

Studi Permeabilitas In Vitro Sediaan Gel Natrium Diklorofenak dan Dietilamin Diklorofenak

Yoga Windhu Wardhana¹, Sriwidodo B¹, Aliya Nur Hasanah¹, Priskila O. Dwiestri¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

yoga.ww@unpad.ac.id

Abstrak

Akhir-akhir ini di pasaran farmasi beredar produk gel antiinflamasi golongan NSAID diklofenak dengan bahan aktif yang berbeda. Beberapa produk dibuat menggunakan bahan aktif garam natrium diklofenak, sedangkan industri farmasi lainnya menggunakan bahan aktif garam dietilamin diklofenak. Kedua bahan aktif memiliki perbedaan sifat dan karakter terutama dari sifat kelarutannya dalam air. Untuk itu kami bermaksud untuk mempelajari kemampuan penyerapan (permeabilitas) dari kedua zat aktif tersebut. Gel dibuat menggunakan komposisi yang sama dengan basis gel larut air menggunakan Hidroksi Propil Selulosa (HPC), surfaktan, campuran kosolven dan pengawet hingga kedua bahan aktif terlarut sempurna. Produk kemudian dievaluasi kualitasnya meliputi organoleptis, kadar, pH dan viskositas. Sediaan gel yang telah memenuhi persyaratan kemudian diuji lebih lanjut permeabilitasnya secara in vitro selama 32 jam dengan sel difusi *franz* dan sisa kulit ular *python* (*Python reticulates*) sebagai membrannya. Hasil evaluasi kualitas sediaan gel menunjukkan bahwa kedua formula gel dari bahan aktif yang berbeda memiliki kualitas yang memenuhi persyaratan sebagai sediaan gel yang baik. Sedangkan hasil uji permeabilitas in vitro memperlihatkan bahwa kedua bahan aktif memberikan profil yang berbeda dan jumlah keterserapan bahan yang berbeda. Dimana setelah 32 jam diperoleh sebanyak 20% natrium diklofenak dan 15,5% dietilamin diklofenak. Terlihat bahwa profil dari dietilamin diklofenak memiliki efek depo, sehingga dosis yang digunakan lebih efektif untuk jangka waktu lama.

Kata Kunci: Gel, natrium diklofenak, dietilamin diklofenak, permeabilitas

In Vitro Permeability Study Preparations Gel Diclorofenac Sodium and Diethyl amine Diclorofenac

Abstract

*Recently in pharmacy has marketed differently antiinflammation gel from NSAID group diclofenac which differ of each active ingredients. Some kind of product has made with salt of diclofenac sodium, whereas other pharmaceutical industries using salt of diclofenac diethylamonium. Those active pharmaceutical ingredient has different properties and character mainly on their solubility in water. So, aim of this study was to investigate of those drug permeability. Gel was made with same compositions of water soluble basis such as Hydroxypropyl Cellulose (HPC), surfactant, mixed of cosolvent and preservative till those active ingredient perfectly soluble. Product was evaluated covering organoleptic, drug contents, pH and viscosity. The qualified dosage form was furthermore tested at in vitro permeability for 32 hours with franz diffusion cell and wasted python skin (*Python reticulates*) as membrane. The quality of gel dosage form shown those gel from different active ingredient has fulfilled all of requirements as good dosage form. Meanwhile for in vitro permeability test resulted those active material gave different profile and amount of penetrating drug. Where after 32 hours was obtained 20% of diclofenac sodium and 15.5% of*

diclofenac diethylamonium. The profile of diclofenac diethylamonium indicated for depo effect, so it will effective in long term usage.

Keywords : *Gel, diclofenac sodium, diclofenac diethylamonium, permeability*

Pendahuluan

Penggunaan sediaan topikal untuk mengu-rangi rasa nyeri ataupun radang secara lokal di luar tubuh telah banyak dipasarkan dengan berbagai bentuk sediaan. Salah satu produk yang cukup terkenal dan paling banyak dipakai adalah diklofenak gel atau emulgel. Produk ini ternyata dibuat tidak dengan bahan obat/aktif yang sama, industri farmasi membuat dengan 2 bahan aktif berbentuk garam yang berbeda yaitu natrium diklofenak dan dietilamin diklofenak.

Kedua bahan aktif memiliki sifat yang berbeda terutama sifat kelarutan dalam air dan koefisien partisinya. Perbedaan tersebut akan memberikan perbedaan ketersediaan hayati dari sediaan gel yang dibuat. Dilihat dari kelarutannya dalam air, natrium diklofenak memiliki kelarutan sukar larut dalam air, sedangkan dietilamin diklofenak sedikit larut dalam air. Untuk koefisien partisi dari natrium diklofenak sebesar 1,1 sedangkan dietilamin diklofenak 0,853 (Chuasuwana, 2008; Arora 2001; Williams, 2003). Dari informasi tersebut menunjukkan bahwa natrium diklofenak bersifat lebih lipofil dibanding dietilamin diklofenak.

Pembuatan sediaan gel

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka perlu dipelajari sejauh mana perbedaan sifat tersebut dapat memberikan perbedaan ketersediaan hayati. Penelitian ini merupakan penelitian tahap awal yang menunjukkan perbedaan penetrasi obat secara in vitro dengan bekas kelupasan kulit ular *python* sebagai membran uji. Seperti diketahui bersama bahwa absorpsi obat sangat dipengaruhi oleh sifat-sifat anatomi dan sifat fisiologik tempat absorpsi dimana obat tersebut diaplikasikan. Oleh karenanya dipilih bekas kulit ular *python* yang didasarkan pada fungsi dari lapisan tanduk pada kulit sebagai *barrier* dan *buffer* dari obat. Dimana lapisan tanduk dari kulit ular memiliki sedikit perbedaan dengan kulit manusia (Pittermann, 2007).

Metode

Bahan

Natrium diklofenak (Zhejiang Kangle Pharma-ceuticalCo., Ltd), Dietilamin diklofenak (Lazmi Laboratories Pct, Ltd), membran kulit ular *Python reticulates* (Kebon Binatang Bandung), Hidroksipropil selulosa (Nippon Soda), tween 80(Merck), gliserin, propilenglikol, metil paraben, etanol, dan akuades.

Tabel 1 Komposisi basis gel dalam persen

Bahan	Natrium diklofenak	Dietilamin diklofenak
	1%	1,16%
HPC	2,5	2,5
Gliserin	10	10
Propilenglikol	5	5
Tween 80	0,5	0,5
Metil paraben	0,2	0,2
Etanol	20	20
Aquadest	ad 100	ad 100

Dalam pembuatannya masing-masing bahan aktif sebelumnya dilarutkan terlebih dulu dengan sedikit etanol kemudian dicampurkan dengan basis gel yang telah terbentuk.

Pembuatan Kurva Baku

- Membuat larutan baku natrium diklofenak / dietilamin diklofenak dalam larutan dapar fosfat pH 7,4.masing-masing pada konsen-trasi 10 ppm.
- Membuat larutan baku metil paraben dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 pada konsentrasi 3 ppm.
- Membuat larutan baku campuran antara metil paraben dan natrium diklofenak / dietilamin diklofenak dengan perbandingan 3 : 10 ppm.
- Menentukan panjang gelombang analisa de-ngan derivat pertama dan derivat kedua, yang ditentukan pada λ 245, 265, 269 dan 277 nm.
- Membuat kurva baku penetapan kadar dari panjang gelombang analisa yang didapat.

Penetapan kadar obat

Sampel sediaan gel sebanyak 1 g dilarutkan dalam 100 mL larutan dapar fosfat pH 7,4. Dari larutan tersebut diambil 1 mL untuk dilarutkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 dalam labu ukur 10 mL. Kemudian analisa larutan dengan spektrofotometri UV sesuai panjang gelombang hasil penetapan kurva baku.

Pengamatan organoleptis

Mengamati terjadinya perubahan bentuk, warna dan bau selama penyimpanan 56 hari.

Pengamatan perubahan pH

Mengamati terjadinya perubahan pH selama penyimpanan 56 hari.

Pengamatan viskositas

Mengamati terjadinya perubahan viskositas selama 56 hari, menggunakan viskometer Brookfield LV pada kecepatan 10 rpm.

Uji Permeabilitas in vitro

- Persiapan cairan reseptor
Pembuatan cairan dapar fosfat pH 7,4 sesuai dengan Farmakope Indonesia Ed. IV
- Persiapan membran uji dari kulit ular
Sebelum digunakan rendam kulit ular *Python reticulates* dalam cairan dapar fosfat pH 7,4.
- Prosedur Uji Permeabilitas in vitro
Pengujian dilakukan dengan sel difusi *franz* yang telah dilengkapi pengaduk magnetik. Jaga suhu sistem pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 32 jam. Aplikasikan 0,5 g sediaan gel pada membran uji dan ambil sebanyak 5 mL di setiap pengambilan sampel (dilakukan pada selang waktu tertentu hingga 32 jam). Gantikan cairan dapar fosfat pH 7,4 setelah pengambilan sampel.

Hasil

Pembuatan Kurva Baku

Hasil pemeriksaan spektrum serapan sinar UV dari campuran metil paraben dan natrium diklofenak/ dietilamin diklofenak diperoleh panjang gelombang yang berdekatan sehingga menimbulkan interferensi yang akan mengganggu analisa kadar bahan obat. Untuk itu dilakukan derivatisasi dengan cara derivat pertama yaitu antara $dA/d\lambda$ terhadap λ dan derivat kedua $dA^2/d\lambda^2$ terhadap λ untuk mendapatkan panjang gelombang *zero crossing* metil paraben, dimana metil paraben tidak mempunyai serapan pada panjang gelombang tersebut atau $d\lambda/dA=0$ (Nurhidayati, 2007).

Tabel 5 Perubahan Viskositas Rata-rata Sediaan Gel Diklofenak Selama Waktu Penyimpanan

Formula	Hari ke- (Poise)									
	0	3	7	14	21	28	35	42	49	56
F1	443	421	423	417	411	403	391	379	378	343
F2	439	419	419	417	409	417	392	369	341	331

Keterangan : F₁ : gel natrium diklofenak
F₂ : gel dietilamin diklofenak

Pembahasan

Berdasarkan 4 panjang gelombang yang digunakan dalam pengukuran spektrum serapan sinar UV yaitu 245, 265, 269 dan 277 nm diperoleh hasil perhitungan derivat kedua sebagai panjang gelombang *zero crossing* yaitu 245 nm yang mempunyai nilai serapan natrium/dietilamin diklofenak lebih besar daripada pada panjang gelombang 265 nm karena pada serapan yang paling besar, serapannya lebih stabil sehingga kesalahan

analisis dapat diperkecil (Hayun *et al.*, 2006).

Kemudian panjang gelombang tersebut dipakai dalam pembuatan kurva baku dimana diperoleh hasil persamaan garis untuk setiap bahan obat yang berbeda adalah :

Natrium diklofenak :

$$y = 1,07 \cdot 10^{-4}x + 3,3 \cdot 10^{-5}$$

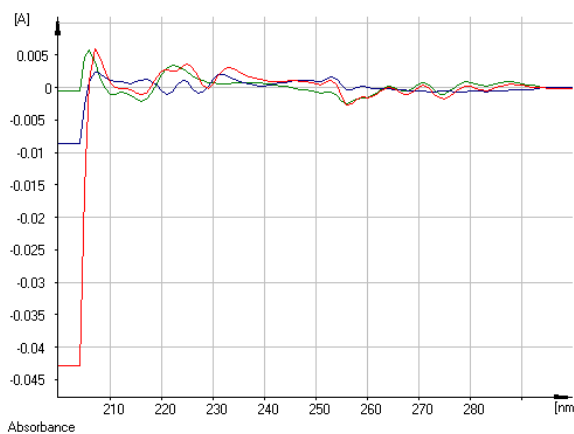
$$r = 0,997$$

Dietilamin diklofenak

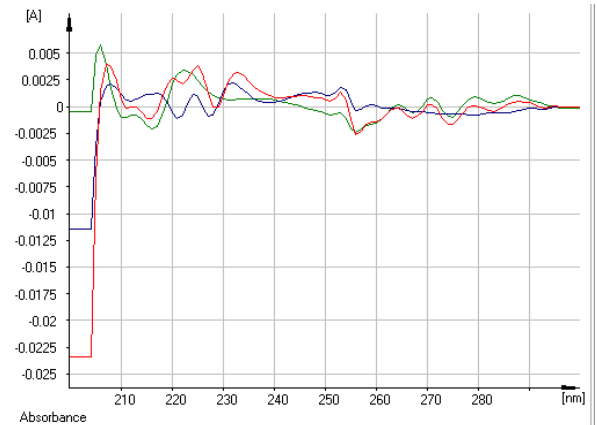
$$y = 1,09 \cdot 10^{-4}x - 6 \cdot 10^{-5}$$

$$r = 0,991$$

dimana : y = serapan derivat kedua
x = konsentrasi(ppm)



A

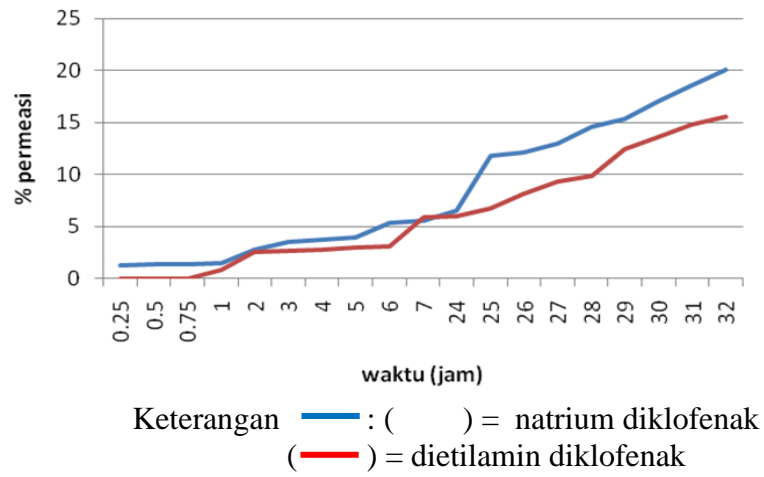


B

keterangan : (—) = metil paraben (—) = (A) natrium / (B) dietilamin diklofenak

(—) = campuran metil paraben dan natrium/dietilamin diklofenak

Gambar 1 Spektrum derivat kedua (A) natrium/ (B) dietilamin diklofenak, metil paraben dan campuran keduanya



Gambar 2 Profil permeasi dari sediaan gel natrium diklofenak dan dietilamin diklofenak

Uji Permeabilitas in vitro

Jumlah obat yang dapat berpenetrasi melalui membran kelupasan kulit ular *Phyton reticulates* pada sel difusi *franz* diamati selama 32 jam. Diperoleh hasil bahwa natrium diklofenak memiliki laju permeasi yang lebih cepat dan memberikan jumlah yang lebih banyak dibandingkan dietilamin diklofenak. Hasil pengamatan setelah 32 jam diperoleh 20% natrium diklofenak dan 15,5% dietilamin diklofenak.

Perbedaan ini dimungkinkan antara lain aki-bat perbedaan lipofilisitas, berat molekul dan derajat ionisasi dari kedua bahan aktif. Dimana dari penelusuran pustaka diperoleh hasil natrium diklofenak memiliki log P sebesar 1,1, berat molekul 318,13 g/mol dan dihitung dari nilai pKa persentase ionisasinya berkisar $\pm 0,3\%$. Sedangkan dietilamin diklofenak memiliki log P sebesar 0,853, berat molekul 369,29 g/mol dan persentase ionisasi berkisar $\pm 0,2\%$ (Williams, 2003).

Hal ini menunjukkan bahwa natrium diklofenak memiliki lipofilisitas yang lebih baik, ukuran molekul yang lebih kecil dan persentase ionisasi yang lebih besar dibandingkan dietilamin diklofenak, sehingga daya penetrasi natrium diklofenak lebih baik. Tetapi bila melihat efisiensi pemakaian obat topikal, pemakaian dietilamin diklofenak memiliki efisiensi lebih tinggi karena profil pelepasan dari dietilamin diklofenak memperlihatkan efek depo yang lebih bertahan setelah aplikasi.

Simpulan

Evaluasi kualitas sediaan gel dari kedua formula menunjukkan hasil yang baik, keduanya memenuhi persyaratan sebagai sediaan gel yang baik. Hasil uji permeabilitas in vitro memperlihatkan

bahwa natrium diklofenak merupakan bahan obat yang memiliki daya permeabilitas yang lebih baik. Tetapi dari segi pemakaian, dietilamin diklofenak dengan profil permeasi depo diharapkan dapat memberikan efisiensi yang lebih baik.

Daftar Pustaka

1. Arora, P and Mukherjee, B. 2002. Design, development, physicochemical, and in vitro and in vivo evaluation of transdermal patches containing diclofenac diethyl-ammonium salt. *Journal of Pharmaceutical Science*: 2076-2081.
2. Banker, G.S. 1989. *Modern Pharmaceutics*. New York: Marcel Dekker, Inc. 355, 356.
3. Benson, H.A.E and Watkinson, A.C. 2011. *Topical and Transdermal Drug Delivery*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
4. Brain, K.R., K.A. Walters and A.C. Watkinson. 2002. Methods for Studying Percutaneous Absorption. In: K.A. Walters (editor). *Dermatological and Transdermal Formulations*. New York: Marcel Dekker, Inc. 367, 368.
5. British Pharmacopoeia Commission. 2001. *British Pharmacopoeia*. London, UK: The Stationery Office.
6. Cannon, J.G. 2007. *Pharmacology for Chemist*. New York : Oxford University Press. 11.
7. Chien, Y.W. 1987. *Transdermal Controlled Systemic Medication*. New York : Marcel Dekker Inc.
8. Chopda, G. 2006. *Transdermal Drug Delivery Systems: A Review*. Available at : <http://scf-online.com> [Diakses tanggal 6 Januari 2012].

9. Chuasuwan, B., Bunjensoh, V., Polli, J.E., Zhang, H., Amidon, G.L., Junginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stanvchansky, S., Dressman, J.B. and Barends, D.M. 2008. Biowaiver monograph for immediate release solid oral dosage forms : Diclofenac sodium and diclofenac potassium. *Willey InterScience* : 1206-1208
10. Connors, K.A. 1982. *Textbook of Pharmaceutical Analysis*, 3th ed. NewYork : John Wiley & Sons, Inc.
11. Dayan, N. 2005. Delivery System Design in Topically Applied Formulations: An Overview. In: M.R Rosen (editor). *Delivery System Handbook for Personal Care and Cosmetic Products, Technology, Applications, and Formulations*. New York: Willian Andrew Publishing.
12. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
13. Desai, A dan M. Lee. 2007. *Gibaldi's Drug Delivery System In Pharmaceutical Care*. United Stated : American Society of Health-System Pharmacist, Inc. 48, 49.
14. Gad, S.C. 2008. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 298.
15. Gandjar, I.G dan A. Rohman. 2007. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar. 224, 228.
16. Hayun, Harianto dan Yenti. 2006. Penetapan Kadar Triprolidina Hidroklorida dan Pseudoefedrina Hidroklorida salam Tablet Anti Influenza secara Spektrofotometri Derivatif. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. 98, 99.
17. Joradol, R. 2005. *The Effect of Adhesives on Properties of Ketoprofen Patch*. Bangkok : Mahidol University Press.
18. Munson J.W. 1991. *Analisis Farmasi Metode Modern*, Parwa B. Terj. Dari Pharmaceutical Analysis part B, Modern Methods, oleh Harjana. Surabaya: Airlangga University Press.
19. Nurhidayati, L. 2007. Spektrofotometri Derivatif dan Aplikasinya dalam Bidang Farmasi. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 94
20. Pittermann, W. 2007. *Percutaneous Absorption: Proof of Evidence and Models*. Available at: <http://www.scf-online.com/> [Diakses tanggal 30 Desember 2011]
21. Roberts, M.S., Elizabeth and M.A. Pellett. 2002. Skin Transport. In:Walters, K.A. (editor). *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker, Inc. 97, 98, 100.
22. Roberts, M.S., et al. 2005. *Drugs and The Pharmaceutical Sciences, A Series of Textbook and Monograph – Dermatological and Transdermal*. New York: Marcel Dekker, Inc.
23. Williams, A.C. 2003. *Transdermal and Topical Drug Delivery*. London : Pharmaceutical Press. 35, 36, 37, 38.