

PELEPASAN DAN PENETRASI NATRIUM DIKLOFENAK SISTEM NIOSOM SPAN 60 DALAM BASIS GEL HPMC 4000

Tutiek Purwanti*, Tristiana Erawati, Noorma Rosita, Abdulloh Suyuti, Uci Chilmi

Nasrudah

Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.

*Email: tutiek_purwanti@yahoo.com

ABSTRACT

The present study was designed to investigate the release and penetration of diclofenac sodium in niosome system, with composition diclofenac sodium-Span 60-cholesterol in 1:6:6 molar ratio in hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 4000 gel base. There were two formulas (control and test). Formula I was diclofenac sodium gel made without niosome system and formula II was diclofenac sodium gel with niosome system. Drug release test was carried out in phosphate buffer saline pH $7,4 \pm 0,05$, temperature 32°C , 100 rpm. The drug release (flux) for diclofenac sodium in formula I and formula II were $153,4483 \pm 1,0400 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ and $153,2868 \pm 2,0440 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$, respectively. The drug penetration (flux) for diclofenac sodium in formula I and formula II were $0,9505 \pm 0,0451 (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit})$ and $0,6357 \pm 0,0747 (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit})$ respectively. The result was analyzed by statistic programmed of SPSS 16.0 using independent sample t-Test with degree of confident 95% ($\alpha = 0,05$). The result showed that release and penetration rate of diclofenac sodium from HPMC 4000 gel base with niosome system are slower than without niosome system.

Keywords : diclofenac sodium, niosome, flux, hydroxypropyl methylcellulose 4000.

ABSTRAK

Penelitian ini dirancang untuk menentukan pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak dalam sistem niosom, dengan komposisi natrium diklofenak-span 60-kolesterol dengan perbandingan molar 1:6:6 dalam basis gel HPMC 4000. Formula I sebagai kontrol yaitu gel natrium diklofenak tanpa dibuat sistem niosom, sedangkan formula II adalah gel natrium diklofenak dengan sistem niosom. Pelepasan obat dilakukan pada pH dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$, suhu $32 \pm 0,05^{\circ}\text{C}$, kecepatan pengadukan 100 rpm. Penetrasi obat dilakukan pada media dan rpm yang sama dengan suhu $37 \pm 0,05^{\circ}\text{C}$, dan menggunakan membran kulit tikus. Berdasarkan hasil uji pelepasan, diperoleh rata-rata laju pelepasan natrium diklofenak pada formula I sebesar $153,4483 \pm 1,0400 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ dan pada formula II sebesar $153,2868 \pm 2,0440 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$. Rata-rata laju penetrasi natrium diklofenak pada formula I sebesar $0,9505 \pm 0,0451 (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit})$ dan pada formula II $0,6357 \pm 0,0747 (\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit})$. Hasilnya dianalisis dengan statistik program SPSS 16,0

menggunakan independent sample t-Test dengan derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa laju pelepasan maupun penetrasi natrium diklofenak dari basis gel HPMC 4000 dengan sistem niosom lebih lambat dibandingkan dengan tanpa sistem niosom.

Kata kunci: natrium diklofenak, niosome, fluks, hidroksipropil metilselulosa 4000.

PENDAHULUAN

Diklofenak atau [o-[(2,6-diklorofenil)amino]fenil] asam asetat termasuk salah satu dari golongan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Secara farmakologi, diklofenak memiliki aktifitas anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik. Aktifitas anti inflamasi terkait dengan efikasinya meringankan nyeri yang berhubungan dengan inflamasi dan *dysmenorrhea* primer. Diklofenak digunakan dalam pengobatan *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, dan *ankylosing spondylitis*. Diklofenak tersedia di pasaran sebagai garam natriumnya (Castillo and Bruzzzone, 2006)

Pada penggunaan secara oral, hanya sekitar 60% natrium diklofenak yang mencapai sirkulasi sistemik karena mengalami metabolisme lintas pertama. Seperti halnya golongan NSID pada umumnya diklofenak, lebih dari 99,5% berikatan dengan protein serum manusia, khususnya albumin (Riess, et al, 2005; Chamoard et al, 2005). Efek samping yang paling sering terjadi dari pemberian diklofenak per oral adalah gastritis, peptik ulser, dan depresi fungsi renal (Demarel et al, 2009, Hinz et al, 2009). Waktu paruh biologis natrium diklofenak juga singkat, sekitar 120 menit (Chandy et al, 2010). Oleh karena waktu paruh biologisnya singkat, natrium diklofenak harus sering diberikan (Nokhodci et al, 2011) dan untuk pemberian per oral seringkali diberikan dengan dosis yang lebih tinggi sehingga dapat memperparah efek samping di saluran pencernaan. Pemberian diklofenak secara intramuskular menyebabkan rasa sakit dan

seringkali menimbulkan kerusakan jaringan pada tempat injeksi (Sweetman et al, 2009). Karena beberapa kerugian diklofenak pada penggunaan per oral, maka diklofenak dikembangkan ke arah penggunaan topikal sebagai salah satu solusi alternatif dan beberapa produknya sudah beredar di pasaran (Banning et al, 2008).

Rute topikal untuk penghantaran obat memiliki keuntungan dibandingkan jalur lainnya. Di antaranya adalah menghindari efek lintas pertama hepar, memberikan penghantaran obat secara berkelanjutan, memiliki efek samping yang lebih rendah, dan memperbaiki kepatuhan pasien (Trotta et al, 2005). Penggunaan secara topikal juga telah menghasilkan kadar yang lebih tinggi dalam jaringan adiposa dan otot rangka yang berdekatan (Brunner et al, 2005)

Luas permukaan kulit kira-kira 1,73 m², dapat memfasilitasi penggunaannya sebagai tempat potensial untuk aplikasi sediaan topikal (Panchagnula et al, 2002). Dengan sistem penghantaran topikal ini, bahan aktif tidak hanya dihantarkan secara transdermal dengan nyaman tetapi juga metabolisme lintas pertama pada usus dan hati dapat dihindari, kadar obat dalam aliran darah dipertahankan konstan dalam waktu yang lama, potensi efek samping berkurang, bioavailabilitas meningkat, dosis lebih kecil, kepatuhan pasien meningkat, dan bila ada permasalahan, penghentian obat lebih mudah dilakukan dibandingkan dengan pemberian obat melalui rute yang lain (Chien et al, 2002). Bentuk sediaan yang

cocok sebagai pembawa untuk penggunaan topikal ini adalah semisolid.

Semisolid tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, salah satunya adalah sediaan gel. Gel menjadi pilihan bentuk sediaan yang akan dikembangkan karena memiliki keuntungan dibandingkan dengan sediaan lain yaitu tidak lengket, mudah dibersihkan, serta penguapan airnya menimbulkan efek menyejukkan dan nyaman (Lund, 1994). Gel merupakan sistem semisolid yang terdiri dari suspensi partikel anorganik kecil atau molekul organik besar (pada umumnya polimer) yang terinterpenetrasi dalam cairan. Gel dapat berupa basis air atau basis pelarut organik (Gupta, 2002). Basis gel yang ideal untuk sediaan farmasi adalah bahan yang bersifat inert, aman, dan tidak berinteraksi dengan komponen lain dalam formula (Zatz, 1996). Dalam sediaan gel bahan aktif sebaiknya tidak terikat terlalu kuat dengan basis, karena bahan obat harus terlepas dari basis sebelum menembus kulit (Martin, 1993).

Basis gel yang digunakan adalah Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC) 4000. Basis gel HPMC 4000 dipilih karena menghasilkan gel yang jernih serta proses pembuatannya juga sederhana dan mudah dilakukan (Walters, 2002), sedangkan kadar natrium diklofenak yang biasa digunakan pada sediaan topikal adalah 1 % (Lund, 1994). Bentuk sediaan gel bersifat hidrofilik, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien dibandingkan sediaan obat yang berminyak (Abhinav et al, 2011).

Sistem niosom merupakan salah satu sistem vesikel yang dapat digunakan untuk mengendalikan pelepasan obat guna mempertahankan

konsentrasi pada tempat target dalam waktu yang lama (Bhaskaran, 2009). Niosom dapat mengalami biodegradasi dan tidak toksik sehingga merupakan pembawa yang baik untuk perantara pada target terapeutik dan menurunkan toksisitas sistemik [10]. Niosom mempunyai struktur *bilayer* yang dapat menjebak senyawa hidrofilik, lipofilik, dan amfifilik (Carava et al, 2004). Struktur niosom cukup stabil, tidak memerlukan kondisi khusus seperti suhu rendah atau suasana inert untuk perlindungan atau penyimpanan, dan secara kimiawi stabil. Biaya bahan pembuatnya relatif rendah sehingga sesuai untuk pembuatan di industri (Biju et al, 2006).

Bentukan vesikel niosom merupakan struktur *bi-layer* baik *uni lamelar* maupun *multi lamelar* tersusun dari surfaktan non ionik yang stabil secara kimia misalnya sorbitan ester (span) dan kolesterol yang berfungsi sebagai bahan penstabil (Kapoor et al, 2011). Aplikasi sistem vesikular yang mengandung surfaktan non ionik dan lipid memiliki beberapa keuntungan pada aspek terapeutik. Surfaktan pada sistem vesikel dapat berperan sebagai *enhancer*, sehingga dapat meningkatkan penetrasi bahan aktif untuk tujuan transdermal. Pada penelitian ini dipilih surfaktan non ionik span 20 dan span 60 karena pada beberapa penelitian yang sudah dilakukan, diketahui memberikan hasil niosom dengan efisiensi penjiwaan yang cukup tinggi.

Pada penelitian ini, ingin diketahui pengaruh sistem niosom dengan komposisi molar natrium diklofenak-span 20-kolesterol dan natrium diklofenak-span 60-kolesterol

(1:6:6) terhadap profil dan laju pelepasan natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan: natrium diklofenak (Yung Zip Chemical Ind-Taiwan), hidrosipropil metilselulosa (HPMC) 4000 (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd) propilenglikol (BASF SE), aquades (PT. Jasarendra Jawisesa), NaCl, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dan KH_2PO_4 (E. Merck), niosom natrium diklofenak - span 20 – kolesterol (1:6:6) dengan efisiensi penjebakan 43,33 %, sistem niosom natrium diklofenak - span 60 – kolesterol (1:6:6) dengan efisiensi penjebakan 65,41%.

Alat yang digunakan dalam penelitian: *Double beam Spectrophotometer UV-Vis 1800 Shimadzu*, rangkaian alat uji disolusi *Disolution tester Erweka* Tipe DT 820 dengan pengaduk bentuk *paddle*), pH meter *Schott Glass Mainz* tipe CG 842, sel difusi dengan membran selofan, jangka sorong *ATS®*, dan alat-alat gelas. Membran filter *Whatman®* 0,45 μm no. katalog 7140104.

Metode Penelitian

Formula I dibuat dengan cara ditimbang natrium diklofenak sesuai yang diperlukan dan campur dengan propilen glikol hingga natrium diklofenak larut. Kemudian ditambahkan basis gel HPMC sampai berat yang diinginkan dan diaduk sampai homogen. Formula II dibuat dengan menambahkan propilen glikol kedalam sebagian basis gel HPMC 4000 dan diaduk sampai homogen. Ditambahkan natrium diklofenak dalam niosom yang telah ditimbang dan diaduk sampai homogen selanjutnya

ditambahkan basis gel HPMC 4000 sampai berat yang diinginkan dan diaduk sampai homogen.

Uji karakteristik sediaan meliputi pemeriksaan organoleptis, pengukuran pH sediaan, dan pengukuran diameter penyebaran pada beban nol. Pemeriksaan organoleptis sediaan gel natrium diklofenak dilakukan secara visual meliputi warna, bau, dan konsistensi. Pada pengukuran pH dan diameter penyebaran pada beban nol dilakukan replikasi sebanyak tiga kali untuk masing-masing formula.

Alat dan perlengkapan yang digunakan dalam uji pelepasan natrium diklofenak adalah rangkaian alat uji disolusi *Erweka* Tipe DT 820 yang dilengkapi dengan sel difusi serta pengaduk berbentuk *paddle*. Sel difusi yang telah berisi sediaan gel natrium diklofenak dan ditutup membran selofan dimasukkan dalam tabung uji disolusi yang berisi larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ sebanyak 500 ml. Suhu percobaan diatur pada $32^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$, *paddle* diputar dengan kecepatan 100 rpm. Pengambilan sampel/cuplikan sebanyak 5,0 ml dilakukan menggunakan spuit injeksi pada interval waktu 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, dan 360 menit. Setiap pengambilan cuplikan dilakukan penggantian dengan larutan dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$ dengan jumlah dan suhu yang sama. Cuplikan diamati serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis menggunakan metode tiga panjang gelombang. Kadar natrium diklofenak dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku natrium diklofenak dalam dapar fosfat pH $7,4 \pm 0,05$. Untuk memperhitungkan pengenceran 5,0 ml

media pelepasan, kadar terukur dikoreksi dengan persamaan Wurster.

$$C_n = C'_n + \frac{V_s}{V_m} \sum(C_s) \dots\dots (12)$$

Keterangan :

C_n : Kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)

C'_n : Kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada spektrofotometer dalam ppm)

C_s : Kadar terbaca dari sampel sebelumnya

V_s : Volume sampel

V_m : Volume media

Penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas dari basis per satuan luas membran tiap waktu ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ditambah faktor koreksi Wurster kemudian dikalikan dengan jumlah media (500 ml) dan selanjutnya dibagi luas permukaan membran. Dibuat kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang lepas per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari setiap formula atau sediaan uji.

Dari gambar profil pelepasan natrium diklofenak yang dihasilkan ditentukan keadaan *steady state* terlebih dahulu, selanjutnya dibuat persamaan regresi pada daerah *steady state* tersebut.

Berdasarkan hukum Difusi Higuchi, *slope* dari persamaan regresi tersebut merupakan laju pelepasan (fluks) natrium diklofenak dari basis. Kondisi *steady state* adalah kondisi dimana membran berada dalam keadaan jenuh atau proses difusi sudah berjalan konstan.

Harga laju pelepasan (fluks) natrium diklofenak dianalisis dengan statistik menggunakan *independent sample T-test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan bermakna antar sediaan uji. Jika harga t hitung $< t$ tabel berarti tidak ada perbedaan bermakna antar sediaan, sedangkan bila t hitung $> t$ tabel berarti ada perbedaan bermakna antar sediaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan organoleptis yang diamati secara visual dapat dilihat pada tabel 1. Diketahui bahwa formula I tidak berwarna, tidak berbau, dan agak kental, sedangkan pada formula II berwarna putih susu, tidak berbau, dan lebih kental. Perbedaan organoleptis tersebut dipengaruhi oleh adanya niosom yang ditambahkan dalam sediaan, dimana niosom berwarna putih susu dan sangat kental.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan gel natrium diklofenak niosom span 60

Formula	Pengamatan		
	Warna	Bau	Konsistensi
I	Tidak berwarna	Tidak berbau	Agak kental
II	Putih susu	Tidak berbau	Sangat kental

Pada pengukuran pH sediaan, diperoleh pH rata-rata formula I adalah $6,07 \pm 0,02$ dan rata-rata formula II sebesar pH $6,36 \pm 0,02$ (hasil dapat dilihat pada tabel 2),

Berdasarkan hasil uji statistika terhadap pH dapat disimpulkan bahwa adanya sistem niosom mengakibatkan pH sediaan gel menjadi lebih basa. Hal ini

dipengaruhi oleh komponen penyusun niosom yaitu Span 60 dan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ yang memiliki pH lebih basa dari komponen penyusun lainnya. Nilai pH dari kedua sediaan

masih berada dalam rentang pH kulit yaitu 4,5-6,5 (Martin *et al.*, 1993) sehingga kemungkinan dapat mengurangi risiko terjadinya iritasi saat diaplikasikan pada kulit.

Tabel 2. Hasil pengukuran pH sediaan gel natrium diklofenak niosom span 60

Formula	Replikasi	pH	Suhu (°C)	Rata-Rata $\pm$ SD
I	1	6,09	22,1	$6,07 \pm 0,02$
	2	6,08	21,2	
	3	6,05	21,6	
II	1	6,34	22,0	$6,36 \pm 0,02$
	2	6,37	21,6	
	3	6,36	21,5	

Tabel 3. Hasil pengukuran diameter penyebaran sediaan gel natrium diklofenak niosom span 60

Formula	Replikasi	Diameter Penyebaran (cm)	Rata-Rata $\pm$ SD (cm)
I	1	5,4	$5,3 \pm 0,1$
	2	5,2	
	3	5,3	
II	1	5,0	$5,0 \pm 0,1$
	2	5,1	
	3	4,9	

Pengukuran diameter penyebaran pada beban nol dilakukan dengan menggunakan lempeng kaca berskala dengan berat 294,5 g (dianggap beban nol). Dari hasil pengukuran, didapatkan harga rata-rata diameter penyebaran formula I sebesar $5,3 \pm 0,1$ cm, dan formula II sebesar $5,0 \pm 0,1$ cm (hasil dapat dilihat pada tabel 3). Dari hasil uji statistik terhadap diameter penyebaran pada beban nol, dapat disimpulkan bahwa formula II lebih viskus dibandingkan formula I. Hal ini disebabkan penambahan niosom pada

formula II, kemungkinan terjadi interaksi antara surfaktan penyusun niosom dengan polimer basis gel yang kemudian beragregasi sehingga meningkatkan viskositas sediaan [24].

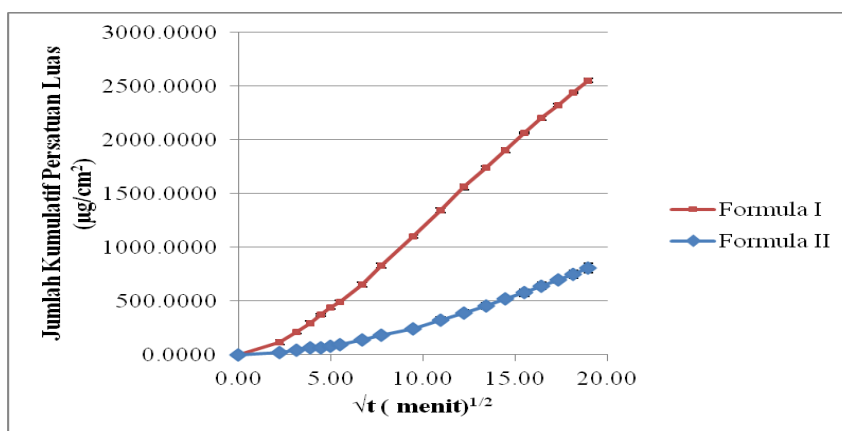
Pada uji pelepasan dan uji penetrasi diperoleh parameter pelepasan yaitu laju pelepasan (fluks pelepasan) dan laju penetrasi (fluks penetrasi). Fluks pelepasan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$) dan fluks penetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) merupakan nilai slope regresi linier hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas per satuan luas membran

($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus $\sqrt{t}$ ($\text{menit}^{1/2}$). Sedangkan untuk penetrasi merupakan hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas per satuan luas membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus t (menit). Regresi linier dibuat pada saat *steady state* yaitu kondisi dimana kecepatan obat dalam melewati membran sudah konstan. Berdasarkan hasil perhitungan, diperoleh rata-rata laju pelepasan natrium diklofenak pada formula I sebesar $153,4483 \pm 1,0400$

$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ dan pada formula II sebesar $53,2868 \pm 2,0440$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$ (data dapat dilihat pada tabel 4). Rata-rata laju penetrasi natrium diklofenak pada formula I sebesar $0,9505 \pm 0,0451$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) dan formula II sebesar $0,6357 \pm 0,0747$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) Hasil uji statistik menunjukkan bahwa laju pelepasan maupun laju penetrasi natrium diklofenak pada formula II lebih kecil dibandingkan dengan formula I.

Tabel 4. Harga fluks pelepasan natrium diklofenak sistem niosom span 60 dalam basis gel HPMC 4000. Data merupakan rata-rata dari tiga kali replikasi $\pm$ SD

Formula	Replikasi	Laju Pelepasan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)	Rata-Rata $\pm$ SD ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)
I	1	152,2518	$153,4483 \pm 1,0400$
	2	154,1351	
	3	153,9579	
II	1	55,2896	$53,2868 \pm 2,0440$
	2	51,2040	
	3	53,3667	



Gambar 1. Profil pelepasan natrium diklofenak sistem niosom span 60 dalam basis HPMC 4000. Data merupakan rata-rata dari tiga kali replikasi $\pm$ SD

Hal tersebut menunjukkan bahwa pada sediaan gel dengan sistem niosom, natrium diklofenak dilepaskan secara lebih perlahan dibandingkan dengan formula tanpa sistem niosom. Perbedaan laju pelepasan antara kedua formula disebabkan karena adanya perbedaan sistem. Salah satu faktor yang mempengaruhi pelepasan adalah kelarutan difusan. Harga fluks maksimal jika solut berada dalam keadaan terlarut pada fase donor (Carter, 1975). Pada formula II, jumlah natrium diklofenak yang terlarut lebih banyak berada di dalam sistem niosom.

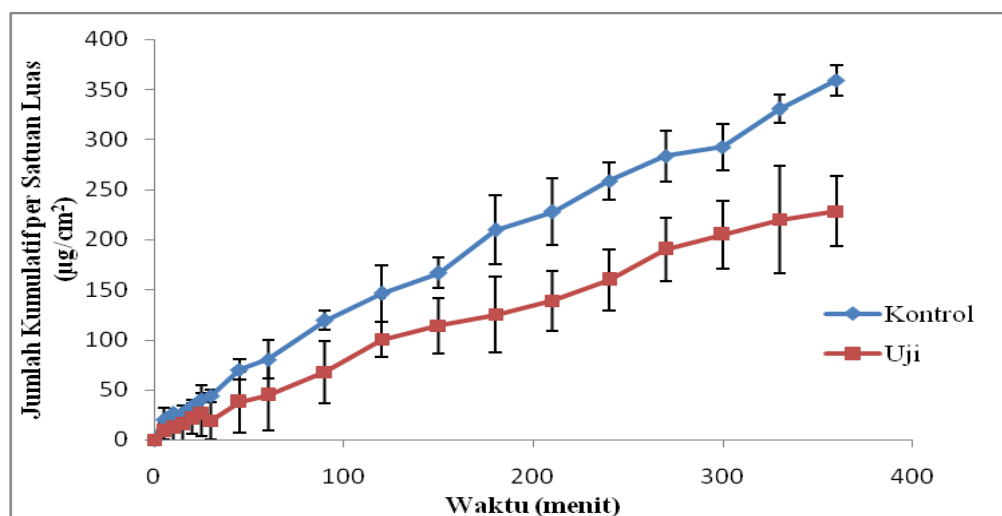
Hal ini ditunjukkan oleh nilai efisiensi penjerapan yang diperoleh pada uji karakteristik niosom relatif besar yaitu sebesar 65,41 %, sedangkan sisanya berada di luar sistem. Natrium diklofenak yang terlepas terlebih dahulu pada formula II adalah natrium diklofenak yang berada di luar sistem kemudian diikuti natrium diklofenak yang terjebak di dalam sistem. Untuk lepas dari sediaan, natrium diklofenak yang terjebak dalam sistem harus keluar terlebih dahulu dari sistem niosom kemudian berdifusi melewati gel.

Sedangkan pada formula I, jumlah natrium diklofenak yang terlarut terdistribusi seluruhnya pada basis dimana natrium diklofenak dilarutkan dalam propilen glikol yang bertindak sebagai kosolven sehingga natrium diklofenak langsung berdifusi melewati gel, kemudian lepas dari sediaan. Adanya perbedaan konsistensi sediaan juga dapat menyebabkan perbedaan laju pelepasan natrium diklofenak karena berkaitan dengan mobilitas bahan aktif dalam basis/sediaan. Dari hasil pengamatan organoleptis dan dimeter penyebaran, diketahui bahwa formula II lebih kental daripada formula I. Konsistensi formula

II yang lebih kental dapat menurunkan mobilitas molekul natrium diklofenak sehingga menyebabkan hambatan terhadap pelepasannya. pH merupakan faktor yang mempengaruhi kelarutan bahan aktif. Kelarutan natrium diklofenak dalam air tergantung pada pH, dimana pada pH rendah, natrium diklofenak memiliki kelarutan yang kecil dan saat pH dinaikkan melampaui harga pKa, terjadi peningkatan kelarutan yang signifikan (Lund, 1994). Secara teori, pH yang lebih tinggi dapat meningkatkan kelarutan natrium diklofenak sehingga laju pelepasan natrium diklofenak juga meningkat. Akan tetapi hasil penelitian menunjukkan bahwa pada formula II yang memiliki pH lebih tinggi memiliki laju pelepasan yang lebih kecil dibandingkan dengan formula I. Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh pH terhadap laju pelepasan natrium diklofenak tidak signifikan. Penetrasi natrium diklofenak yang rendah pada formula II (dalam sistem niosom) bila dibandingkan dengan tanpa sistem niosom juga tidak terlepas dari faktor pelepasannya yang juga rendah diakibatkan faktor-faktor tersebut diatas. Meskipun secara teori dalam bentuk niosom dimungkinkan ada peran dari surfaktan sebagai komponen pembentuk niosom yang dapat juga berperan sebagai enhancer yang bisa meningkatkan permeabilitas membran melalui interaksinya dengan *lipid bilayer* kulit. Dimungkinkan peran ini tidak terlalu signifikan dan lebih didominasi oleh faktor-faktor lain yang terkait dengan pelepasan.

Tabel 5. Harga fluks penetrasi natrium diklofenak sistem niosom span 60 dalam basis gel HPMC 4000. Data merupakan rata-rata dari tiga kali replikasi $\pm$ SD

Formula	Replikasi	Laju Penetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)	Rata-Rata $\pm$ SD ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)
I	1	0,8996	0,9505 $\pm$ 0,0451 Permeabilitas 9,3075. 10^{-5}
	2	0,9660	
	3	0,9857	
II	1	0,6214	0,6357 $\pm$ 0,0747 Permeabilitas 6,3158. 10^{-5}
	2	0,7166	
	3	0,5692	



Gambar 2 Profil penetrasi natrium diklofenak sistem niosom span 60. Data merupakan rata-rata dari tiga kali replikasi $\pm$ SD

Profil pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak pada formula I dan II yang dapat dilihat pada gambar 1 dan gambar 2, belum menunjukkan pelepasan ataupun penetrasi natrium diklofenak yang diperpanjang karena waktu pengujian belum memadai untuk melihat profil pelepasan secara keseluruhan. Karena itu, dibutuhkan waktu uji pelepasan dan penetrasi yang lebih lama (> 6 jam) untuk dapat melihat apakah sistem niosom dapat memberikan waktu

pelepasan/waktu penetrasi natrium diklofenak yang diperpanjang.

Karena pada formula II kemungkinan natrium diklofenak yang terlepas dan terpenetrasi terlebih dahulu adalah natrium diklofenak yang berada di luar sistem niosom, maka untuk mengetahui profil pelepasan/penetrasi dari sistem niosom itu sendiri disarankan dilakukan pemisahan untuk mendapatkan bentuk niosom saja.

KESIMPULAN

Laju pelepasan maupun laju penetrasi natrium diklofenak dalam sistem niosom natrium diklofenak-Span 60-kolesterol = 1:6:6 (efisiensi pengebakan 65,41%) dengan basis gel HPMC 4000 lebih kecil dibandingkan dengan natrium diklofenak tanpa sistem niosom. Dapat disimpulkan bahwa sistem niosom dapat memperlama pelepasan maupun penetrasi natrium diklofenak sehingga diharapkan dapat memperpanjang masa kerja obat.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan dana melalui *Project Grant*.

DAFTAR PUSTAKA

- Castillo, M.A., & Bruzzone, L., 2006. Indirect Fluorometric Determination of Diclofenac Sodium. *The Japan Society for Analytical Chemistry*, vol. 22, p. 431-433.
- Hinz, B., Chevts, J., Renner, B., Wuttke, H., Rau T., Schmidt, A., Szelenyi, I., Brune, K., & Werner, U. Bioavailability of Diclofenac Potassium at Low Doses. *In: Chuasuwan, B., Binjesoh, V., Polli, J.E., Zhang, H., Amidon, G.L., Unginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S., Dressman, J.B., & Barends, D.M.* 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 98, p. 1206-1219.
- Van Demarel C.D., Anderson B.J., Romsing, J., Jacoz-Aigrain, E., & Tibboel, D. Diclofenac and

Metabolite Pharmacokinetics in Children. *In: Chuasuwan, B., Binjesoh, V., Polli, J.E., Zhang, H., Amidon, G.L., Unginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S., Dressman, J.B., & Barends, D.M.* 2009. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 98, p. 1206-1219.

- Chandy, A., Jharia, M., & Manigauha, A. 2010. Fabrication and Evaluation of Osmotic Capsular Pump for Controlled Drug Delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 22, p. 99-103.
- Nokhodchi, A., Nazemiyeh, H., Ghafourian, T., Hassan-Zadeh, D., Valizadeh, H., & Bahary, L.A.S. The Effect of Glycyrrhizin on the Release Rate and Skin Penetration of Diclofenac Sodium from Topical Formulations. *In: Jain, H., Patel, A., Gediya, S., & Upadhyay, U.* 2011. In-vitro Release of Diclofenac Sodium from Different Topical Vehicles. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, vol. 2, p. 26-29.
- Riess, W., Stierlin, H., Degen, P., Faizle, J.W., Gerardin, A., Moppert, S.A., Schmid, K., Schweizer, A., Sule, M., Theobald, W., & Wagner, J. Pharmacokinetics and Metabolism of the Anti-Inflammatory Agent Voltaren. *In: Hasan, S.M.F, Ahmed, T., Talib N., & Hasan, F.* 2005. Pharmacokinetics of Diclofenac Sodium In Normal Man. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, p. 18-24.

- Chamouard, J.M., Barce, J., & Urien S. *et al.* Diclofenac Binding to Albumin and Lipoprotein in Human Serum. In: Hasan, S.M.F, Ahmed, T., Talib, N., & Hasan, F. 2005. Pharmacokinetics of Diclofenac Sodium in Normal Man. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, p. 18-24.
- Sweetman, Sean C., 2009. *Martindale The Complete Drug Reference*, 36th. Ed., London: Pharmaceutical Press (PhP), p. 44.
- Banning, M. 2008. Topical Diclofenac: Clinical Effectiveness and Current Uses in Osteoarthritis of Knee and Soft Tissue Injuries. *Expert. Opin. Pharmacother*, vol. 9, p. 2921-2929.
- Trotta, M., Peira, E., Debernardi, F., & Gallarate M. Elastic Liposomes for Skin Delivery of Dipotassium Glycyrrhizinate. In: Choi, M.J., & Maibach, H.I. 2005. Liposomes and Niosomes as Topical Drug Delivery Systems. *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 18. p. 209-219.
- Brunner, M., Dehghanyar, P., Seigfried, B., Martin, W., Menke, G., & Müller, M. 2005. Favourable Dermal Penetration of Diclofenac After Administration to the Skin Using a Novel Spray Gel Formulation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 60, p. 573-577.
- Panchagnula., R. Transdermal Delivery of Drugs. In: Gupta, P., & Garg, S. 2002. Recent Advances in Semisolid Dosage Forms for Dermatological Application. *Pharmaceutical Technology*, p.144-162.
- Chien, Y.W. *Novel Drug Delivery Systems*. In: Gupta, P., & Garg, S. 2002.. Recent Advances in Semisolid Dosage Forms for Dermatological Application. *Pharmaceutical Technology*, p.144-162.
- Lund, W., (Ed). 1994. *The Pharmaceutical Codex*, 12th edition, London : The Pharmaceutical Press, p. 134 -135; 835-837.
- Gupta, P., & Garg, S. 2002. Recent Advances in Semisolid Dosage Forms for Dermatological Application. *Pharmaceutical Technology*, p.144-162.
- Zatz, J.L. & Kushla, G.P., 1996. Gels. In: H.A. Lieberman. *Pharmaceutical Dossage Forms Disperse System*, vol. 2, New York: Marcel Dekker, Inc., p. 399 – 405.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Commarata, A., 1993. *Farmasi Fisik : Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik* (Terjemahan Yoshita), edisi ke-3, jilid ke-2, Jakarta : UI-Press, hal. 827-828; 853 – 857.
- Walters, K.A., & Brain, K.R., 2002. Dermatological Formulation and Transdermal Systems. In: Walters, K.A(Ed.). *Dermatological and Transdermal Formulation*. New York: Marcel Dekker, Inc, p. 335.
- Bhaskaran, S., & Lakshmi, P.K. 2009. Comparative Evaluation of Niosome Formulations Prepared by Different Techniques. *Acta Pharmaceutica Scientia*, vol. 51, p. 27-32.
- Carafa, M., Santucci, E., Alhaique, F., Coviello, T., Murtas, E., Riccieri, F.M., Lucania, G., & Torrisi, M.R. Preparation and Properties of New Unilamellar Non-ionic/Ionic Surfactant Vesicles. In: Anwar, E., Henry & Jufri, M. 2004. Studi

- Kemampuan Niosom yang Menggunakan Maltodekstrin Pati Garut (*Maranta Arundinaceae* Linn.) Sebagai Pembawa Klorfeniramin Maleat. *Makara, Sain*, vol. 8, p.59-64.
- Biju, S.S., Talegaonkar, S., Mishra P.R., & Khar R.K. 2006. Vesicular Systems: An Overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 68, p. 141-153.
- Kapoor, A., Gahoi, R., & Kumar, D. 2011. In-vitro Drug Release Profile of Acyclovir from Niosomes Formed with Different Sorbitan Esters. *Asian Journal of Pharmacy & Life Science*, vol. 1, p. 64-70.
- Abhinav, K., Lal, P.J., Amit, J., & Vishwabhan, S. 2011. Review on Niosomes as Novel Drug Delivery System. *International Research Journal of Pharmacy*, vol. 2, p. 61-65.
- Malmsten, M. 2002. *Surfactants and Polymers in Drug Delivery*. New York: Marcel Dekker, Inc. Page 237.
- Barry, B.W., 1983. Topical Preparation. In: Aulton, M.E., *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York: Churchill Livingstone, p. 381-411.
- Carter, S.J. 1975. *Dispensing for Pharmaceutical Students*, 12th edition. London: Pitman Medical Publishing Co. Ltd, p. 224-227.