

Jurnal Farmasi Indonesia
PHARMACON
Pharmaceutical Journal of Indonesia

Terbit dua kali setahun, setiap Juni dan Desember

Susunan Pengurus:

Penanggung Jawab	:	Dra. Nurul Mutmainah, M.Si., Apt.
Ketua Penyunting	:	Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.
Sekretaris Penyunting	:	Ratna Yuliani, M.Biotech.,st.
Penyunting Ahli	:	Prof. Dr. Achmad Mursyidi, M.Sc., Apt. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA., Apt. Dr. M.Kuswandi, SU., M.Phil., Apt. Dr. Subagus Wahyuono, M.Sc., Apt.
Penyunting Pelaksana	:	Nurchayanti W., M.Biomed., Apt. Erindyah Retno W., M.Si., Apt. Wahyu Utami, M.Si., Apt.
Distribusi & Pemasaran	:	Agung Siswanto, SE.
Kesekretariatan	:	Suyatno
Periode penerbitan	:	2 kali setahun
Volume pertama	:	Juni 2000

Pharmacon, merupakan jurnal ilmiah yang memuat naskah hasil penelitian, survey dan telaah pustaka bidang kefarmasian, kesehatan, biologi molekuler dan lingkungan hidup.

Alamat Redaksi:

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl. Ahmad Yani, Tromol Pos I Pabelan Kartosuro Sukoharjo
Telp. (0271) 717417 Ext. 167, 168, 175 Fax. (0271) 715448
E-mail: pharmacy@ums.ac.id

CATATAN REDAKSI

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamiin. Segala puji hanya untuk Allah SWT yang telah memberikan karunia-Nya sehingga Pharmacon Volume 10 Nomer 1 ini dapat hadir ke hadapan pembaca.

Edisi kali ini Redaksi menghadirkan 2 (dua) artikel tentang formulasi. Satu artikel tentang formulasi bahan alam dan lainnya tentang sediaan obat. Artikel berikutnya tentang antibakteri pada TB dan aktivitas antinyamuk bahan alam terhadap Anopheles. Terdapat pula penelitian tentang evaluasi penggunaan obat. Dan terakhir adalah artikel tentang sintesis senyawa analog kurkumin.

Semoga Pharmacon Volume 10 Nomer 1 ini dapat bermanfaat. Selamat membaca

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Redaksi

Jurnal Farmasi Indonesia
PHARMACON
Pharmaceutical Journal of Indonesia

DAFTAR ISI

Catatan Redaksi	i
Daftar Isi	ii
Formulasi Tablet <i>Effervescent</i> Ekstrak Herba Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i> (Burm f.) Ness.) Dan Daun Dewandaru (<i>Eugenia uniflora</i> Linn.): Uji Sifat Fisik Dan Respon Rasa <i>Erin D.R. Wikantyasning, Setyo Nurwaini, Oni Y. Wilisa, Iva P. Mohandani</i>	1 - 6
Efek Berbagai Peningkat Penetrasi Terhadap Penetrasi Perkuatan Gel Natrium Diklofenak Secara <i>In Vitro</i> <i>Anita Sukmawati, Suprpto, dan Roro Mega Ayu Putri Mahanani</i>	7 - 12
Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kloroform Dan Metanol Daun Legundi (<i>Vitex trifoli</i> Linn.) Terhadap <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv Dan Profil Kromatografi Lapis Tipisnya <i>Hidayah Karuniawati, Susi Irvati, Peni Indrayudha</i>	13 - 16
Daya Bunuh Beberapa Obat Nyamuk Bakar Terhadap Nyamuk <i>Anopheles aconitus</i> <i>Muh Ismail Marjuki, E.M. Sutrisna dan Rima Munawaroh</i>	17 - 21
Evaluasi Penggunaan Obat Pada Ibu Hamil Di Rumah Sakit X Surakarta <i>Tri Yulianti, Dahlia Nugrahini, EM Sutrisna</i>	22 - 26
Sintesis Senyawa Analog Kurkumin 3,6-Bis-(4'-Hidroksi-3'-Metoksibenzilidin)Piperazin-2,5-Dion Dengan Katalis HCl <i>Broto Santoso, Diyah Lustiani, Muhammad Da'i</i>	27 - 35

EFEK BERBAGAI PENINGKAT PENETRASI TERHADAP PENETRASI PERKUTAN GEL NATRIUM DIKLOFENAK SECARA *IN VITRO*

EFFECT OF VARIOUS PENETRATION ENHANCERS ON *IN VITRO* PERCUTANEOUS ABSORPTION OF SODIUM DICLOFENAC GELS

Anita Sukmawati*, Suprpto, dan Roro Mega Ayu Putri Mahanani
Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
nitasukma@yahoo.com

ABSTRAK

Natrium diklofenak merupakan suatu anti radang non steroid yang digunakan pada pengobatan osteoarthritis dan rheumatoid arthritis. Untuk mengurangi efek iritasi pada saluran cerna, natrium diklofenak diberikan melalui rute transdermal. Fluks obat melalui membran kulit dapat ditingkatkan dengan senyawa peningkat penetrasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek penambahan berbagai peningkat penetrasi terhadap penetrasi percutan natrium diklofenak dalam sediaan gel secara *in vitro* dibandingkan dengan formula pembanding yaitu gel natrium diklofenak merk dagang (Voltaren). Sediaan gel dibuat menggunakan basis HPMC mengandung 1% b/b sodium diklofenak dengan peningkat penetrasi asam oleat (OA), tween 80 (TWEEN 80) dan propilen glikol (PG). Sediaan gel dievaluasi meliputi viskositas, pH, keseragaman kandungan natrium diklofenak, pengamatan partikel dan uji difusi melalui kulit membran dengan menggunakan metode flow through. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penambahan peningkat penetrasi dapat menurunkan viskositas sediaan gel natrium diklofenak dan mempengaruhi pH sediaan gel. Kadar natrium diklofenak dalam sediaan gel memenuhi persyaratan. Natrium diklofenak terdapat dalam keadaan terlarut dalam basis gel. Peningkat penetrasi OA dapat meningkatkan total jumlah natrium diklofenak naik menjadi 3,26 kali dibanding dengan gel tanpa peningkat penetrasi (TP), demikian juga TWEEN 80 dan PG mengalami kenaikan 1,63 dan 2,85 kali. Kecepatan difusi pada OA dan PG masing-masing naik sebesar 2,62 kali dibandingkan tanpa peningkat penetrasi, dan tween 80 naik sebesar 1,75 kali. Total jumlah natrium diklofenak yang terdifusi pada formula yang menggunakan OA naik sebesar 1,24 kali dibanding dengan merek dagang, tetapi gel merek dagang memiliki kecepatan difusi melalui kulit yang lebih tinggi.

Kata kunci: Natrium diklofenak, asam oleat, tween 80, propilen glikol, difusi

ABSTRACT

Sodium diclofenac is a non steroid anti inflammatory drug for osteoarthritis and rheumatoid arthritis treatment. In order to reduce irritation in gastro intestinal tract, sodium diclofenac is given through transdermal. Drugs flux through skin membrane can be improved using penetration enhancers. The purpose of this research is to study the effect of various penetrating enhancers toward *in vitro* percutaneous penetration of sodium diclofenac on HPMC gels compare to innovator formula of sodium diclofenac gel (Voltaren). Gels were made using HPMC base, which contained 1% b/b of sodium diclofenac using oleic acid (OA), tween 80 (TWEEN 80) and propilen glycol (PG). Gels were evaluated for viscosity, pH, uniformity content of sodium diclofenac, microscopic and amount of drug diffused through skin membrane using flow through method. The results showed that the addition of penetration enhancer into HPMC gels reduced the viscosity of sodium diclofenac gels and changed the pH value of various sodium diclofenac gels. The uniformity content of sodium diclofenac gels fulfilled the requirement. Sodium diclofenac was dissolved well in the HPMC gels. OA increased amount of the drug diffused through the skin 3.26 times higher than the gel without penetration enhancer (TP), whereas, TWEEN 80 and PG increased by 1.63 and 2.85 times, respectively. The rate of drug diffused through the skin using OA and PG rose by 2.62 times than TP, whereas tween 80 only had 1.75 times higher. Amount of the drugs diffused in the formula using oleic acid increased by 1.24 times than the innovator product (Voltaren). However the innovator had a higher rate of drug diffused through the skin.

Key words: Sodium diclofenac, oleic acid, tween 80, propilen glycol, diffusion

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan suatu anti radang non steroid (*non steroid antiinflammatory drugs*, NSAIDs) yang merupakan suatu turunan asam fenil asetat. Natrium diklofenak digunakan pada pengobatan *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Diklofenak dapat terakumulasi pada cairan sinovia sehingga efek terapi pada persendian menjadi lebih panjang (Wilmana, 1995). Penggunaan gel natrium diklofenak 1% melalui jalur topikal dapat memberikan efek pada persendian dengan hanya melalui jalur sistemik yang terbatas. Data klinik menunjukkan bahwa sediaan gel natrium diklofenak memberikan efek analgesik yang bermakna pada pasien dengan efek samping yang rendah (Altman and Barkin, 2009).

Absorpsi sediaan topikal dilakukan melalui dermis, yang memiliki ketersediaan sistemik yang rendah (Banning, 2006). Untuk meningkatkan fluks obat yang melewati membran kulit, dapat digunakan senyawa-senyawa peningkat penetrasi. Fluks obat yang melewati membran dipengaruhi oleh koefisien difusi obat melewati *stratum corneum*, konsentrasi efektif obat yang terlarut dalam pembawa, koefisien partisi antara obat dan *stratum corneum* dan tebal lapisan membran. Peningkat penetrasi yang efektif dapat meningkatkan koefisien difusi obat ke dalam *stratum corneum* dengan cara mengganggu sifat penghalangan dari *stratum corneum* (Williams dan Barry, 2004). Peningkat penetrasi dapat bekerja melalui tiga mekanisme yaitu dengan cara mempengaruhi struktur *stratum corneum*, berinteraksi dengan protein intersektuler dan memperbaiki partisi obat, *coenhancer* atau *cosolvent* kedalam *stratum corneum* (Swarbrick dan Boylan, 1995).

Bahan-bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi antara lain air, sulfoksida dan senyawa sejenis *azone*, *pyrrolidones*, asam-asam lemak, alkohol dan glikol, surfaktan, urea, minyak atsiri, terpen dan fosfolipid (Swarbrick dan Boylan, 1995; Williams dan Barry, 2004). Kandungan air yang tinggi dalam basis gel dapat juga berfungsi sebagai peningkat penetrasi dengan mekanisme hidrasi pada lapisan *stratum corneum*. Untuk lebih meningkatkan fluks obat yang melewati membran dapat juga ditambahkan senyawa-senyawa peningkat penetrasi dalam formulasi gel. Peningkatan penetrasi perkutan akan mengurangi waktu laten (*lag time*) pada pemberian gel natrium diklofenak sehingga akan segera dihasilkan efek terapeutik yang lebih cepat. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan asam oleat, tween 80, dan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi terhadap penetrasi perkutan gel natrium diklofenak secara in vitro

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10), viscotester (VT-04E RION co LTD), pH meter (HANNA), alat uji difusi, dan alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah natrium diklofenak, asam oleat, tween 80, propilen glikol, hidroksipropil metilselulosa (HPMC), tripsin 0,1%, natrium klorida 0,9%, dapar fosfat pH 7,2, etanol 95%, air dan kulit marmot yang sudah digunduli.

Formulasi Gel Natrium Diklofenak

Gel natrium diklofenak dibuat dalam basis *hidroxypropil methylcellulose* (HPMC) dengan kandungan natrium diklofenak untuk tiap formula sebesar 1% b/b. Bahan tambahan lain dalam basis gel antara lain metil paraben 0,5 % b/b, etanol 35% b/b dan akuades. Gel terdiri dari 4 formula yaitu tanpa peningkat penetrasi (TP), dengan peningkat penetrasi asam oleat 1% b/b (OA), dengan peningkat penetrasi tween 80 1% b/b (TWEEN 80) dan dengan peningkat penetrasi propilen glikol 1% b/b (PG).

Gel dibuat dengan cara mendispersikan HPMC dalam 70 mL air pada suhu 70°C hingga mengembang dan diaduk dengan kecepatan 600 rpm hingga terbentuk basis gel. Natrium diklofenak sejumlah 1,0 gram didispersikan dalam 25 mL etanol. Metil paraben dilarutkan dalam 5 mL etanol. Natrium diklofenak, larutan metil paraben dalam etanol dan peningkat penetrasi (asam oleat, tween 80 dan propilen glikol) ditambahkan ke dalam basis gel dan diaduk homogen. Sisa air ditambahkan hingga didapat 100,0 gram gel.

Sebagai pembanding digunakan gel natrium diklofenak 1% b/b merek dagang. Komposisi formula gel pembanding (merek dagang) adalah dietilamin, polimer asam akrilik, *cetomacrogol* 1000, asam lemak *caprylic/capric*, eter alkohol, isopropil alkohol, parafin cair, parfum, propilen glikol, dan air.

Evaluasi Sifat Fisik Gel Natrium Diklofenak

Evaluasi sediaan gel meliputi, pengukuran viskositas, pemeriksaan pH, pemeriksaan keseragaman kadar dan pengamatan partikel dalam sediaan gel. Pengukuran viskositas dilakukan menggunakan viscotester (VT-04E RION co LTD). Pemeriksaan pH dilakukan menggunakan pH meter (HANNA). Kadar natrium diklofenak dalam sediaan diukur dengan spektrofotometer UV pada λ 277 nm. Pengamatan partikel pada sediaan dilakukan dengan mengamati sediaan bawah mikroskop.

Uji Difusi Sediaan Gel melalui Membran Kulit Marmot

Pengujian jumlah natrium diklofenak terdifusi melalui kulit dilakukan secara *in vitro* menggunakan membran kulit marmot. Marmot digunduli bagian abdomennya kemudian dibunuh menggunakan eter dan diambil kulit bagian abdomen. Kulit marmot kemudian direndam dalam larutan tripsin 0,1% dan diinkubasikan selama 2 jam pada 45°C. Membran kulit dibuat diameter 2,7 cm. Penyimpanan kulit marmot dilakukan dengan merendam kulit dalam larutan natrium klorida 0,9%.

Uji difusi sediaan gel dilakukan menggunakan membran kulit marmot dengan metode *flow through*. Satu gram sediaan gel yang akan diuji diratakan di atas membran. Suhu sistem dibuat $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Cuplikan diambil dari cairan reseptor (dapar fosfat pH 7,2) sebanyak 5,0 mL dan setiap kali pengambilan, cairan reseptor digantikan dengan dapar fosfat pH 7,2 dalam jumlah yang sama. Cuplikan diambil dengan selang waktu 30, 45, 60, 90, 120, 150 dan 180 menit diukur serapannya dengan spektrofotometer UV pada λ 277 nm. Profil difusi sediaan gel digambarkan melalui plot waktu *versus* jumlah obat yang terdifusi tiap luas permukaan (cm^2) membran. Kecepatan difusi natrium diklofenak diperoleh dari *slope* garis persamaan regresi linear antara waktu *versus* jumlah obat yang terdifusi.

Waktu laten (*lag time*) diperoleh dari rumus $\frac{h^2}{6D}$, h adalah tebal membran yang diasumsikan tetap (konstan), D merupakan koefisien difusi, yang diperoleh dari *slope* profil difusi (gambar 1) dikali luas membran ($1,7663 \text{ cm}^2$) lalu dikalikan dengan jumlah natrium diklofenak pada kompartemen donor (10 mg).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sifat Fisik Sediaan Gel Natrium Diklofenak

Pemeriksaan viskositas dilakukan untuk melihat konsistensi gel karena viskositas sediaan akan mempengaruhi difusi suatu zat aktif.

Tabel 1–Viskositas dan pH sediaan gel Na diklofenak

Formula	Viskositas (d pas)	pH
TP	95±0	8,2±0
OA	50±0	7,8±0
TWEEN 80	75±0	8,3±0
PG	75±0	8,2±0
Pembanding	50±0	8,1±0

Tabel 2–Hasil penetapan keseragaman kadar Na diklofenak dalam sediaan gel

	TP	OA	TWEEN 80	PG
Kadar Na diklofenak dalam sediaan gel	102,3%±2,517	103,7% ± 0,577	101,3% ± 1,155	103 % ± 0

Penambahan peningkat penetrasi dalam sediaan gel natrium diklofenak dengan basis HPMC dapat menurunkan viskositas sediaan (tabel 1). Penambahan enhancer OA menyebabkan turunnya viskositas sediaan gel menjadi lebih rendah dibandingkan dengan formula TWEEN 80 dan PG. Asam oleat memiliki viskositas yang paling rendah (26 mPaS) dibandingkan tween 80 (425 mPaS) dan propilen glikol (56 mPaS) (Cable, 2006; Lawrance, 2006; Weller, 2006), sehingga penambahan OA ke dalam sediaan gel natrium diklofenak dapat menurunkan viskositas sediaan gel.

Perbedaan formula juga mempengaruhi pH sediaan (tabel 1). Harga pH asam oleat adalah 4,4; tween 80 adalah 6,0-8,0 (Cable, 2006; Lawrance, 2006); dan propilen glikol adalah 7,3. Asam oleat yang memiliki pH asam dapat menurunkan pH gel dari 8.2 menjadi 7.8.

Hasil penetapan kadar natrium diklofenak menunjukkan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari kadar yang ditetapkan yaitu 1% b/b (tabel.2). Penambahan peningkat penetrasi dalam formulasi sediaan gel tidak mempengaruhi keseragaman kadar natrium diklofenak dalam sediaan. Penetapan kadar natrium diklofenak dalam formula pembanding tidak dilakukan karena diasumsikan formula pembanding yang merupakan gel natrium diklofenak merek dagang telah melalui proses kontrol kualitas sebelum dipasarkan. Partikel natrium diklofenak dapat terlarut dalam basis gel karena natrium diklofenak memiliki kelarutan yang cukup baik dalam basis gel. Penambahan peningkat penetrasi asam oleat, tween 80, dan propilen glikol tidak mempengaruhi kelarutan natrium diklofenak dalam basis gel HPMC.

Difusi Sediaan Gel Natrium Diklofenak melalui Membran Kulit Marmot

Pemilihan medium dapar fosfat pH 7,2 sebagai cairan reseptor dimaksudkan untuk menyerupai pH fisiologis yaitu pH aliran darah di bawah kulit antara 7,0-7,4. Hasil difusi menunjukkan jumlah natrium diklofenak terdifusi yang paling tinggi di antara keempat formula adalah pada formula OA, yaitu $0,088 \pm 0,002 \text{ mg/cm}^2$ (gambar 1).

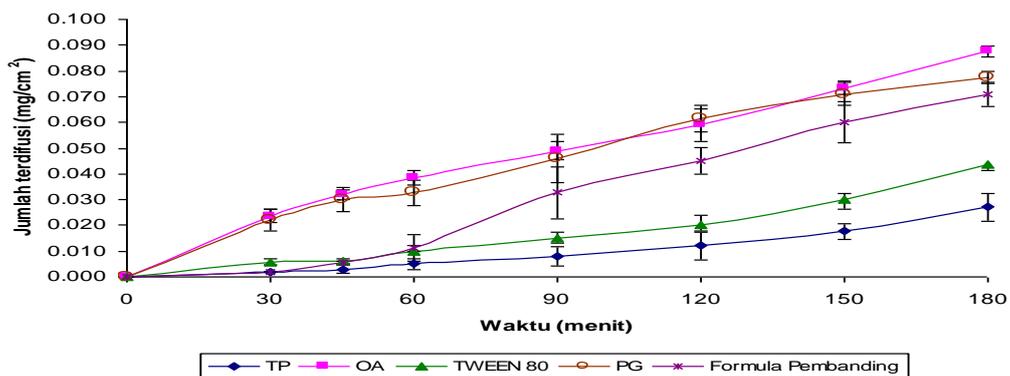
Penambahan asam oleat dan propilen glikol dapat meningkatkan jumlah natrium diklofenak terdifusi pada menit ke 30, sedangkan penambahan tween 80 tidak dapat meningkatkan jumlah natrium diklofenak terdifusi melalui kulit (*one way anova*, 0,477). Hasil yang sama juga diperoleh pada penetrasi insulin sublingual, yaitu peningkatan jumlah insulin terdifusi tidak terlalu bermakna dikarenakan tween 80 tidak terlalu mempengaruhi lapisan *lipid bilayer* pada struktur mukosa (Cui *et al.*, 2005). Efek peningkatan penetrasi dari surfaktan dapat diperoleh dari surfaktan dengan 12 sampai 16 rantai karbon (tween 20 dan tween 60). Pada tween 80, tidak terjadi peningkatan penetrasi karena adanya rantai asam lemak tidak jenuh pada surfaktan (Cappel and Kreuter, 1991).

Peningkatan jumlah natrium diklofenak terdifusi pada OA juga menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan formula pembanding, dimana jumlah obat terdifusi pada OA lebih besar dibandingkan dengan formula pembanding. Pada menit ke-30, jumlah obat terdifusi antara OA dan PG tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (*one way anova*, 0,935). Peningkatan penetrasi percutan dengan adanya peningkatan penetrasi juga terjadi pada gel *ambroxol* yang menggunakan asam oleat dan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi (Cho *et al.*, 2008). Penambahan asam oleat atau propilen glikol sebagai peningkat penetrasi pada sediaan gel menunjukkan jumlah obat

terdifusi yang sama pada 30 menit pertama. Pada menit ke 180 menunjukkan bahwa asam oleat dan propilen glikol memiliki kemampuan yang sama dalam meningkatkan jumlah natrium diklofenak terdifusi dari kulit (*one way anova*, 0,068).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada penambahan asam oleat, viskositas sediaan memiliki peranan yang penting dalam difusi obat melalui kulit. Hukum Stokes-Einstein menyatakan bahwa viskositas sediaan berbanding terbalik dengan difusinya. Dari hasil dapat dilihat bahwa pada gel natrium diklofenak dengan penambahan asam oleat memiliki viskositas yang lebih rendah dibanding formula lain, kecuali dengan formula pembanding. Viskositas yang rendah ini menyebabkan difusi gel natrium diklofenak dengan penambahan asam oleat lebih tinggi dibanding dengan formula lain.

Peranan viskositas sediaan tidak selalu dominan dalam proses difusi obat. Meskipun PG memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan OA, tetapi jumlah natrium diklofenak yang terdifusi melalui kulit pada menit ke 180 menunjukkan jumlah yang sama dengan OA. Penambahan peningkatan penetrasi propilen glikol (PG) dapat melarutkan lapisan keratin pada *stratum corneum* sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit dengan cara mengurangi ikatan obat dengan jaringan kulit (Remon, 2007, Duracher *et al.*, 2009).



Gambar 1—Profil difusi gel natrium diklofenak dalam sediaan gel HPMC menunjukkan jumlah natrium diklofenak yang terdifusi dalam waktu 180. Jumlah natrium diklofenak terdifusi paling tinggi terdapat pada OA tetapi tidak memberikan perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan PG.

Tabel 3—Kecepatan difusi dan waktu laten sediaan gel natrium diklofenak pada berbagai formula

Formula	Kecepatan difusi (mg/menit)	Waktu laten (menit)
TP	$(2,667 \pm 0,577) \times 10^{-4}$	6129,83±1088,33
OA	$(7,000 \pm 0,000) \times 10^{-4}$	2304,74±69,85
TWEEN 80	$(4,667 \pm 0,577) \times 10^{-4}$	3948,53±457,39
PG	$(7,000 \pm 1,000) \times 10^{-4}$	2493,82±376,56
Pembanding	$(8,667 \pm 0,577) \times 10^{-4}$	1937,09±168,65

Pada sediaan gel natrium diklofenak merek dagang, jumlah obat terdifusi melalui kulit lebih kecil dibandingkan OA, tetapi tidak berbeda bermakna dengan PG. Untuk menghasilkan jumlah obat yang terdifusi melalui kulit yang lebih besar dibandingkan dengan formula pembanding, OA merupakan jenis peningkat penetrasi yang terpilih.

Adanya peningkat penetrasi dapat meningkatkan total jumlah natrium diklofenak yang terdifusi dibanding dengan gel tanpa peningkat penetrasi (TP). Pada formula OA meningkat 3,26 kali, dengan TWEEN 80 meningkat 1,63 kali dan PG meningkat 2,85 kali (gambar 1). Mekanisme kerja peningkat penetrasi masih belum jelas. Beberapa peneliti mengusulkan bahwa peningkat penetrasi merusak susunan lapisan lipid dan memiliki efek melarutkan lapisan lipid pada *stratum corneum*. Peranan peningkat penetrasi dapat juga dijelaskan sebagai fenomena antarmuka. Peningkat penetrasi berfungsi sebagai surfaktan yang terakumulasi pada lapisan antar muka lipid-cairan (Cho *et al.*, 2008). Hasil penelitian yang lain menyebutkan bahwa peningkatan penetrasi oleh asam oleat pada terjadi melalui jalur transelular (Cui *et al.*, 2005).

Kecepatan difusi gel natrium diklofenak pada masing-masing formula didapat dari harga *slope* profil jumlah obat terdifusi *versus* waktu pada masing-masing formula (gambar 1) dikalikan dengan luas membran difusi (1,7663 cm²). Penambahan OA dan PG sebagai peningkat penetrasi memberikan kecepatan difusi yang paling besar diantara formula lainnya (tabel 3).

Penambahan peningkat penetrasi ke dalam sediaan gel natrium diklofenak dapat meningkatkan kecepatan difusi secara bermakna dibandingkan dengan gel TP (Anava satu jalan, $p < 0,000 < 0,05$). Peningkatan kecepatan difusi gel natrium diklofenak dengan penambahan OA dan PG memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna dengan

kecepatan difusi gel natrium diklofenak merek dagang (pembanding) (*one way anova*, 0,100).

Penambahan peningkat penetrasi pada gel natrium diklofenak dapat mengurangi waktu laten (*lag time*) pada difusi obat melalui kulit (tabel 3). Waktu laten pada gel natrium diklofenak TP yaitu 6129,83 menit mengalami penurunan menjadi 2304,74 menit pada OA, 3948,53 menit pada TWEEN 80, dan 2493,82 menit pada PG. Tetapi waktu laten yang dihasilkan dari berbagai peningkat penetrasi pada penelitian ini tetap lebih tinggi dibandingkan dengan gel natrium diklofenak merek dagang (pembanding) yang memiliki waktu laten 1937,09 menit.

Formula OA dan PG memberikan jumlah obat terdifusi dan kecepatan difusi yang besar dan sebanding dengan gel natrium diklofenak merek dagang (pembanding). Gel natrium diklofenak merek dagang (pembanding) akan menghasilkan efek terapi yang lebih cepat dibandingkan OA dan PG karena memiliki waktu laten yang lebih pendek.

KESIMPULAN

Penambahan berbagai peningkat penetrasi dalam sediaan gel natrium diklofenak dengan basis HPMC dapat menyebabkan penurunan viskositas gel dan perubahan pH gel, tetapi tidak mempengaruhi kelarutan natrium diklofenak dalam sediaan gel HPMC. Peningkat penetrasi OA dan PG dapat meningkatkan jumlah natrium diklofenak terdifusi mendekati 3 kali lipat dibandingkan dengan TP, sedangkan TWEEN 80 hanya dapat meningkatkan penetrasi natrium diklofenak sebesar 1,5 kali lipat dibandingkan dengan TP

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih disampaikan kepada KOPERTIS Wilayah VI Jawa Tengah yang telah membiayai penelitian ini melalui Program Penelitian Dosen Muda Tahun 2009

DAFTAR ACUAN

- Altman, R. & Barkin, R. L., 2009, Topical Therapy for Osteoarthritis: Clinical and Pharmacologic Perspectives, *Postgraduate Medicine*, 121, 139–147
- Banning, M., 2006, The use of topical diclofenac for pain in osteoarthritis of the knee: a review. *Br J Community Nurs*, 11, 487–92
- Cable, C.G., 2006, Oleic Acid, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition*, Rowe, R.C., Sheskey, P. J., Owen, S.C, Pharmaceutical Press, London, 412
- Cappel, M. J. & Kreuter, J., 1991, Effect of nonionic surfactants on transdermal drug delivery .1. polysorbates, *International Journal of Pharmaceutics*, 69, 143–153
- Cho, C. W., Choi, J. S. & Shin, S. C., 2008, Development of the ambroxol gels for enhanced transdermal delivery, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34, 330–335

Cui, C. Y., Lu, W. L., Xiao, L., Zhang, S. Q., Huang, Y. B., Li, S. L., Zhang, R. J., Wang, G. L., Zhang, X. & Zhang, Q., 2005, Sublingual delivery of insulin: Effects of enhancers on the mucosal lipid fluidity and protein conformation, transport, and in vivo hypoglycemic activity, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28, 2279–2288

Duracher, L., Blasco, L., Hubaud, J. C., Vian, L. & Marti-Mestres, G., 2009, The influence of alcohol, propylene glycol and 1,2-pentanediol on the permeability of hydrophilic model drug through excised pig skin, *International Journal of Pharmaceutics*, 374, 39–45

Lawrence, M.J., 2006, Polyoxyethylene Sorbitan Fatty Acid Esters, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition*, Rowe, R.C., Sheskey, P. J., Owen, S.C, Pharmaceutical Press, London, 479–483

Remon, J.P, 2007, Absorption Enhancers, in in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd edition, Swarbrick. J (ed.), Informa, New York, 13

Swarbrick, J. dan Boylan, J., 1995, Percutaneous Absorption, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Volume 11, Marcel Dekker Inc., New York, 413–445

Weller, P.J., 2006, Propylen Glycol, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe, R.C., Sheskey, P. J., Owen, S.C, *Fifth Edition*, Pharmaceutical Press, London, 521–523

Wilmana, P.F., 2007, Analgesik-Antipiretik, Analgesik-Antiinflamasi Non Steroid dan Obat Pirai, dalam *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, S.G. Ganiswara, R. Setiabudy, F.D Suyatna, Purwastyastuti, Nafrialdi, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 217–2