

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

Anita Sukmawati dan Suprpto

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta
Jl. Ahmad Yani, Tromol Pos 1, Pabelan, Surakarta, 57102
Corresponding author: 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 perkutan natrium diklofenak dalam sediaan gel secara *in vitro* dibandingkan dengan formula pembanding yaitu natrium diklofenak merk dagang (voltaren). Lima formula sediaan gel menggunakan basis HPMC mengandung 1% b/b sodium diklofenak. Formula 1 tanpa peningkat penetrasi, formula 2, 3, dan 4 berisi asam oleat, tween 80 dan propilen glikol pada setiap formula. Sediaan gel dievaluasi pada viskositas, pH, keseragaman kandungan natrium diklofenak, pengamatan pertikel dan uji difusi melalui kulit membran dengan menggunakan metode flow trough. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penambahan peningkat penetrasi dapat menurunkan viskositas sediaan gel natrium diklofenak. pH sediaan gel natrium diklofenak dipengaruhi oleh adanya penambahan peningkat penetrasi yang berbeda. Kadar natrium diklofenak dalam sediaan gel memenuhi persyaratan. Pada semua formula natrium diklofenak dalam keadaan terlarut dalam basis gel. Peningkat penetrasi dapat meningkatkan total jumlah natrium diklofenak yang terdifusi pada asam oleat naik 3,26 kali dibanding tanpa peningkat penetrasi, demikian juga tween 80 dan propilen glikol mengalami kenaikan 1,63 dan 2,85 kali. Kecepatan difusi pada asam oleat dan propilen glikol masing-masing naik sebesar 2,62 kali dari pada tanpa peningkat penetrasi, demikian juga tween 80 naik sebesar 1,75 kali. Total jumlah natrium diklofenak yang terdifusi pada formula yang menggunakan asam oleat naik sebesar 1,24 kali dibanding dengan merk dagang, tetapi merk 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 drugs to treat osteoarthritis and rheumatoid arthritis. In order to reduce irritation at gastro intestinal tract, sodium diclofenac is given through transdermal. Drugs flux trough skin membrane can be improved using penetration enhancers. The purpose of this research is to know the effect of various penetrating enhancers toward *in vitro* percutaneous penetration of sodium diclofenac on HPMC gel compare to innovator formula of sodium diclofenac gel (voltaren). Five formulas of gels

were made using HPMC base, contain 1% b/b of sodium diclofenac. There are formula 1 (without penetration enhancer), formula 2, 3 and 4 contains oleic acid, tween 80 and propilen glycol in each formula, respectively. Gels were evaluated for viscosity, pH level, uniformity content of sodium diclofenac, microscopic and amount of drug diffused through skin membrane using flow trough method. Result showed that penetration enhancer addition into HPMC gels could reduce viscosity of sodium diclofenac gels. The various penetration enhancers gave different pH value to sodium diclofenac gels. Uniformity content of sodium diclofenac fulfill the requirement. Sodium diclofenac was dissolved on all formulas of HPMC gels. Amount of drug diffused through the skin using oleic acid increased 3.26 times than formula without penetration enhancer, whereas, tween 80 and propilen glycol had increase 1.63 and 2.85 time respectively. The rate of drug diffused through the skin using oleic acid and propilen glycol as penetration enhancer rise 2.62 times than formula without penetration enhancer, whereas tween 80 only had 1.75 times. Amount of drugs diffused in formula using oleic acid increased 1.24 times than innovator product (voltaren), while the innovator had higher rate of drug diffused through the skin.

Keyword: Sodium diclofenac, oleic acid, tween 80, propilen glycol, diffusion

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan suatu anti radang non steroid (*Non steroid anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) yang merupakan suatu turunan asam fenil asetat. Natrium diklofenak digunakan pada pengobatan *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis*. Untuk mengurangi efek pada saluran cerna, pendekatan yang dilakukan adalah dengan membuat sediaan transdermal yaitu sistem penghantaran yang memanfaatkan kulit sebagai tempat masuknya obat. Kulit relatif permeabel terhadap senyawa-senyawa kimia dan dalam keadaan tertentu kulit dapat ditembus oleh senyawa obat yang dapat menimbulkan efek terapeutik, baik yang bersifat setempat maupun sistemik (Aiache, 1993). Diklofenak dapat terakumulasi pada cairan sinovia sehingga efek terapi pada persendian menjadi lebih panjang (Wilmana, 1995)

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 interseluler 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.

Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan berbagai peningkat penetrasi yaitu asam oleat, tween 80 dan propilen glikol terhadap penetrasi perkutan gel natrium diklofenak secara *in vitro* melalui membrane kulit marmot.

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, hidrokispropil 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 aquadest. Gel terdiri dari 4 formula yaitu tanpa peningkat penetrasi (formula 1), dengan peningkat penetrasi asam oleat 1% b/b (formula 2), dengan peningkat penetrasi tween 80 1% b/b (formula 3) dan dengan peningkat penetrasi propilen glikol 1% b/b (formula 4). Gel dibuat dengan cara mendispersikan HPMC 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 10 ml etanol. Natrium diklofenak, larutan metil paraben dalam etanol dan peningkat penetrasi (asam oleat, tween 80 dan propilen glikol) ditambahkan kedalam basis gel dan diaduk homogen. Sisa air ditambahkan hingga didapat 100,0 gram gel.

Sebagai pembandingan digunakan gel natrium diklofenak 1% b/b merek dagang. Komposisi formula gel pembandingan (merk dagang) adalah dietilamin, polimer asam akrilik, cetomacrogol 1000, asam lemak caprylic/capric, eter alkohol, isopropil alkohol, parafin cair, parfum, propilen glikol, 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 viskometer (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 abdomen-nya 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 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 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. Plot waktu versus jumlah obat yang terdifusi tiap luas permukaan (cm^2) membran di gambar sebagai profil

difusi dari sediaan gel. Kecepatan difusi natrium diklofenak diperoleh dari slope garis persamaan regresi linear antara waktu versus jumlah obat yang terdifusi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sifat Fisik Sediaan Gel Natrium Diklofenak

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

Penambahan peningkatan penetrasi dalam sediaan gel natrium diklofenak dengan basis HPMC dapat menurunkan viskositas sediaan (tabel 1). Penurunan viskositas yang disebabkan oleh penambahan enhancer asam oleat terjadi lebih banyak dibandingkan penurunan viskositas akibat penambahan enhancer tween 80 dan propilen glikol. 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 asam oleat ke dalam sediaan gel natrium diklofenak menghasilkan viskositas sediaan gel yang paling rendah dibandingkan formula yang lain.

Tabel 1. Viskositas Sediaan Gel Na diklofenak

	Viskositas (d pas)
Formula 1	95±0
Formula 2	50±0
Formula 3	75±0
Formula 4	75±0
Formula pembanding	50±0

Tabel 2. pH Sediaan Gel Na Diklofenak

	pH
Formula 1	8,2±0
Formula 2	7,8±0
Formula 3	8,3±0
Formula 4	8,2±0
Formula pembandingan	8,1±0

Pada pemeriksaan pH sediaan gel natrium diklofenak didapatkan hasil yang bervariasi (tabel 2). Perbedaan pH antar formula dipengaruhi oleh adanya penambahan peningkat penetrasi yang berbeda. 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 keseragaman kadar dapat dikatakan bahwa keempat formula memenuhi persyaratan tidak kurang dari 95% dan tidak lebih dari 105% dari kadar Na diklofenak yang ditetapkan yaitu 1% b/b (tabel.3). Tidak dilakukan penetapan kadar natrium diklofenak dalam formula pembandingan karena diasumsikan formula pembandingan yang merupakan gel natrium diklofenak merek dagang telah melalui proses control kualitas sebelum dipasarkan.

Partikel natrium diklofenak dapat terlarut dalam basis gel karena natrium diklo-

fenak 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 dibawah kulit antara 7,0-7,4. Jumlah natrium diklofenak terdifusi yang paling tinggi diantara keempat formula adalah pada formula 2, yaitu 0.088 ± 0.002 mg/cm² (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). Peningkatan jumlah natri-

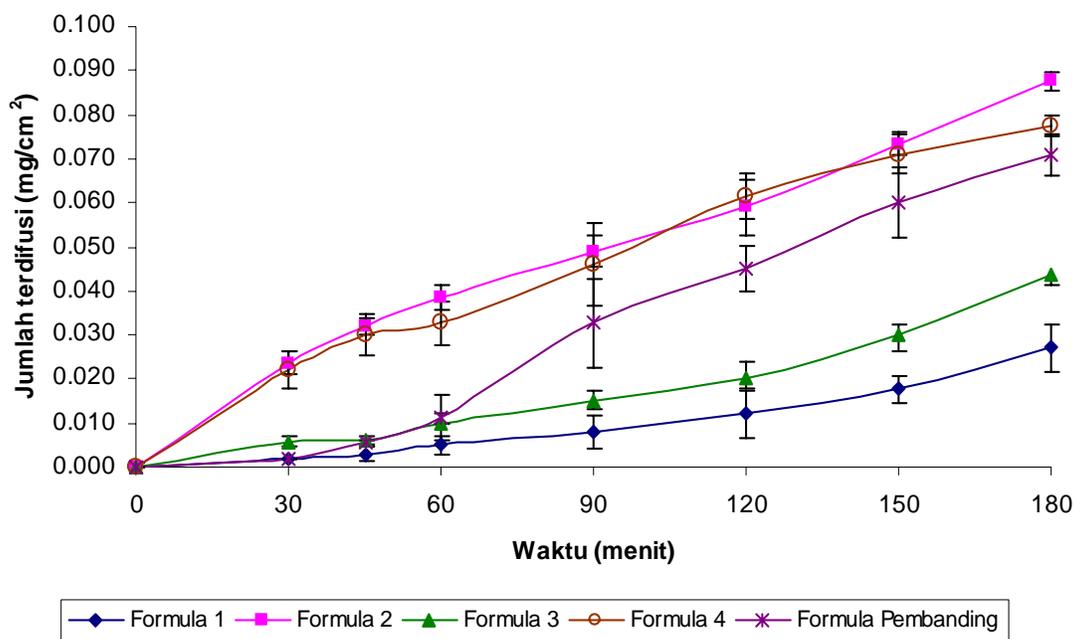
Tabel 3. Hasil Penetapan Keseragaman Kadar Na Diklofenak dalam Sediaan Gel

	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Kadar Na diklofenak dalam sediaan gel	102,30%±2,517	103,7% ± 0,577	101,3% ± 1,155	103 % ± 0

um diklofenak terdifusi akibat penambahan asam oleat juga menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan formula pembanding, dimana jumlah obat terdifusi pada formula 2 lebih besar dibandingkan dengan formula pembanding. Pada menit ke-30, jumlah obat terdifusi antara formula 2 dan 4 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna (one way anova, 0.935). 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). 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 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.



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 formula 2 dengan peningkat penetrasi asam oleat, tetapi tidak memberikan perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan formula 4 dengan peningkat penetrasi propilen glikol.

Peranan viskositas sediaan tidak selalu dominan dalam proses difusi obat. Meskipun formula 4 memiliki viskositas yang lebih tinggi dibandingkan formula 2, jumlah natrium diklofenak yang terdifusi melalui kulit pada menit ke 180 menunjukkan jumlah yang sama dengan formula 2. Penambahan peningkat penetrasi propilen glikol (formula 4) dapat melarutkan lapisan keratin pada *stratum corneum* sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi lewat kulit dengan cara mengurangi ikatan obat dengan jaringan kulit (Remon J.P, 2007). Pada sediaan gel natrium diklofenak merek dagang, jumlah obat terdifusi melalui kulit lebih kecil dibandingkan formula 2, tetapi jumlah obat terdifusi dari formula pembanding tidak berbeda bermakna dengan formula 4. Untuk menghasilkan jumlah obat yang terdifusi melalui kulit yang lebih besar dibandingkan dengan formula pembanding, asam oleat (formula 2) merupakan jenis peningkat penetrasi yang terpilih.

Adanya adanya peningkat penetrasi dapat meningkatkan total jumlah natrium diklofenak yang terdifusi dibanding dengan tanpa adanya peningkat penetrasi. Pada formula dengan asam oleat meningkat 3,26 kali, dengan tween 80 meningkat 1,63 kali

dan dengan propilen glikol meningkat 2,85 kali (gambar 1).

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 asam oleat dan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi (formula 2 dan 4) memberikan kecepatan difusi yang paling besar diantara formula lainnya (tabel 4).

Penambahan peningkat penetrasi ke dalam sediaan gel natrium diklofenak dapat meningkatkan kecepatan difusi secara bermakna dibandingkan dengan gel natrium diklofenak tanpa peningkat penetrasi (Anava satu jalan, p 0,000 < 0,05). Asam oleat (formula 2) dan propilen glikol (formula 4) memiliki kemampuan meningkatkan kecepatan difusi yang sama. Peningkatan kecepatan difusi gel natrium diklofenak dengan penambahan asam oleat (formula 2) dan propilen glikol (formula 4) memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna dengan kecepatan difusi gel natrium diklofenak merek dagang sebagai formula pembanding (one way anova, 0.100).

Penambahan peningkat penetrasi pada gel natrium diklofenak dapat mengu-

Tabel 4. Kecepatan Difusi dan Waktu Laten Sediaan Gel Natrium Diklofenak pada Berbagai Formula

Formula	Kecepatan difusi (mg/menit)	Waktu laten (menit)
1	(2,667 ± 0,577) x10 ⁻⁴	6129,83 ± 1088,33
2	(7,000 ± 0,000) x10 ⁻⁴	2304,74 ± 69,85
3	(4,667 ± 0,577) x10 ⁻⁴	3948,53 ± 457,39
4	(7,000 ± 1,000) x10 ⁻⁴	2493,82 ± 376,56
Pembanding	(8,667 ± 0,577) x10 ⁻⁴	1937,09 ± 168,65

rangi waktu laten pada difusi obat melalui kulit. Waktu laten dapat diperoleh dari rumus $\frac{h^2}{6D}$, dimana h adalah tebal membran yang diasumsikan 1 cm, D merupakan koefisien difusi, yang diperoleh dari slope profil difusi (gambar 9) dikali luas membran (1,7663 cm²) lalu dikalikan dengan jumlah natrium diklofenak pada kompartemen donor (10 mg). Peningkat penetrasi dapat mengurangi waktu laten pada difusi gel natrium diklofenak melalui kulit (tabel 4). Waktu laten pada gel natrium diklofenak tanpa penambahan peningkat penetrasi (6129,83 menit) mengalami penurunan menjadi 2304,74 menit dengan adanya penambahan asam oleat, 3948,53 menit dengan adanya penambahan tween 80, 2493,82 menit dengan adanya penambahan propilen glikol. Tetapi waktu laten yang dihasilkan dari berbagai peningkat penetrasi pada penelitian ini tetap lebih besar dibandingkan dengan formula pembanding yaitu gel natrium diklofenak merek dagang yang memiliki waktu laten 1937,09 menit.

Untuk menghasilkan penetrasi perkutan natrium diklofenak dalam sediaan gel yang lebih besar, peningkat penetrasi

asam oleat dan propilen glikol memberikan jumlah obat terdifusi dan kecepatan difusi yang besar dan sebanding dengan gel natrium diklofenak merek dagang. Tetapi penurunan lag time akibat penambahan asam oleat dan propilen glikol masih lebih besar dibandingkan dengan gel natrium diklofenak merek dagang.

SIMPULAN

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 asam oleat dan propilen glikol dapat meningkatkan jumlah natrium diklofenak terdifusi mendekati 3 kali lipat dibandingkan dengan gel natrium diklofenak tanpa peningkat penetrasi, sedangkan tween 80 dapat meningkatkan penetrasi natrium diklofenak sebesar 1.5 kali lipat dibandingkan dengan gel natrium diklofenak tanpa peningkat penetrasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aiache, 1993, *Farmasetika 2: Biofarmasi*, terjemahan Widji Soeratri, Airlangga University Press, Surabaya, 156-177, 213-224, 450-470.
- 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.
- 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 JP, 2007, Absorption Enhancers, 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, 217-218.