

PERBANDINGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV DAN KCKT UNTUK PENENTUAN KADAR TABLET NATRIUM DIKLOFENAK DALAM PLASMA TIKUS WISTAR JANTAN IN VITRO

By Asmiyenti Djaliasrin Djalil

PERBANDINGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV DAN KCKT UNTUK PENENTUAN KADAR TABLET NATRIUM DIKLOFENAK DALAM PLASMA TIKUS WISTAR JANTAN *IN VITRO*

3

(Comparison of UV spectrophotometry and high performance liquid chromatography methods for the determination of diclofenac sodium tablets in plasma male wistar rat in vitro)

**Asmiyenti Djaliasrin Djalil¹, Vebri Fuad Latifigana, Maulia Rizki Ruthmoko Isthi,
Herlinda Ayuningsih, Susanti**

6

¹Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. Raya Dukuwaluh, PO BOX 202, Purwokerto 53182
email: asmiyenti@yahoo.com

ABSTRACT

UV (Ultra Violet) spectrophotometric and HPLC (High Performance Liquid Chromatography) methods have been developed and validated for analysis of diclofenac sodium in plasma male wistar rat in vitro. The developed methods were validated with respect to linearity, accuracy, and precision. The UV spectrum recorded using aquabidest as solvent and the wavelength 276 nm was selected for the determination of diclofenac sodium. RP-HPLC analysis was carried out using shim pack CLC ODS column and mobile phase composed of methanol and acetate buffer (70:30 v/v), pH adjusted to 4.2 at a flow rate of 0.7 mL/min. The developed methods illustrated excellent linearity ($r^2 > 0.99$) in the concentration range of 5-27.5 µg/mL and 1-7 µg/mL for UV spectrophotometric and HPLC methods, respectively. Precision (%RSD < 1.0) for all methods, and mean recoveries were found 109.4% for UV spectrophotometric method and 105.5% for HPLC method which shows accuracy of the methods. Determination of diclofenac sodium generic and brand-name tablets in male wistar rat plasma in vitro was in the range of 90-110% for UV spectrophotometric method as well as HPLC method.

Key words: sodium diclofenac, tablet, HPLC, UV spectrophotometer.

PENDAHULUAN

14

Natrium diklofenak merupakan obat anti-inflamasi non steroid (AINS) yang memiliki efek antiradang kuat dan efek samping kurang kuat dibanding obat lain seperti indometasin dan piroxicam. Obat ini biasa digunakan untuk terapi inflamasi rheumatik maupun non rheumatik, nyeri, migrain, dan encok. Obat turunan fenilasetat ini mengalami *first pass effect metabolism* (Tjay dan Rahardja, 2007).

Mekanisme natrium diklofenak hampir sama dengan obat-obat AINS lainnya yaitu bekerja dengan cara menghambat sintesis

prostaglandin (Tjay dan Rahardja, 2007). Prostaglandin merupakan salah satu dari iso enzim siklo-oksigenase. Enzim siklo-oksigenase merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam pelepasan mediator biologis penting seperti prostaglandin (COX-2) dan prostasiklin (COX-1). Prostaglandin berperan dalam proses peradangan sedangkan prostasiklin berperan dalam perlindungan mukosa lambung (Gunawan *et al.*, 2008).

Natrium diklofenak masuk ke dalam golongan obat AINS yang tidak selektif

menghambat sintesis prostaglandin. Artinya natrium diklofenak juga menghambat sintesis prostasiklin (Tjay dan Rahardja, 2007). Melihat dari mekanisme natrium diklofenak yang tidak selektif menghambat sintesis prostaglandin maka efek samping yang muncul dapat berupa gangguan ¹¹la *gastrointestinal* seperti iritasi lambung. Efek samping obat ini dapat terjadi kapanpun, dengan atau tanpa gejala. Efek samping yang timbul dengan gejala terjadi pada 1 dari 5 orang. Sekitar 1% dari pasien yang menggunakan AINS seperti natrium diklofenak selama 3-6 bulan mengalami ulkus pada saluran cerna atas, pendarahan atau perforasi, dan 2-4% pasien dengan pengobatan selama 1 tahun (Novartis, 2009).

Penjaminan mutu dan kualitas obat penting dilakukan guna mendapatkan suatu terapi yang optimum dan meminimalisir efek samping. Food Drugs Association (FDA) menghendaki adanya suatu uji

farmakokinetika atau bioavailabilitas suatu obat guna memenuhi kriteria dalam hal identitas, kekuatan, kualitas, dan kemurniannya (Shargel dan Yu, 2005). Selain itu uji ketersediaan hayati harus dilakukan untuk obat-obat yang mengalami *extensife first pass effect* karena menyebabkan variasi kadar obat dalam darah yang tinggi (Syukri, 2002).

Sebelum melakukan uji ketersediaan hayati obat secara *in vivo* perlu dilakukan suatu validasi metode terlebih dahulu karena analisis obat dalam cairan biologis membutuhkan metode dengan kemampuan sensitifitas serta selektifitas yang tinggi. Pada penelitian ini dilakukan validasi metode analisis natrium diklofenak dalam plasma tikus wistar jantan secara *in vitro* dengan metode KCKT dan spektrofotometri UV. Selanjutnya metode ini diaplikasikan untuk analisis natrium diklofenak pada tablet generik dan *spesialite*.

METODE PENELITIAN

Alat

Seperangkat alat KCKT (Shimadzu LC-10 ATVP) dengan kolom shim pack CLC ODS(M) dan detektor UV-Vis SPD 10.A (Shimadzu system controller SCL-10A), *filtration unit* for KCKT (Whatman), vakum penyaring berpori 0,45 μ m, neraca analitis (Shimadzu®AY 220), pH meter (Metrohm), vortex, sentrifugator, alat-alat gelas (Pyrex), Spektrofotometer UV (Shimadzu 1601).

Bahan

Baku natrium diklofenak (diperoleh dari PT. Pharos), tablet natrium diklofenak generik, tablet natrium diklofenak *spesialite*, metanol HPLC *grade* (Merck), natrium asetat (Merck), HCl_(p) (Merck), akuabidestilata (Otsuka) dan asam etilen diamin tetra asetat (EDTA) (Merck), plasma tikus wistar jantan, TCA 10%.

Metode

Preparasi Plasma

19

Darah diambil dari vena lateralis ekor tikus, lalu ditampung dalam tabung yang telah ¹³isi EDTA, dan divorteks selama 3 detik. Larutan disentrifuge selama 15 menit dengan kecepatan 2500 rpm. Supernatan diambil, dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge. Setiap 1 mL plasma ditambah dengan 3 mL metanol, kemudian divorteks 3 detik dan disentrifuge selama 6 menit dengan kecepatan 12000 rpm. Supernatan dipisahkan (Mutean *et al.*, 2011).

1. Analisis dengan KCKT

A. Validasi Metode Analisis

- a. Kondisi analisis optimum dibuat berdasarkan tahapan pendahuluan dengan memodifikasi hasil penelitian Iersa (2012). Fase gerak yang digunakan adalah metanol : dapar asetat pH 4,2 dengan perbandingan 70:30 v/v. Campuran disaring dengan filter berukuran 0,45 μ M. ⁹cepatan alir fase gerak adalah 0,7 mL/menit. Detektor yang

digunakan adalah detektor UV-Vis pada panjang gelombang 273 nm.

- b. Uji linearitas, batas deteksi (*Limit of Detection*, LOD) dan batas kuantitasi (*Limit of Quantification*, LOQ)

Larutan stok natrium diklofenak baku diencerkan dengan metanol sampai didapat larutan seri konsentrasi 1, 2, 3, 4, 5, 6 dan 7 µg/mL. Masing-masing larutan disuntikan ke KCKT sesuai kondisi optimum. Data yang diperoleh digunakan untuk menghitung persamaan kurva baku yaitu $y = bx + a$ sehingga akan diperoleh harga koefisien korelasinya. Koefisien korelasi digunakan sebagai parameter adanya hubungan linearitas. Hubungan linier yang ideal dicapai jika $r = +1$ atau $r = -1$ tergantung pada arah garis (Harmita, 2004). Selanjutnya ditentukan harga, LOD dan LOQ.

- c. Uji presisi dilakukan pada konsentrasi natrium diklofenak 4 µg/mL. Larutan dibuat sebanyak 6 kali dan masing-masing disuntikan ke KCKT. Koefisien variasi dihitung berdasarkan rumus berikut.

$$SD = \frac{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}}{n - 1}$$

$$KV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$

- d. Uji perolehan kembali dilakukan dengan metode adisi. Sebanyak 0,2 mL plasma ditambah dengan 0,2 mL larutan standar diklofenak 7 ppm dan 0,6 metanol. Larutan divorteks selama 3 detik kemudian disentrifuge selama 6 menit dengan kecepatan 12000 rpm. Supernatan diambil dari larutan tersebut, lalu disaring dengan kertas saring berpori 0,45 µM. Perolehan kembali dihitung dengan rumus:

Perolehan kembali =

$$\frac{\text{Kadar Terukur}}{\text{Kadar Teoritis}} \times 100\%$$

Menurut Gandjar dan Rohman (2007), suatu nilai perolehan kembali atau akurasi dikatakan akurat jika nilai uji analit antara 80-120%.

B. Analisis in vitro Tablet Natrium Diklofenak Generik dan Spesialite dalam Plasma Tikus

Dua puluh tablet yang memenuhi keseragaman bobot digerus hingga halus dan homogen. Serbuk yang setara 20 mg ditimbang dan dilarutkan dalam metanol sampai didapat konsentrasi 200 µg/mL. Larutan disaring dengan kertas saring berpori 0,45 µM. Selanjutnya larutan diencerkan dengan metanol sampai didapat konsentrasi larutan natrium diklofenak sebesar 10 µg/mL. Sebanyak masing-masing 0,4 mL, 0,6 mL dan 0,8 mL larutan ditambahkan ke dalam 0,2 mL plasma dan divorteks selama 3 detik dan disentrifuge selama 6 menit dengan kecepatan 12000 rpm. Konsentrasi natrium diklofenak dalam plasma adalah sebesar 3,3; 4,3 dan 5 µg/mL.

2. Analisis dengan Spektrofotometer UV

A. Validasi Metode Analisis

- a. Uji linearitas, batas deteksi (*Limit of Detection*, LOD) dan batas kuantitasi (*Limit of Quantification*, LOQ).

Larutan baku natrium diklofenak dalam akuabides dengan konsentrasi 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 20; dan 27,5 ppm dibaca absorbansinya pada λ maksimum. Dari data tersebut kemudian ditentukan linearitas, LOD, dan LOQ.

- b. Uji presisi

Larutan standar natrium diklofenak 12,5 µg/mL diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Percobaan diulangi sebanyak 6 kali. Koefisien variasi dihitung berdasarkan rumus berikut.

$$SD = \frac{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}}{n - 1}$$

$$KV = \frac{SD}{x} \times 100\%$$

c. Uji perolehan kembali

Sebanyak 0,2 mL plasma ditambah dengan 1 mL larutan standar natrium diklofenak 27,5 ppm dan 0,5 mL TCA 10%. Larutan **divortex** selama 3 detik kemudian **disentrifuge** dengan **kecepatan 2500 rpm selama 6 menit**. Supernatan dari larutan tersebut diambil dan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimum.

B. Analisis *in vitro* Tablet Natrium Diklofenak Generik dan *Spesialite* dalam Plasma Tikus

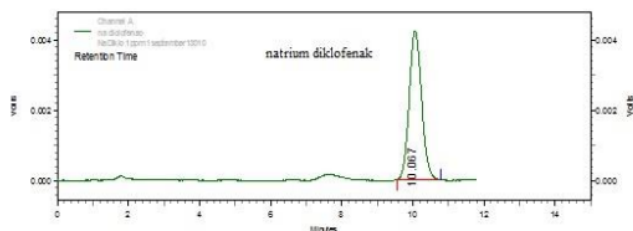
Dua puluh tablet yang memenuhi keseragaman bobot digerus hingga halus dan homogen. Serbuk ditimbang dan dilarutkan akuabides sampai didapat konsentrasi 25 µg/mL. Kemudian disiapkan 9 tabung masing-masing berisi 0,2 mL plasma. Larutan natrium diklofenak 25 µg/mL ditambahkan masing-masing 1 mL, 1,5 mL dan 2 mL, lalu divortex selama 3 detik. Setelah itu dimasukan 0,5 mL TCA 10% dan divortex selama 3 detik. Campuran disentrifuge dengan kecepatan 2500 rpm selama 15 menit. Filtrat dibaca absorbansinya pada λ maksimum.

HASIL DAN DISKUSI

1. Analisis dengan KCKT

Hasil dari analisis natrium diklofenak dengan KCKT menunjukkan kromatogram yang dapat dilihat pada Gambar 1. Waktu

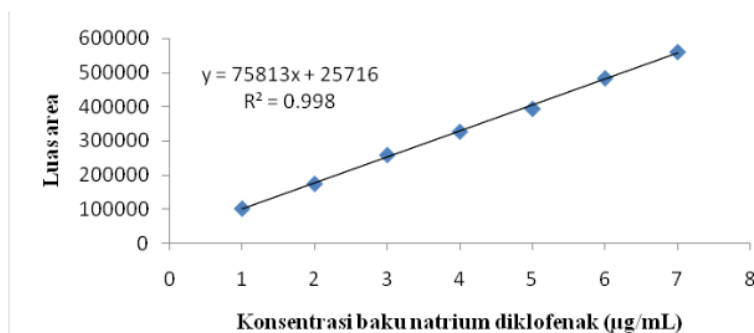
retensi natrium diklofenak pada kromatogram tersebut adalah 10,067 menit.



Gambar 1. Kromatogram larutan standar natrium diklofenak 1 µg/mL.

Linearitas merupakan kemampuan metode analisis yang memberikan respon secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematis yang proporsional terhadap konsentrasi dalam analit (Harmita, 2004). Data linearitas didapat dari hubungan antara luas area puncak pada berbagai konsentrasi. Hasil pengukuran yang digunakan untuk analisa yaitu luas area kromatogram karena luas area memberikan hasil pengukuran yang lebih akurat dibanding dengan tinggi puncak (Mayer, 2004).

Hubungan linear yang ideal dicapai jika nilai $b \approx 0$ dan $r = +1$ atau $r = -1$ bergantung pada arah garis. Data hasil pengukuran larutan standar natrium diklofenak dapat dilihat pada Gambar 2. Hasil perhitungan dari konsentrasi *versus* luas area natrium diklofenak diperoleh persamaan **regresi linear $Y=75813x+25716$** , dengan nilai koefisien korelasi atau **r hitung sebesar 0,998**. Nilai koefisien korelasi yang didapat menunjukkan adanya hubungan yang linear karena nilainya mendekati 1 (Harmita, 2004).



Gambar 2. Kurva hubungan konsentrasi vs luas area natrium diklofenak.

Data hasil perhitungan LOD dan LOQ dapat dilihat pada Tabel 1. Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi serta masih memberikan respon yang signifikan dibanding dengan

blanko. 3. Batas kuantitasi adalah kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama (Harmita, 2004).

Tabel 1. Hasil perhitungan LOD dan LOQ

No	Konsentrasi (µg/ml) x	x ²	(x- $\bar{x}$) ²	Luas area (y _i)	$\bar{y}$	(y _i - $\bar{y}$) ²
1	1	1	9	102834	101529	1703025
2	2	4	4	175254	177342	4359744
3	3	9	1	259422	253155	39275289
4	4	16	0	327345	328968	2634129
5	5	25	1	394297	404781	109914256
6	6	36	4	483456	480594	8191044
7	7	49	9	560059	556407	13337104
$\bar{x} = 4$		$\Sigma=140$	$\Sigma=28$	$\Sigma= 179414591$		

Perhitungan nilai Sy/x dan SB

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\Sigma(y - \bar{y})^2}{n-2}} = \sqrt{\frac{179414591}{5}} = 5990,24$$

$$SB = \frac{S_{\bar{y}}}{x} \times \sqrt{\frac{\Sigma x^2}{n \times \Sigma(x - \bar{x})^2}} = 5990,24 \times \sqrt{\frac{140}{7 \times 28}} = 5062,68$$

Nilai Sy/x dan SB digunakan dalam penentuan nilai LOD dan LOQ dimana LOD = a+3xSB sedangkan LOQ = a+10xSB. Hasil yang diperoleh yaitu LOD sebesar 0,2 µg/mL sedangkan LOQ sebesar 0,6 µg/mL.

Uji presisi atau uji keseksamaan merupakan suatu uji yang dilakukan untuk mengetahui

derajat kesesuaian hasil uji individu dengan metode yang berulang-ulang pada sampel yang diambil dari campuran yang homogen (Harmita, 2004). Hasil uji suatu metode dikatakan seksama jika memberikan nilai simpang baku relatif atau koefisien variasi 2% atau kurang (Harmita, 2004). Hasil perhitungan uji presisi dapat dilihat pada

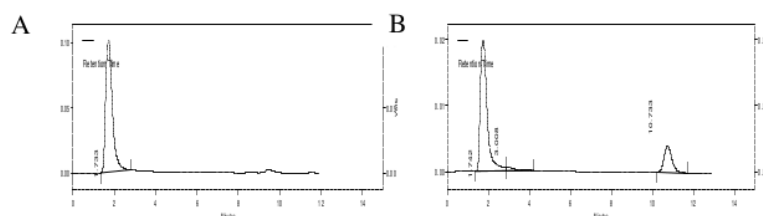
Tabel 2, didapat nilai SD sebesar 1859,81 dan nilai KV sebesar 0,57%. Dari data uji presisi yang menunjukkan bahwa nilai KV kurang dari 2% maka metode yang digunakan dikatakan memenuhi kriteria presisi.

Tabel 2. Hasil uji presisi natrium diklofenak konsentrasi 4 $\mu\text{g/mL}$

Replikasi	Luas Area
1	324777
2	326848
3	327087
4	325509
5	327453
6	322523
Rata-rata	325700
SD	1859,91
KV (%)	0,57%

Uji perolehan kembali dilakukan dengan metode adisi (penambahan analit dengan konsentrasi tertentu). Gambar kromatogram hasil analisa plasma kosong dan plasma yang

mengandung 0,2 mL larutan standar natrium diklofenak 7 $\mu\text{g/mL}$ ditampilkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Kromatogram (A) plasma kosong, (B) natrium diklofenak baku konsentrasi 1,4 $\mu\text{g/mL}$ dalam plasma.

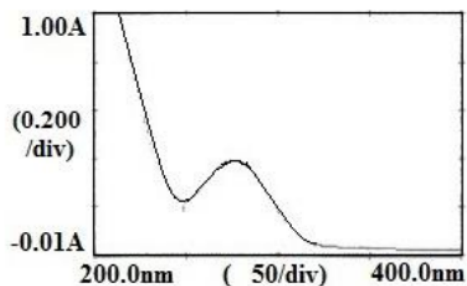
Kromatogram natrium diklofenak dalam plasma menunjukkan adanya puncak lain selain puncak natrium diklofenak yang muncul pada waktu retensi menit ke-2. Namun karena puncak ini tidak mempengaruhi puncak natrium diklofenak dapat diartikan bahwa plasma tidak mempengaruhi analisis natrium diklofenak. Syarat suatu metode yang akurat yaitu memiliki nilai perolehan kembali sebesar 80-120% (Harmita, 2004). Hasil kadar rata-rata perolehan kembali natrium diklofenak yang diperoleh sebesar $105,5 \pm 8,2\%$.

Penetapan kadar tablet natrium diklofenak ini menggunakan dua sampel yaitu generik dan *spesialite*. Tujuannya adalah untuk

membandingkan kesesuaian kadar natrium diklofenak dalam sediaan tablet. Apabila ada kesesuaian kadar antara natrium diklofenak generik dan *spesialite* berarti akan memberikan efek terapi yang sama. Data analisis natrium diklofenak dalam tablet generik pada tiga seri konsentrasi yang berbeda diperoleh kadar sebesar 49,65 mg/tablet atau persen kadar 99,29%. Sedangkan pada tablet *spesialite* diperoleh rata-rata kadar sebesar 50,39 mg/tablet atau diperoleh persen kadar sebesar 100,77%. Berdasarkan persyaratan kadar dalam FI IV yaitu 80-120 % maka dapat dikatakan bahwa kadar yang diperoleh memenuhi persyaratan batas persen kadar (FI IV, 2009).

2. Analisis dengan Spektrofotometer UV
Spektrum absorpsi natrium diklofenak menunjukkan panjang gelombang maksimum larutan natrium diklofenak yaitu pada panjang gelombang 276 nm

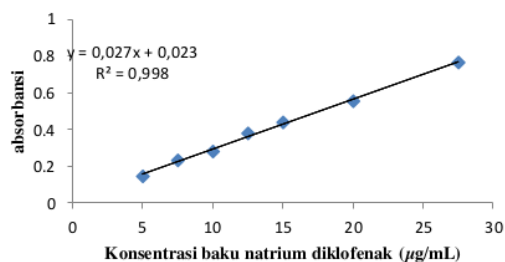
(Gambar 4). Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu dimana panjang gelombang maksimum natrium diklofenak dalam pelarut akuabidestilata adalah 276 nm (Khaskheli *et al.*, 2009).



Gambar 3. Spektrum absorpsi natrium diklofenak.

Linearitas diperoleh dengan melakukan pengukuran pada tujuh seri konsentrasi analit yaitu 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 20; dan 27,5 ppm. Dari hasil penelitian diperoleh persamaan

linier $y = 0,027x + 0,023$ dengan nilai koefisiensi korelasi hitung sebesar 0,998 (Gambar 4).



Gambar 4. Kurva hubungan konsentrasi vs absorbansi natrium diklofenak.

Data perhitungan batas deteksi dan kuantitasi nilai LOD sebesar 0,20 ppm dan LOQ 0,68 dapat dilihat pada Tabel 3. Dengan ppm. menghitung nilai Sy/x dan SB, didapatkan

Tabel 3. Data hasil batas deteksi dan batas kuantitasi

X (ppm)	y_i	$\bar{y}$	$(y_i - \bar{y})^2$
5	0,1476	0,112	$1,26736 \times 10^{-3}$
7,5	0,2344	0,1795	$3,01401 \times 10^{-3}$
10	0,2826	0,247	$1,26736 \times 10^{-3}$
12,5	0,3812	0,3145	$4,44889 \times 10^{-3}$
15	0,4409	0,382	$3,46921 \times 10^{-3}$
20	0,5562	0,517	$1,53664 \times 10^{-3}$
27,5	0,7667	0,7195	$2,22784 \times 10^{-3}$

Uji keseksamaan dilakukan pada konsentrasi natrium diklofenak baku 12,5 ppm. Pada uji presisi ini pembuatan larutan natrium diklofenak dengan konsentrasi 12,5. Hasil data yang diperoleh pada uji keseksamaan

adalah 0,93%. Hasil uji ini memenuhi persyaratan nilai KV yang memenuhi standar adalah $< 2\%$. Hasil perhitungan uji presisi dapat dilihat pada Tabel 4.

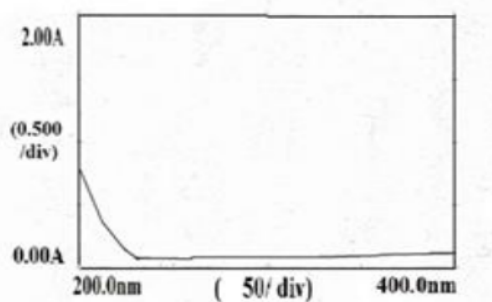
Tabel 4. Data hasil uji presisi natrium diklofenak baku 12,5 ppm

Ulangan	Absorbansi	$x - \bar{x}$	$(x - \bar{x})^2$
1	0,4476	3×10^{-3}	9×10^{-6}
2	0,4449	3×10^{-4}	9×10^{-8}
3	0,4366	-8×10^{-3}	$6,4 \times 10^{-5}$
4	0,4448	2×10^{-4}	4×10^{-8}
5	0,4481	$3,5 \times 10^{-3}$	$1,225 \times 10^{-5}$
6	0,4456	1×10^{-3}	1×10^{-6}
Rata-rata			0,4446
SD			$4,156 \times 10^{-3}$
KV (%)			0,93

Hasil data perhitungan di atas dapat dikatakan bahwa metode tersebut dapat memberikan hasil ketelitian (presisi) yang baik yaitu 2%. Dari hasil di atas dapat dilihat bahwa alat spektrofotometri UV tersebut memiliki ketelitian alat yang baik.

Nilai perolehan kembali didapat dengan menghitung rata-rata persen perolehan

kembali kadar terukur masing-masing ulangan terhadap kadar sebenarnya. Gambar 5 menunjukkan spektrum absorpsi plasma kosong (tanpa natrium diklofenak). Spektrum tersebut menunjukkan tidak adanya serapan pada panjang gelombang 276 nm. Hasil perolehan kembali rata-rata didapat harga yaitu 109,4%.



Gambar 5. Spektrum absorpsi plasma kosong (tanpa natrium diklofenak)

Hasil penetapan kadar tablet natrium diklofenak generik dan *spesialite* dalam plasma menunjukkan bahwa kadar rata-rata tablet natrium diklofenak generik adalah 45,98 mg/tablet (91,91%) sedangkan tablet *spesialite* adalah 45,14 mg/tablet (90,23%).

Hasil yang diperoleh dapat dikatakan bahwa kadar natrium diklofenak dalam sediaan *10* let generik dan *spesialite* dagang telah sesuai dengan yang tertera pada etiket dan memenuhi ketentuan yang tertera di FI IV (FI IV, 2009).

KESIMPULAN

1. Berdasarkan hasil yang diperoleh maka metode KCKT maupun spektrofotometri UV dapat digunakan untuk analisis natrium diklofenak dalam tablet generik maupun *spesialite*. Sensitivitas KCKT lebih baik dibanding dengan spektrofotometri UV, dilihat dari absorbansi 0,2 diperoleh pada konsentrasi 7,5 ppm walaupun nilai LOD dan LOQ kedua metode tidak jauh berbeda.
2. Analisis natrium diklofenak dalam tablet generik maupun *spesialite* dengan metode KCKT maupun spektrofotometri UV memenuhi persyaratan batas persen kadar.

DAFTAR PUSTAKA

- Depkes RI, 2009, *Suplemen 1 Farmakope Indonesia. Ed ke-4*, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- 5 Gandjar, I.G. dan Rohman, A., 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gunawan, S.G., Setiabudy, R., Nafrialdi, Elysabeth (editor), 2008, *Farmakologi dan Terapi*. Ed ke-5 (edisi revisi), Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- 2 Harmita, 2004, *Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya*, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 1:117-135.
- Iersa, R., 2012, Pengaruh Vitamin C pada Profil Farmakokinetika Natrium Diklofenak Terhadap Hewan Uji Kelinci [skripsi], Medan, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatra Utara.
- Khaskheli, A.R., Sirajuddin, Abro, K., Sherazi, S. H., Afridi, H.I., Mahesar, S.A., dan Saeed, M., 2009. *Simpler and Faster Spectrophotometric Determination of Diclofenac Sodium in Tablets, Serum and Urine Samples*, *Pakistan Journal Anal. Environ. Chem*, 10(1-2): 3-58.
- Mayer, V.M., 2004, *Practical High-Performance Liquid Chromatography*, *Fourth Edition*, Switzerland: Swiss Federal Laboratories for Materials Testing and Research (EMPA) St. Gallen.
- 20 Muntean, D., Vlase, L., Cuciureanu, R., Cuciureanu, M., 2011, LC-MS/MS Metode for the Quantification of Diklofenac from Human Plasma and its Application to Pharmacokinetic studies, *Revue Roumaine de Chime*. 56(1): 19-24.
- Novartis, 2009, Voltaren®-XR (diclofenac sodium extended-release), Switzerland, Novartis Pharmaceuticals Corporation http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/voltaren_xr.pdf [14 Oktober 2013].
- 22 Shargel, L. dan Yu, A.B.C, 2005, *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. Ed ke-2. Fasich, Sjamsiah, S., penerjemah; Surabaya: Airlangga University Press. Terjemahan dari: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*.
- Syukri, Y, 2002, *Biofarmasetika*. Yogyakarta: UII press.
- 4 Tjay, T.H., Rahardja, K., 2007, *Obat-Obat Penting*, Ed ke-6. Jakarta: PT Elex Media Komputindo.

PERBANDINGAN METODE SPEKTROFOTOMETRI UV DAN KCKT UNTUK PENENTUAN KADAR TABLET NATRIUM DIKLOFENAK DALAM PLASMA TIKUS WISTAR JANTAN IN VITRO

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.scribd.com Internet	39 words — 1%
2	www.pdf.name Internet	15 words — < 1%
3	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet	15 words — < 1%
4	ojaypharmacist.blogspot.com Internet	14 words — < 1%
5	indahdali.blogspot.com Internet	14 words — < 1%
6	Teguh Trianton. "ESTETIKA PROFETIK AHMAD TOHARI DALAM KHAZANAH BUDAYA CABLAHA", IBDA` : Jurnal Kajian Islam dan Budaya, 1970 Crossref	13 words — < 1%
7	ejournal.unpak.ac.id Internet	11 words — < 1%
8	Lindawati Setyaningrum. "Validasi Metode Spektrofotometri UV-VIS Untuk Analisis Formalin Menggunakan Pararosaniline HCL Pada Sampel Plasma Darah", Jurnal Kesehatan dr. Soebandi, 2019 Crossref	11 words — < 1%

9	anzdoc.com Internet	11 words — < 1%
10	bukumerahkreatif.blogspot.com Internet	10 words — < 1%
11	borneosf.blogspot.com Internet	10 words — < 1%
12	eprints.umm.ac.id Internet	9 words — < 1%
13	ml.scribd.com Internet	9 words — < 1%
14	skripsifarmasilengkap.blogspot.com Internet	9 words — < 1%
15	academicjournals.org Internet	8 words — < 1%
16	repositori.uin-alauddin.ac.id Internet	8 words — < 1%
17	journal.unair.ac.id Internet	8 words — < 1%
18	adoc.tips Internet	8 words — < 1%
19	Muhtadi Muhtadi, Amalinda Ayu Faroska, Andi Suhendi, EM. Sutrisna. "AKTIVITAS ANTIDIABETES DARI KOMBINASI SERBUK IKAN GABUS (<i>Channa striata</i>) DAN EKSTRAK ETANOL KULIT BUAH RAMBUTAN (<i>Nephelium lappaceum</i>) PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR", Jurnal Farmasi Sains dan Praktis, 2018 Crossref	8 words — < 1%
20	www.umfiasi.ro Internet	6 words — < 1%

21

docslide.us

Internet

6 words — < 1%

22

scholar.unand.ac.id

Internet

5 words — < 1%

23

repository.usu.ac.id

Internet

5 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES

ON

EXCLUDE MATCHES

OFF

EXCLUDE
BIBLIOGRAPHY

ON