi kristalin karena masih terdapat puncak 2θ yang tajam pada difraktogram Eudragit L 100 (B), tidak munculnya puncak 2θ dari Natrium Diklofenak juga diduga bahwa fase kristalin Natrium diklofenak berubah menjadi fase amorf yang dapat meningkatkan kelarutannya. Dan di duga juga akan mempengaruhi profil disolusinya menjadi lebih cepat larutnya Natrium Diklofenak dari matriks. Difraktogram dapat dilihat sebagai berikut :



Gambar 3. Difraktogram sinar X dari Natrium diklofenak (A), Eudragit L 100 (B), dan ke empat formula mikrokapsul (F1,F2,F3 dan F4)

Tidak terjadinya interaksi antara Natrium diklofenak dan Eudragit pada mikrokapsul dapat terlihat pada spektrum infra merah. Dimana pada spektrum IR dari mikrokapsul tidak munculnya puncak-puncak baru akibat dari terbentuknya gugus baru. Seperti terlihat pada gambar di bawah ini :

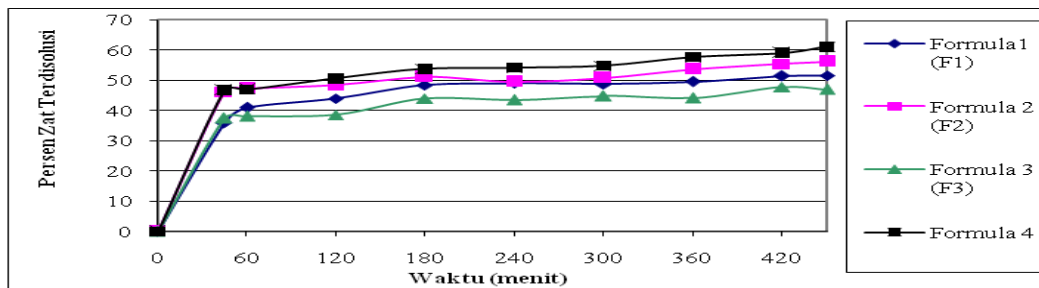
Untuk menginterpretasikan bagaimana proses pelepasan zat aktif dari mikrokapsul, dapat ditentukan dari persen konsentrasi Natrium Diklofenak yang terlarut dalam medium persatuan waktu untuk orde nol. Sedangkan untuk orde satu,



Gambar 4. Spektrum IR dari Natrium diklofenak (A), Eudragit L 100 (B), dan keempat formula mikrokapsul (F1,F2,F3 dan F4)

Dari hasil Natrium diklofenak selama 450 menit yaitu untuk F1,F2,F3 dan F4 persentase zat terdisolusinya berturut-turut adalah :  $51,65\% \pm 3,92$  ;  $56,16\% \pm 5,42$  ;  $46,95 \pm 4,41$  ;  $61,03 \pm 0,89$  (lampiran 10, tabel 15). Pada hasil uji statistik, persentase zat terdisolusi dari keempat formula sangat berbeda nyata terhadap persen zat terdisolusi dari Natrium Diklofenak murni sebagai kontrol ( $p=0,05$ ). Dimana pada kontrol setelah 5 menit persen terdisolusi Natrium Diklofenak  $96,3\% \pm 3,89$  dijelaskan dengan kurva berikut :

persen log zat terdisolusi terhadap waktu merupakan garis lurus sedangkan pelepasan secara difusi menurut model Higuchi antara persen zat terdisolusi terhadap akar waktu merupakan persamaan garis lurus, serta  $\log [-\ln(1-m)]$  terhadap log waktu pada persamaan Langenbucher, namun tidak ditemukan satupun persamaan di atas yang merupakan garis lurus ( $R^2$  mendekati 1). Hal ini diduga bahwa kinetika pelepasan dari mikrokapsul Natrium diklofenak ini tidak hanya mengikuti salah satu persamaan di atas. Seperti terlihat pada tabel berikut :



Gambar 5. Kurva Profil Disolusi Mikrokapsul Natrium Diklofenak dalam Medium Dapar Fosfat pH 6,8 Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis  $\lambda_{maks}$  276 nm

Formula	Orde nol		Orde satu		Higuchi	
	regresi	R <sup>2</sup>	regresi	R <sup>2</sup>	regresi	R <sup>2</sup>
F1	$y = 0,0674x + 27,288$	0,491	$y = 0,0003x + 1,5919$	0,762	$y = 0,9306x + 32,926$	0,882
F2	$y = 0,0645x + 31,808$	0,402	$y = 0,0002x + 1,6608$	0,881	$y = 0,6224x + 41768$	0,874
F3	$y = 0,058x + 25,897$	0,449	$y = 0,0002x + 1,5706$	0,903	$y = 0,6821x + 32,772$	0,909
F4	$y = 0,0752x + 32,128$	0,473	$y = 0,0003x + 1,6653$	0,957	$y = 0,9282x + 40,221$	0,974

Tabel 1. Interpretasi kinetika pelepasan Natrium Diklofenak dari Mikrokapsul

### Kesimpulan

Natrium Diklofenak dapat diformula menjadi mikropartikel dengan menggunakan teknik emulsifikasi - penguapan pelarut dan setelah dievaluasi didapat kesimpulan bahwa : Ukuran Partikel rata-rata yang diperoleh memenuhi syarat rentang ukuran mikrokapsul (1-1000 $\mu$ m). Profil disolusi dari mikrokapsul yang diperoleh dapat memperlambat persentase pelepasan bahan inti dari mikrokapsul terhadap waktu. Dimana setelah diuji secara statistik berbeda nyata ( $p=0,05$ ) terhadap kontrol (Natrium Diklofenak saja). Persentase perolehan kembali Natrium Diklofenak dalam mikrokapsul relatif kecil berkisar antara 53,7% - 66,3 %.

Mikrokapsul yang diperoleh tidak membentuk senyawa atau kristal baru akibat interaksi bahan inti dan polimernya.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini, dan selesai sesuai dengan waktu yang telah direncanakan

### Daftar Pustaka

- Murtaza, G, M Ahmad and G Shahnaz, 2010 "Microencapsulation of Diclofenac Sodium by Nonsolvent Addition Technique", *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* April 2010; 9 (2): 187-195.
- S. Jaya; T. D. Durance a; R. Wang B, 2009, "Effect of alginate-pectin composition on drug release characteristics of microcapsules", *Journal of Microencapsulation*. Canada.
- Sutriyo.2002."Pembuatan dan Evaluasi in vitro Mikrokapsul kaptopril menggunakan teknik emulsifikasi-penguapan pelarut". Tesis S2 Institut Teknologi Bandung. Bandung