

PENETRASI NATRIUM DIKLOFENAK SISTEM NIOSOM SPAN 20 – KOLESTEROL DALAM BASIS GEL HPMC 4000

Maulidina Hapsari¹, Tutiek Purwanti^{1*}, Noorma Rosita¹

¹Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
Jl. Dharmawangsa Dalam Selatan, Surabaya 60286

*Corresponding author: tutiek_purwanti@yahoo.com

ABSTRACT

The present study was designed to determine characteristic and penetration of diclofenac sodium in niosomal system which had been prepared in hidroxypropylmethyl cellulosa (HPMC) 4000 gel. The compositions of niosomal system was diclofenac sodium, Span 20, and cholesterol 1:6:6. There were two formulas: Formula I was diclofenac sodium in HPMC 4000 gel without niosomal system and formula II was diclofenac sodium in niosomal system that was prepared in HPMC 4000 gel. The result showed that niosomal system had effect on color and odor. Data analysis showed that pH of formula I was $6,30 \pm 0,04$ and formula II was $6,94 \pm 0,03$. Spread diameter of zero load for formula I was $6,17 \pm 0,06$ and formula II was $7,60 \pm 0,20$. The penetration rate of diclofenac sodium from formula I was $1,4036 \pm 0,0696 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ and formula II was $1,1180 \pm 0,1111 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$. Membrane permeability for formula I was $1,3387.10^{-4} \pm 0,0677.10^{-4} \text{ cm}/\text{min}$ and formula II was $1,0847.10^{-4} \pm 0,1069.10^{-4} \text{ cm}/\text{min}$. The results were analyzed statistically using independent sample t-test with degree of freedom 4 and degree of confident 95%. Research result revealed that the penetration rate and membrane permeability of diclofenac sodium in HPMC 4000 gel with niosomal system were slower than diclofenac sodium without niosomal system.

Keywords: niosome, diclofenac sodium, Span 20, cholesterol, penetration

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan karakteristik dan penetrasi sediaan natrium diklofenak dalam sistem niosom Span 20 dan kolesterol dengan perbandingan molar 1:6:6 dengan basis gel hidroksipropilmetil selulosa (HPMC) 4000. Untuk itu dibuat dua formula, yaitu formula sediaan natrium diklofenak dalam gel seperti halnya sediaan yang ada di pasaran (formula I) dan formula sediaan natrium diklofenak dengan sistem niosom dalam basis gel (formula II). Hasil penelitian menunjukkan bahwa sistem niosom memberikan pengaruh terhadap bau dan warna sediaan. Dari hasil penelitian diperoleh harga pH formula I $6,30 \pm 0,04$ dan formula II $6,94 \pm 0,03$ serta harga diameter penyebaran untuk formula I adalah $6,17 \pm 0,06 \text{ cm}$ dan formula II adalah $7,60 \pm 0,20 \text{ cm}$. Laju penetrasi natrium diklofenak pada formula I adalah $1,4036 \pm 0,0696 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$ dan formula II adalah $1,1180 \pm 0,1111 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$. Permeabilitas membran dari formula I adalah $1,3387.10^{-4} \pm 0,0677.10^{-4} \text{ cm}/\text{min}$ dan formula II adalah $1,0847.10^{-4} \pm 0,1069.10^{-4} \text{ cm}/\text{min}$. Hasil penelitian diuji statistik menggunakan *independent sample t-test* dengan derajat bebas 4 dan derajat kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa laju penetrasi dan permeabilitas membran dari sediaan natrium diklofenak dalam basis gel HPMC 4000 dengan sistem niosom lebih rendah dibanding sediaan gel natrium diklofenak tanpa sistem niosom.

PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan obat golongan nonsteroidal *anti-inflammatory drugs (NSAIDs)* yang banyak digunakan dalam masyarakat sebagai salah satu terapi *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, ankilosa spondilitis, dan pirai (Sweetman, 2009). Pada penggunaan peroral, natrium diklofenak menyebabkan efek samping antara lain nyeri gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal, dan ulserai gastrik. Selain itu, pada penggunaan peroral, natrium diklofenak mengalami *first-pass metabolism*, sehingga hanya 50% dari obat yang mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk *unchanged* (Brunton, 2008). Bentuk sediaan topikal dipilih untuk menghindari hal tersebut. Beberapa macam basis sediaan topikal yang ada antara lain salep, krim, gel, dan pasta. Dibuat sediaan gel karena aseptabilitas yang baik, yaitu mudah dioleskan, tidak lengket, mudah dibersihkan, dan memberikan sensasi dingin (Allen, 1997). Dalam pembuatan gel diperlukan basis gel yang bersifat inert aman, dan tidak berinteraksi dengan komponen lain dalam formula (Zatz & Kushla, 1996). Pada penelitian ini dipilih basis gel HPMC. Natrium diklofenak merupakan obat lipofil dengan koefisien partisi 13,4 (O'neil *et al.*, 2001) dan memiliki kelarutan dalam air yang terbatas. Lapisan terluar kulit (*stratum corneum*) memiliki kandungan lipid yang tinggi, sehingga natrium diklofenak yang bersifat lipofil sulit berpenetrasi. Selain itu gel bersifat hidrofil sehingga natrium diklofenak tidak terdistribusi secara merata dalam basis.

Untuk mengatasi hal tersebut, natrium diklofenak dibuat dalam sistem vesikel niosom dengan perbandingan natrium diklofenak, span 20, dan kolesterol 1:6:6. Dengan dibuat sistem niosom maka bahan obat akan diselimuti

surfaktan non-ionik sehingga lebih mudah menembus *membrane lipid bilayer*, ukuran partikel kecil sehingga jumlah bahan aktif yang kontak dengan *stratum corneum* besar, dan adanya efek depo karena bahan obat terjebak dalam sistem niosom. Dengan memformulasi natrium diklofenak dalam sediaan gel dengan sistem niosom ini diharapkan akan diperoleh sediaan topikal natrium diklofenak yang lebih efektif, yaitu memiliki mula kerja yang cepat dan masa kerja panjang.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan-bahan yang digunakan adalah natrium diklofenak (Yung Zip Chemical Ind-Taiwan), hidroksipropilmetil selulosa (HPMC) 4000 (PT Shin-Etsu Chemical), propilenglikol (BASF SE), dan aquadest dari PT Jasarendra Jawisesa. Niosom yang digunakan tersusun dari natrium diklofenak, Span 20, dan kolesterol dengan perbandingan molar 1:6:6 yang berbentuk sferis, memiliki ukuran 116,6nm – 3,754µm dan efisiensi penjebakan sebesar (43,33 ± 1,21)%. Untuk pembuatan media disolusi digunakan NaCl (E.Merck), Na₂HPO₄·2H₂O (E.Merck), KH₂PO₄ (E.Merck) dengan derajat kemurnian pro analisis. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini bila tidak disebutkan lain mempunyai derajat kemurnian *Pharmaceutical Grade*.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : neraca analitik CHYO JP-160, alat uji disolusi *Erweka Dissolution Tester Type DT-820* dengan pengaduk bentuk *Paddle*, *Double Beam Spectrophotometer* UV1800 Shimadzu, pH meter *Schott Glass Mainz* tipe CG 842, membrane filter *Whatman*® 0,4µm no. katalog 7140104, lempeng kaca berskala, alat-alat gelas, jangka sorong *ATS*®, sel

difusi, dan membran kulit tikus *wistar* jantan bagian abdomen.

Pembuatan Sediaan

Dibuat dua formula sediaan. Komposisi dari formula I dapat dan formula II pada tabel 1. Metode pembuatan sediaan sebagai berikut:

(1) Formula I

Natrium diklofenak yang telah ditimbang ditambah propilenglikol dan diaduk hingga larut. Ditambahkan sebagian basis gel dan diaduk sampai homogen. Kemudian ditambahkan basis gel sampai 20 gram dan diaduk sampai homogen

(2) Formula II

Sebagian basis gel ditambah propilenglikol dan diaduk sampai homogen. Kemudian ditambahkan natrium diklofenak dalam niosom yang telah ditimbang sedikit demi sedikit dan diaduk sampai homogen. Ditambahkan basis gel sampai 20 gram dan diaduk sampai homogen.

Tabel 1. Formula sediaan gel natrium diklofenak

Bahan	Fungsi	Jumlah bahan dalam formula (g)	
		Formula I	Formula II
Na Diklofenak	Bahan aktif	0,2	-
Na Diklofenak dalam niosom	Bahan aktif	-	16,9576*
Propilenglikol	Humektan	1	1
Basis gel HPMC 4000 (3%)	Basis	ad 20	ad 20

Keterangan:

Formula I : gel natrium diklofenak 1% tanpa sistem Niosom

Formula II : gel natrium diklofenak 1% dengan sistem Niosom

*jumlah niosom yang mengandung natrium diklofenak setara dengan 0,2 g natrium diklofenak.

Karakterisasi Sediaan

Karakterisasi sediaan yang dilakukan yaitu pemeriksaan organoleptis, pengukuran pH dan pengukuran diameter penyebaran pada beban nol. Pemeriksaan organoleptis sediaan gel natrium diklofenak dilakukan secara visual meliputi warna, bau, dan bentuk. Pengukuran pH masing-masing sediaan dilakukan dengan menggunakan pH meter. Dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Diameter penyebaran pada beban nol dilakukan dengan cara ditimbang 1 gram sediaan, diletakkan pada kaca berskala tepat pada bagian tengah kaca kemudian tutup dengan kaca lain (tanpa skala), diameter penyebaran dan waktu penyebaran dicatat.

Uji Penetrasi *in Vitro*

Media difusi yang digunakan adalah dapar fosfat salin pH 7,4 $\pm$ 0,05 sebanyak 500 ml. Membran difusi yang digunakan dalam pengujian laju penetrasi natrium diklofenak dalam sediaan gel ini adalah membran kulit bagian abdomen dari tikus *Wistar* jantan yang berumur 8-9 minggu dengan berat 80-97 gram. Alat yang digunakan untuk uji penetrasi pada penelitian ini adalah alat uji disolusi *ERWEKA DT-820* dengan sel difusi. Sel difusi memiliki tempat penampung gel mempunyai garis tengah $\pm$ 3 cm dengan ketebalan $\pm$ 0,4 cm. Suhu percobaan diatur pada 37 $\pm$ 0,5 °C dengan kecepatan *Paddle* 100 rpm. Jumlah sediaan dalam sel difusi $\pm$ 3 gram.

Pada menit ke 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, dan 360 diambil cuplikan sebanyak 5 ml. Kemudian setiap cuplikan diganti larutan dapar fosfat salin dengan pH 7,4 $\pm$ 0,05 dengan jumlah dan suhu yang sama. Cuplikan tersebut kemudian diamati absorbannya dengan *Spektrofotometer UV-Vis* pada

tiga panjang gelombang analitik natrium diklofenak. Konsentrasi natrium diklofenak dalam cuplikan dihitung dengan menggunakan persamaan regresi kurva baku natrium diklofenak dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$. Kemudian ditentukan parameter penetrasi yang meliputi profil penetrasi, laju penetrasi, dan penentuan permeabilitas membran.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sediaan yang dihasilkan homogen dengan %KV kurang dari 6% dan %recovery (102,35-117,62)% untuk formula I dan (97,76-112,76)% untuk formula II. Hasil organoleptis untuk formula I berupa sediaan semisolid kental, jernih dan berbau gel, sedangkan formula II berupa sediaan semisolid agak encer berwarna putih tulang dengan bau khas Span 20. Warna putih tulang pada formula II berasal dari komponen pembentuk suspensi niosom. Dilakukan pengukuran pH untuk mengetahui berapa pH sediaan karena pH dapat mempengaruhi ketersediaan obat dalam bentuk molekuler. Obat dalam bentuk molekuler dapat berpenetrasi dengan mudah. Selain itu diharapkan pH sediaan tidak terlalu jauh dari pH kulit pH 4,0 – 6,8 (Barry, 2002), agar tidak mengiritasi kulit. Pada pengukuran pH (tabel 2) secara statistik menggunakan *independent sample T-test* dengan derajat bebas 4 dan derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa pH antar sediaan berbeda bermakna. Diperoleh hasil rata-rata pH sediaan formula II ($6,94 \pm 0,03$) lebih basa dibandingkan dengan formula I ($6,30 \pm 0,04$). Hal ini dimungkinkan karena pada formula II mengandung larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,05$ cukup besar sebagai salah satu bahan pada pembuatan niosom. Akan tetapi pH sediaan formula II relatif masih aman untuk kulit.

Tabel 2. Hasil pengukuran pH sediaan gel natrium diklofenak formula I dan formula II

Sediaan	pH	Suhu	Rata-Rata $\pm$ SD
Formula I	6,33	23,5	$6,30 \pm 0,04$
	6,26	24,0	
	6,31	23,8	
Formula II	6,91	24,1	$6,94 \pm 0,03$
	6,96	23,7	
	6,96	24,3	

Pengukuran diameter penyebaran pada beban nol yang bertujuan untuk melihat perbedaan konsistensi antara formula I dan formula II. Hasil pengukuran diameter penyebaran pada beban nol (tabel 3) secara statistik menggunakan *independent sample T-test* dengan derajat bebas 4 dan derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa diameter penyebaran pada beban nol antar sediaan berbeda bermakna, di mana diameter penyebaran pada beban nol formula II ($7,60 \pm 0,20$) cm lebih besar dibandingkan dengan formula I ($6,17 \pm 0,06$) cm. Hasil tersebut sesuai dengan hasil organoleptis, di mana konsistensi formula II lebih encer dibanding formula I. Hal ini dimungkinkan karena pada formula II terdapat niosom yang memiliki konsistensi yang agak cair dalam jumlah yang jauh lebih banyak dari jumlah basis gelnya.

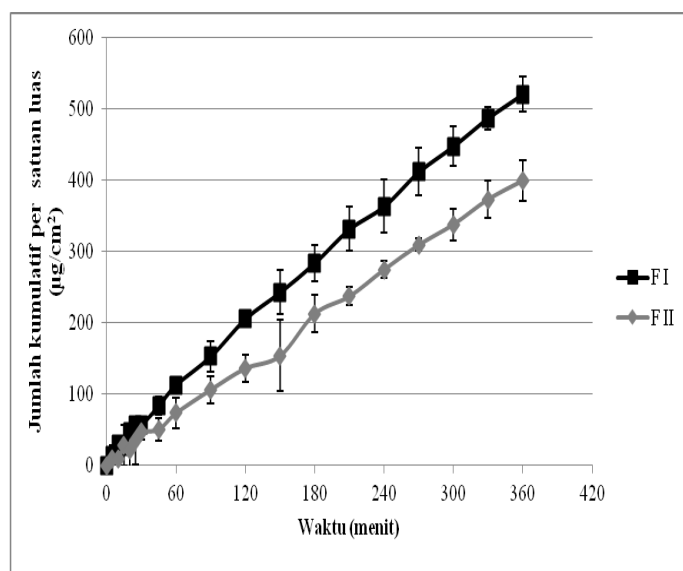
Tahapan akhir yang dilakukan pada penelitian ini adalah uji penetrasi natrium diklofenak yang bertujuan untuk mengetahui jumlah natrium diklofenak yang dapat berpenetrasi menembus lapisan kulit. Hasil penentuan profil penetrasi dan fluks penetrasi dapat dilihat pada gambar 1, tabel 5. Secara statistik menggunakan *independent sample T-test* fluks penetrasi kedua formula berbeda bermakna. Rata-rata fluks penetrasi formula II yaitu $1,1180 \pm 0,1111$

($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) dengan %KV 9,94 lebih kecil dari pada rata-rata fluks penetrasi formula I yaitu $1,3873 \pm 0,0705$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) dengan %KV 5,08.

Tabel 3. Hasil pengukuran diameter penyebaran pada beban nol sediaan gel natrium diklofenak formula I dan formula II

Formula	Replikasi	Penyebaran Beban Nol (cm)	Rata-rata $\pm$ SD	% KV
I	1	6,10	6,17	0,94
	2	6,20	$\pm$	
	3	6,20	0,06	
II	1	7,60	7,60	2,63
	2	7,40	$\pm$	
	3	7,80	0,20	

Beberapa faktor yang mempengaruhi penetrasi adalah sifat fisika kimia obat, sifat pembawa obat, dan fisiologis kulit (Banker & Chalmers, 1982; Ansel, 1985). Faktor fisika kimia obat antara lain konsentrasi bahan obat dan ukuran partikel.



Gambar 1. Kurva hubungan antara rata-rata jumlah kumulatif natrium diklofenak yang berpenetrasi $\pm$ SD ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) vs waktu (menit).

Semakin besar konsentrasi bahan aktif dalam pembawa, semakin cepat penetrasinya karena semakin besar gradien konsentrasi yang mendorong terjadinya proses difusi pasif dalam penetrasi (Banker & Chalmers, 1982). Pada formula II, natrium diklofenak terjebak dalam sistem niosom, sehingga jumlah natrium diklofenak yang bebas berada dalam pembawa lebih sedikit dibandingkan pada formula I. Dalam penelitian ini profil penetrasi niosom belum terlihat. Kemungkinan dalam rentang waktu 6 jam uji penetrasi, masih natrium diklofenak yang di luar sistem niosom yang berpenetrasi dan sistem niosom pada formula II yang diharapkan memberikan waktu penetrasi natrium diklofenak yang diperpanjang karena pelepasan perlahan belum nampak. Oleh sebab itu, dibutuhkan waktu uji penetrasi yang lebih panjang.

Secara teori, niosom dapat meningkatkan penetrasi obat melalui kulit (Madhav *et al.*, 2011). Ukuran partikel niosom yang kecil, menyebabkan kontak antara bahan obat dan membran lebih besar sehingga penetrasi lebih cepat dan surfaktan non-ionik dapat meningkatkan permeabilitas membran terhadap obat. Sementara itu adanya sistem niosom sebagai depo juga dapat mempengaruhi penetrasi obat.

Sehingga dalam penelitian ini, hal tersebut tidak berdampak signifikan pada penetrasi karena pengaruh pengebakan natrium diklofenak dalam niosom lebih besar. Jebakan obat dalam sistem niosom dapat berfungsi sebagai depo obat yang melepaskan obat perlahan-lahan (Madhav *et al.*, 2011). Terjebaknya natrium diklofenak dalam niosom menyebabkan natrium diklofenak tidak hanya berdifusi ke membran, namun juga berdifusi keluar dari sistem niosom sendiri. Selain itu,

adanya surfaktan dan polimer pada formula II memungkinkan terjadinya interaksi sehingga terbentuk agregat yang dapat memperlambat pelepasan obat. Oleh karena itu, laju penetrasi formula II yang menggunakan sistem niosom lebih lambat dibandingkan laju penetrasi formula I.

Tabel 5. Persamaan Regresi dan Harga Fluks Penetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) Natrium Diklofenak dari Sediaan Formula I dan II

Formula	Replikasi	Persamaan Regresi dari Kurva Penetrasi Na-diklofenak	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)
I	1	$y = 1,4544x + 23,8824; r = 0,9986$	1,4544
	2	$y = 1,3139x + 22,2950; r = 0,9979$	1,3139
	3	$y = 1,3936x + 48,4316; r = 0,9949$	1,3936
Rata-rata $\pm$ SD %KV			1,3873 $\pm$ 0,0705 5,08
II	1	$y = 1,1091x - 15,4727; r = 0,9869$	1,1091
	2	$y = 1,0116x + 33,3067; r = 0,9980$	1,0116
	3	$y = 1,2333x - 9,5541; r = 0,9989$	1,2333
Rata-rata $\pm$ SD %KV			1,1180 $\pm$ 0,1111 9,94

Faktor lain yang dapat mempengaruhi penetrasi adalah konsistensi sediaan yang terlihat dari pengukuran diameter penyebaran pada beban nol dan pH sediaan. Konsistensi sediaan yang kental dapat menurunkan pelepasan bahan aktif karena pengaruhnya terhadap difusi bahan aktif di dalam sediaan. pH sediaan dapat mempengaruhi kelarutan obat dalam sediaan, di mana peningkatan pH dapat meningkatkan kelarutan natrium diklofenak sehingga jumlah natrium diklofenak yang siap lepas meningkat (Lund, 1994).

Tabel 6. Harga permeabilitas membran (cm/menit) formula I dan formula II

Formula	Replikasi	Permeabilitas Membran (cm/menit)
I	1	$1,3892 \cdot 10^{-4}$
	2	$1,2522 \cdot 10^{-4}$
	3	$1,3281 \cdot 10^{-4}$
Rata-rata		$1,3232 \cdot 10^{-4}$
SD		$0,0686 \cdot 10^{-4}$
%KV		5,19
II	1	$1,0763 \cdot 10^{-4}$
	2	$0,9821 \cdot 10^{-4}$
	3	$1,1955 \cdot 10^{-4}$
Rata-rata		$1,0847 \cdot 10^{-4}$
SD		$0,1069 \cdot 10^{-4}$
%KV		9,86

Formula II memiliki viskositas yang lebih encer dan pH yang lebih basa dibanding formula I, sehingga pelepasan formula II seharusnya lebih cepat dibanding formula I, begitu pula dengan penetrasinya. Namun dalam penelitian ini pengaruh konsistensi dan pH sediaan kurang signifikan. Laju penetrasi formula II lebih rendah dibandingkan formula I dapat disebabkan karena pH sediaan formula II lebih besar dari pada pKa natrium diklofenak ($\text{pKa}=4$), sehingga dengan pH sediaan tersebut dimungkinkan natrium diklofenak yang terlarut dalam bentuk terion.

Selain dapat disebabkan karena adanya penjejakan natrium diklofenak dalam sistem niosom, lebih rendahnya laju penetrasi formula II dibanding formula I juga dapat disebabkan karena adanya kristal-kristal pada sediaan yang diduga adalah natrium diklofenak. Kristal-kristal tersebut juga terlihat pada pemeriksaan morfologi niosom. Karena efisiensi penjejakan niosom yang kecil, masih banyak natrium diklofenak yang berada di luar sistem. Jumlah media yang ada dalam sediaan formula II tidak mencukupi untuk melarutkan natrium

diklofenak tersebut, sehingga pada proses rotavapor natrium diklofenak yang tidak terjebak sistem niosom mengalami rekristalisasi. Terbentuknya kristal menyebabkan jumlah natrium diklofenak yang terlarut dan siap berpenetrasi sangat sedikit, hal ini menjadi salah satu penyebab laju penetrasi dari formula II lebih lambat dibandingkan dengan laju penetrasi formula I. Oleh karena itu, perlu dipisahkan antara natrium diklofenak yang terjebak dalam sistem niosom dengan yang tidak terjebak untuk melihat profil penetrasi dari sistem niosom itu sendiri.

Fisiologis kulit yang mempengaruhi penetrasi pada kulit yaitu umur tikus, berat tikus, dan kondisi kesehatan kulit. Dalam penelitian ini faktor-faktor tersebut sebisa mungkin terkontrol dengan pemeliharaan tikus selama 2 minggu sebelum uji penetrasi, namun variasi berat dan usia tidak bisa dihindari. Berat dan usia tikus mempengaruhi ketebalan kulit, permeabilitas kulit, besarnya pori-pori, dan jumlah folikel rambut pada kulit tikus. Variasi tersebut menyebabkan variasi yang besar pada harga fluks penetrasi, sehingga harga %KV yang diperoleh untuk formula II cukup besar (9,94%). Oleh karena itu untuk mengurangi besarnya variasi fluks penetrasi dibutuhkan kontrol variasi yang lebih ketat.

Dari data fluks yang telah diperoleh, dilakukan perhitungan permeabilitas membran. Permeabilitas membran menunjukkan kemudahan kulit untuk ditembus oleh bahan tertentu. Secara statistik menggunakan *independent sample T-test* permeabilitas membran kedua formula berbeda bermakna. Hasil perhitungan permeabilitas (tabel 6) pada formula II ($1,0847 \cdot 10^{-4} \pm 0,1069 \cdot 10^{-4}$ cm/menit) lebih kecil daripada formula I ($1,3387 \cdot 10^{-4} \pm 0,0677 \cdot 10^{-4}$ cm/menit). Hal

tersebut dapat disebabkan karena pada formula II natrium diklofenak berada di dalam sistem niosom dan tidak kontak langsung dengan propilenglikol, sedangkan pada formula I natrium diklofenak dilarutkan langsung dengan propilenglikol yang bertindak sebagai kosolven dan memiliki efek sebagai *enhancer* pada kulit.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa sediaan gel natrium diklofenak dengan sistem niosom komposisi molar natrium diklofenak, Span 20 dan kolesterol 1:6:6 (EP 43,33%) dalam basis HPMC 4000 memiliki warna putih tulang, bau khas, konsistensi lebih encer dan pH yang lebih basa dibandingkan dengan sediaan gel natrium diklofenak tanpa sistem niosom, seta memiliki laju penetrasi dan permeabilitas membran ($1,1180 \pm 0,1111 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ dan $1,0847 \cdot 10^{-4} \pm 0,1069 \cdot 10^{-4}$ cm/menit) lebih rendah dibandingkan dengan laju penetrasi dan permeabilitas membran sediaan gel natrium diklofenak tanpa sistem niosom ($1,3873 \pm 0,0705 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$ dan $1,3387 \cdot 10^{-4} \pm 0,0677 \cdot 10^{-4}$ cm/menit).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan bantuan dana melalui *Project Grant* dan segala fasilitas terkait penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.V., (1997) *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*, Washington DC : American Pharmaceutical Association, pp. 201 – 210.
- Ansel. H.C., (1989) *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th edition, Philadelphia: Lea and Febiger, pp. 187 – 189.

- Banker, G.S. & Chalmers, R.K., (1982) *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, pp. 283-292.
- Barry, B.W., (2002) Topical Preparation. In : Aulton, M.E., *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York: Churchill Livingstone, pp. 499-528.
- Biju, S.S., Talegaonkar, S., Mishra, P.R., Khar, R.K., (2006) Vesicular System: An Overview. *India Journal Pharmaceutical Science*, vol.68, issue: 2, pp. 141-153.
- Bronaugh, R.L., & Maibach, H.I., (2005) *Percutaneous Absorption: Drugs – Cosmetic – Mechanism – Metodology*. Boca Raton: Taylor and Francis Group.
- Brunton, L.L., Chabner, B.A., & Knollmann, B.C., (2008) *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Ed., United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1995) *Farmakope Indonesia*, edisi IV, Jakarta, hal.48, 463, 683.
- Idson, B. & Lazarus, J., (1994). Semipadat. In : L. Lachman, H.A. Lieberman, & J.L. Kanig (Eds). *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi ke-3, Jakarta: UI-Press, pp. 1091 – 1105.
- Lund, W., (Ed). (1994) *The Pharmaceutical Codex*, 12th edition, London : The Pharmaceutical Press, pp. 134 - 135.
- 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. 845 – 847.
- Madhav, NVS, & Saini, A., (2011) Niosomes: A Novel Drug Delivery System, *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, pp. 498-511.
- O'neil, M.J., Smith, A., Heckelmen, P.E., & Budavari, S., (2001) *The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Dru, and Biological*, 13th edition, Merck & Co., p.3106.
- Patel, R., Patel K.P., (2010) Advances in Novel Parenteral Drug Delivery System. *Asian Journal Pharmaceutics*, vol.4, pp.193-199.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Weller, P.J., (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition. Washington : American Pharmaceutical Association.
- Shahiwala, A., Misra, A., (2002) Studies in Topical Application of Niosomally Entrapped Nimesulide, *Journal of Pharmaceutical Science*, vol. 5, No. 3, pp. 220-225.
- Sweetman, S.C., (2009) *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th ed., London: The Pharmaceutical Press.
- The Department of Health, (2002) *British Pharmacopoeia*, Vol.2, London : The Stationery Office.
- Zatz, J.L. & Kushla, G.P., (1996) Gels. In : H.A. Lieberman. *Pharmaceutical Dossage Forms Disperse System*, Vol. 2, New York : Marcel Dekker, Inc., pp. 400 – 415.