

KESEHATAN

LAPORAN HASIL PENELITIAN
HIBAH PENELITIAN TIM PASCASARJANA-HPTP
(HIBAH PASCA)



Optimasi Efektivitas
Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak

Oleh:

Dra. Esti Hendradi, Apt., MSi., Ph.D.
Dr. Isnaeni, MS., Apt.
Efrin Pujiarti, S.Farm., Apt.
Aditya Fridayanti, S.Farm., Apt

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2010, sesuai dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga Tentang Kegiatan Penelitian Strategis Nasional
Nomor: 553/H3/KR/2010, Tanggal 11 Maret 2010

Universitas Airlangga
Surabaya
2010

KESEHATAN

LAPORAN HASIL PENELITIAN
HIBAH PENELITIAN TIM PASCASARJANA-HPTP
(HIBAH PASCA)

FF-2
1CR13
LP-85/11
OPE



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

Optimasi Efektivitas
Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak

Oleh:

Dra. Esti Hendradi, Apt., MSi., Ph.D.
Dr. Isnaeni, MS., Apt.
Efrin Pujiyanti, S.Farm., Apt.
Aditya Fridayanti, S.Farm., Apt

Dibiayai oleh DIPA Universitas Airlangga Tahun Anggaran 2010, sesuai dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga Tentang Kegiatan Penelitian Strategis Nasional
Nomor: 553/H3/KR/2010, Tanggal 11 Maret 2010

Universitas Airlangga
Surabaya
2010

HALAMAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR

1. Judul Penelitian : Optimasi efektivitas sediaan transdermal patch Natrium diklofenak
2. Peneliti Utama
 a. Nama Lengkap : Dra. Esti Hendradi, Apt., MSi., Ph.D.
 b. Jenis Kelamin : L/P
 c. NIP : 19571114198703 2 001
 d. Jabatan Fungsional : Lektor kepala
 e. Jabatan Struktural : Ketua Departemen Farmasetika
 Ketua Minat Studi Drug Delivery System Prodi S2
 f. Bidang Keahlian : Sistem Hantaran Obat (Transdermal)
 g. Program Studi/Jurusan : Farmasetika

3. Daftar Anggota Peneliti dan Mahasiswa

No	Nama	Bidang keahlian	Fakultas/ Jurusan	Perguruan Tinggi
1	Dr. Isnaeni MS., Apt	Kimia Farmasi	Farmasi	Univ. Airlangga
2	Efrin Pujianti, S.Farm., Apt.	-	Farmasi	Univ. Airlangga
3	Aditya Fridayanti, S.Farm., Apt	-	Farmasi	Univ. Airlangga

4. Pendanaan dan jangka waktu penelitian
- a. Jangka waktu penelitian yang diusulkan : 1 tahun
- b. Jangka waktu penelitian yang sudah dijalani : 7 bulan
- c. Biaya total yang diusulkan : Rp 90.000.000,00
- d. Biaya yang disetujui tahun 2010 : Rp 45.000.000,00

Surabaya, 5 Nopember 2010

Mengetahui,

Dekan Fakultas Farmasi,

Dr. Umi Athijah, Apt., M.S.
NIP.19560407 198103 2 001

Peneliti Utama,



Dra. Esti Hendradi, Apt., MSi., Ph.D.
NIP. 19571114 198703 2 001



Menyetujui,
Ketua Lembaga Penelitian

Dr. Djoko Agus Purwanto, Apt., MSi
NIP. 19590805 198701 1 001

RINGKASAN DAN SUMMARY

RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian berjudul "Optimasi efektivitas sediaan transdermal patch natrium diklofenak". Penelitian ini merupakan kelanjutan serangkaian penelitian yang mengkaji tentang sistem penghantaran transdermal. Keuntungan sediaan adalah menghindari terjadinya *first-pass metabolisme*, tingkat puncak plasma obat dapat diturunkan sehingga efek samping berkurang, terjadinya fluktuasi dapat diminimalkan, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi pendek, mudah dihentikan apabila terjadi keracunan, mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien. Dibandingkan bentuk sediaan per-oral, maka transdermal tidak hanya meningkatkan kepatuhan pasien, tetapi juga keseragaman konsentrasi obat dalam plasma selama pemakaian. Dibandingkan pemberian secara intravena, sediaan transdermal tidak menimbulkan rasa sakit, kerusakan jaringan dan menghilangkan rasa takut pasien.

Pada penelitian sebelumnya, pemberian obat secara transdermal dengan bentuk sediaan semisolid yaitu basis gel atau krim menimbulkan problem terkait dosis yang digunakan untuk tiap kali pemakaian (Hendradi, 2003). Dengan dibuat sediaan patch, maka dosis yang diberikan dapat terukur. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan patch yang dibuat adalah tipe matriks saja, sehingga perlu dilakukan optimasi untuk sediaan patch untuk tipe matriks dan tipe membran.

Ada 2 tipe sistem transdermal *patch* yaitu tipe matriks atau monolitik dan tipe membran atau reservoir. Pada sistem matriks, material polimer yang inert akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan dari sediaan, sedangkan pada tipe membran, yang mengontrol laju pelepasan terdapat di antara matriks obat dan lapisan adesif yang merupakan barrier; yang menghambat laju pelepasan obat dari sediaan. Sistem membran akan memberikan laju pelepasan obat yang mengikuti orde nol (konstan). *Patch* dengan tipe matriks pembuatannya lebih mudah dan sederhana jika dibandingkan dengan tipe membran.

Pada penelitian kali ini telah diformulasi sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan bahan aktif natrium diklofenak 2 mg/ cm² dan mentol 1 % sebagai *enhancer* serta dilakukan pula optimasi kombinasi etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 untuk pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak dari sediaan transdermal *patch* tipe matriks.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi antara 2% HPMC 4000 sebagai *rate controlling membran* dan 3% sodium alginat sebagai *drug reservoir* obat pada sediaan *patch* tipe membran dengan bahan aktif natrium ampisilin, menghasilkan profil uji penetrasi

yang paling baik dibandingkan kombinasi polimer lainnya (Bagyalakshmi *et al.*, 2007). Berdasarkan penjelasan di atas, maka perlu diteliti fluks pelepasan dan penetrasi *in vitro* natrium diklofenak dalam sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC E15 sebagai *rate controlling membrane* dan natrium alginat sebagai *drug reservoir* obat serta mentol sebagai *enhancer*.

Pada sediaan *patch* dengan tipe matriks polimer yang digunakan sebagai pembawa ada dua jenis; yaitu polimer hidrofilik serta polimer hidrofobik. Penggunaan polimer hidrofobik seperti etil selulosa dapat memperlambat laju pelepasan obat. Semakin tinggi konsentrasi etil selulosa yang digunakan, maka laju pelepasan obat semakin lama. Agar pelepasan lebih efektif, perlu dilakukan modifikasi sifat polimer dengan menggunakan campuran polimer, seperti kombinasi polivinilpirolidon dan etil selulosa. Pengaruh penambahan polivinilpirolidon ke dalam campuran etil selulosa menyebabkan terbentuknya pori-pori, sehingga menghasilkan laju pelepasan yang konstan. Penelitian untuk mempelajari efek kombinasi polimer dalam membantu pelepasan obat telah banyak dilakukan.

Dalam penelitian ini dilakukan uji pengaruh polimer kombinasi antara etil selulosa dan polivinilpirolidon pada perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4 dalam meningkatkan fluks pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak 2 mg/cm² dari matrik, dengan penambahan mentol sebagai *enhancer* dengan kadar 1% dan polietilen glikol 400 sebagai *plasticizer* (PEG) dengan kadar yang dioptimasi mulai kadar 10%, 15% dan 20% dengan metode pembuatan secara *matrix controlled*, sehingga dapat diperoleh kombinasi polimer dengan perbandingan yang tepat untuk sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matriks. Hasil penelitian menunjukkan bahwa untuk sediaan *patch* tipe matriks dua formula dapat dilanjutkan untuk uji penetrasi yaitu dengan perbandingan 7:3 dan 6:4. Sedangkan untuk tipe membran dari hasil optimasi didapatkan data bahwa formula dengan dengan kombinasi Alginat 9% sebagai *drug reservoir* dan HPMC E15 (20%) sebagai *rate controlling membrane* serta mentol 1% sebagai *enhancer*. Selanjutnya dilanjutkan uji pelepasan dan penetrasi. Sebagai pembanding adalah sediaan *patch* tipe membran yang tidak menggunakan mentol. Membran yang dipakai pada uji penetrasi untuk sediaan transdermal *patch* adalah kulit perut tikus jenis Wistar. Kadar natrium diklofenak yang terlepas dan terpenetrasi ditentukan dengan metode spektrofotometri pada panjang gelombang 276 nm.

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa sediaan transdermal *patch* tipe matriks yang optimal adalah sediaan natrium diklofenak transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 dengan perbandingan 7:3 dan PEG 400 sebesar 20% sebagai *plasticizer* serta mentol 1% sebagai

enhancer. Nilai fluks penetrasi yang didapatkan adalah $0,247 \pm 0,085$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$). Sedangkan sediaan transdermal patch tipe membran yang optimal adalah sediaan transdermal patch tipe membrane dengan kombinasi sodium alginat (9%) sebagai *drug reservoir* dan HPMC E15 (20%) sebagai *rate controlling membrane* dan ditambah mentol 1% dengan harga fluks $1,42 \pm 0,68$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$).

SUMMARY

The study with the title "The Optimization Effectivity of Transdermal Sodium Diclofenac Patch" was done. The advantages of the transdermal delivery including avoidance of gastrointestinal irritation, elimination pass metabolism, minimization of pain, high peak plasma concentration can decreased, possible sustained release of drugs and easy to stop if there is toxic effect. The research before, the application of semisolid transdermal with the gel or cream bases have the dose problem (Hendradi, 2003). The dose of patch formulation is determined. Beside that in the recent research done was matrix type. So, the optimization study of transdermal patch membrane type and matrix type.

There are two kinds of patch type, membrane type and matrix type. The effectivity of pharmaceutical preparation depends on the released of the drug from the base and the penetration of drug. The amount of drug released from the patch membrane type determined of the reservoir and polymer as the membrane that control the released of the drug. The drug released of the transdermal patch matrix type was affected by the matrix composition. In the matrix type, the inert polymer will interacted with drug and controlle the release from the patch. The transdermal patch with membrane type that controlle the released of drug, existed between drug matrix and adhesive layer as barrier. The barrier will inhibit rate of the drug released from the pharmaceutical preparation. Membrane system will obtain release rate according to zero order (constant). Moreover, manufacture of *Patch* with matrix type is easier and simpler than membrane type.

In this study, the optimization of polymer composition of the ethylcellulose (EC) N-20 and polyvinylpyrrolidon (PVP) K-30 with the ratios 9:1, 8:2, 7:3 and 6:4 and PEG 400 as plasticizer. In the membrane type optimization were the sodium alginate concentration as the drug reservoir and HPMC 15 concentration as the rate controlling membrane. The sodium diclofenac used in the both patch was 2 mg/cm², as an enhancer used menthol 1%.

Based on the research before, combination of 2% HPMC 4000 as *rate controlling membran* and 3% sodium alginat as *drug reservoir* in *patch* with membrane type containing sodium ampisilin as active ingredient shows the best penetration profile compare with other polymer combination (Bagyalakshmi *et al.*, 2007). This phenomena leads to develop in vitro test on flux of sodium diclofenac release and penetration from the patch transdermal, especially with membrane type; that consisted of HPMC E15 as *rate controlling membrane*, sodium alginate as *drug reservoir* and menthol as *enhancer*.

In case patch with polymer matrix that used as carier, there is available two kinds ie; hydrophilic polymer and hydrophobic polymer. Utilization of hydrophobic polymer such as

ethylcellulose could be able to slower the drug release rate. The higher the ethylcellulose concentration, the slower the drug release rate. The polymer specification should be modified, in order to obtain the drug released effectiveness, one of the way by mixing polymer. Combination of polyvinylpyrrolidon and ethylcellulose is one of the example. Effluent of the polyvinylpyrrolidon that added to ethylcellulose matrix mixtured lead to form pore, so that the release rate to become constant. Research on the effect of polymer combination for improving the drug release performance have been most developed. In this study, the optimization of polymer composition of the ethylcellulose (EC) N-20 and polyvinylpyrrolidon (PVP) K-30 with the ratios 9:1, 8:2, 7:3 and 6:4 and PEG 400 as plasticizer. In the membrane type optimization were the sodium alginate concentration as the drug reservoir and HPMC 15 concentration as the rate controlling membrane. The sodium diclofenac used in the both patch was 2 mg/cm², as an enhancer used menthol 1%.

In this study the combination of the ethylcellulose (EC) N-20 and polyvinylpyrrolidon (PVP) K-30 with the ratios 9:1, 8:2, 7:3 and 6:4 and PEG 400 as plasticizer with the optimized concentration from concentration 10%, 15% dan 20% with the matrix controlled formulation, to find the best of polymer combination to obtain optimal effectivity. Result showed that the formula of patch with matrix type of two ratios i.e 7:3 and 6:4 is acceptable for penetration test continually. On the other hands, optimization result for membrane type showed that formula with combination of alginat 9% as *drug reservoir*, HPMC E15 (20%) as *rate controlling membrane* and menthol 1% as enhancer. Drug penetration and release test has been carried out by using reference of membrane type patch transdermal without menthol addition. More over, the membrane that used as penetration test for transdermal patch is kulit perut tikus jenis Wistar. Sodium diclofenac released and penetrated is determined by using spectrophotometric method at 276 nm.

The results showed that the optimal transdermal patch matrix type was the patch with the ratio of ethylcellulose (EC) N-20 and polyvinylpyrrolidon (PVP) K-30 7:3, 2 mg/ cm² of the sodium diclofenac and adding 20% of PEG 400. The value of the flux penetration was 0.247 ± 0.085 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$). The optimal transdermal patch membrane type was the formula with composition sodium alginat (9%) as *drug reservoir* dan HPMC 15 (20%) as rate controlling membrane and menthol 1%. The value of the flux penetration was 1.42 ± 0.68 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minute}$).

ABSTRAK

Transdermal adalah salah satu rute untuk penghantaran obat dan salah satu bentuk sediaan transdermal adalah patch. Sediaan patch ada dua tipe yaitu patch tipe membran dan patch tipe matriks. Efektifitas suatu sediaan farmasi ditentukan oleh jumlah obat yang terlepas dari pembawa dan selanjutnya terpenetrasi. Jumlah obat yang terlepas dari sediaan patch tipe membran ditentukan oleh reservoir dan polimer yang berfungsi sebagai membran pengontrol pelepasan. Sedangkan sediaan tipe matriks ditentukan oleh komposisi matriks pembentuknya. Dalam penelitian ini dilakukan optimasi kombinasi polimer antara etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 dengan perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4 dengan natrium diklofenak 2 mg/cm² dan PEG 400 sebagai plasticizer. Sedangkan untuk tipe membran dilakukan optimasi kadar alginat sebagai *drug reservoir* dan HPMC 15 sebagai *rate controlling membrane*. Kadar natrium diklofenak untuk kedua patch adalah 2 mg/cm², sedangkan sebagai enhancer digunakan mentol dengan kadar 1%. Setelah dilakukan optimasi dilanjutkan dengan uji karakteristik fisik meliputi pengamatan organoleptik, homogenitas dan MC yang dilanjutkan dengan uji pelepasan dan penetrasi. Kadar natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan dan terpenetrasi menembus kulit tikus ditentukan dengan metoda spektrofotometri pada panjang gelombang 276 nm. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sediaan transdermal patch tipe matriks yang optimal adalah sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan PEG 400 sebesar 20% dengan perbandingan 7:3 serta mentol 1% sebagai *enhancer* dengan nilai fluks penetrasi $0,247 \pm 0,085$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$). Sedangkan sediaan transdermal patch tipe membrane optimal adalah sediaan transdermal *patch* tipe membrane dengan kombinasi sodium alginat (20%) sebagai *drug reservoir* dan HPMC 4000 (9%) sebagai *rate controlling membrane* dan ditambah mentol 1% dengan harga fluks $1,42 \pm 0,68$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$).

ABSTRACT

Transdermal is a system which provides an alternative route for administering medication, one of the preparation of transdermal is patch. There are two kinds of patch type, membrane type and matrix type. The effectivity of pharmaceutical preparation depends on the released of the drug from the base and the penetration of drug. The amount of drug released from the patch membrane type determined of the reservoir and polymer as the membrane that control the released of the drug. The drug released of the transdermal patch matrix type was affected by the matrix composition. In this study, the optimization of polymer composition of the ethylcellulose (EC) N-20 and polyvinylpyrrolidon (PVP) K-30 with the ratios 9:1, 8:2, 7:3 and 6:4 and PEG 400 as plasticizer. In the membrane type optimization were the sodium alginate concentration as the drug reservoir and HPMC 15 concentration as the rate controlling membrane. The sodium diclofenac used in the both patch was 2 mg/cm², as an enhancer used menthol 1%. After optimization, the characteristics of patch formulations were done. The characteristics of physical patch include organoleptics, Moisture content (MC) and homogeneity using SEM. After that, the released and penetration study using Wistar Rat skin were evaluated. The diclofenac released and penetrated was analized using Spectrophotometric method. The natrium diclofenac was determined at wavelength 276 nm. The results showed that the optimal transdermal patch matrix type was the patch with the ratio of ethylcellulose (EC) N-20 and polyvinylpyrrolidon (PVP) K-30 7:3, 2 mg/ cm² of the sodium diclofenac and adding 20% of PEG 400. The value of the flux penetration was 0.247 ± 0.085 (µg/cm²/minute). The optimal transdermal patch membrane type was the formula with composition sodium alginat (9%) as *drug reservoir* dan HPMC 15 (20%) as rate controlling membrane and menthol 1%. The value of the flux penetration was 1.42 ± 0.68 (µg/cm²/minute).

CAPAIAN INDIKATOR KINERJA

Berdasarkan jadwal penelitian yang diusulkan dalam proposal, indikator capaian penelitian tahun ke-1 tersaji dalam Tabel berikut:

No.	Aktivitas	Capaian (%) catur wulan				Target (%) catur wulan			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
1	Praformulasi	100	100	100	100	100	100	100	100
2	Formulasi	50	100	100	100	50	100	100	100
3	Uji fisik sediaan	-	75	100	100	-	75	100	100
4	Pengamatan homogenitas	-	50	100	100	-	50	100	100
5	Uji Pelepasan	-	50	100	100	-	50	100	100
6	Uji penetrasi	-	-	50	100	-	-	50	100

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT kami panjatkan, berkat rahmat dan perkenan Nya laporan hasil penelitian Hibah Pasca berjudul "Optimasi efektivitas sediaan transdermal *patch* natrium diklofenak" telah berhasil kami susun.

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan sediaan transdermal berbentuk *patch* dengan bahan aktif natrium diklofenak yang memenuhi efektivitas, kualitas dan aman. Berdasarkan tahap penelitian dalam proposal, pelaksanaan penelitian dilakukan melalui beberapa tahap; yaitu Pra-formulasi sediaan *patch* (1), Formulasi (2), Uji fisik (3), Pengamatan homogenitas (4), Uji pelepasan (5), Uji penetrasi (6), Uji *in vivo* (7), Uji efek iritasi (8), Uji kerusakan kulit secara histologis (9), *up-scaling* sediaan dan pengawasan mutu (10). Sesuai dengan jadwal implementasi penelitian, laporan ini menguraikan hasil penelitian selama tujuh bulan. Capaian hasil penelitian telah sampai tahap uji penetrasi (5), berarti sudah 100% dari target kerja tahun pertama sudah terselesaikan.

Beberapa kendala selama pelaksanaan penelitian antara lain disebabkan oleh ketersediaan alat, kerusakan alat, dan alasan teknis lain, bukan alasan substantif. Tahap selanjutnya akan diusulkan pelaksanaannya pada tahun ke-2 dan ke-3.

Penelitian ini melibatkan satu staf dari Departemen Kimia Farmasi dan dua orang mahasiswa Prodi Magister S2 Ilmu Farmasi angkatan 2008, sehingga diharapkan terbangun integrasi keilmuan yang dikembangkan di bawah satu payung penelitian. Penelitian diharapkan menghasilkan produk analgesik anti-inflamasi golongan non-steroid yang berkualitas, efektif, aman dengan efek samping yang minimal.

Atas selesainya pelaksanaan penelitian ini, penulis mengucapkan berjuta terima kasih kepada Rektor Universitas Airlangga, Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Ketua Departemen Farmasetika, Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat atas kontribusi yang telah diberikan, khususnya Program Pascasarjana Universitas Airlangga yang telah mengusulkan dana hibah penelitian.

Surabaya, 5 Nopember 2010

Penulis

DAFTAR ISI

MILIK
 PERPUSTAKAAN
 UNIVERSITAS AIRLANGGA
 SURABAYA

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN.....	i
RINGKASAN DAN SUMMARY.....	ii
ABSTRAK.....	v
CAPAIAN INDIKATOR KINERJA.....	ix
PRAKATA.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN.....	5
BAB III TINJAUAN PUSTAKA.....	6
BAB IV METODE PENELITIAN.....	7
4.1 Tahapan penelitian.....	7
4.2 Pembuatan kurva baku natrium diklofenak.....	9
4.3 Optimasi drug reservoir dan <i>rate controlling membrane</i>	9
4.4 Pembuatan sediaan patch natrium diklofenak tipe membran.....	11
4.5 Pembuatan sediaan patch natrium diklofenak tipe matrik.....	12
4.6 Penentuan karakteristik fisik sediaan patch natrium diklofenak.....	14
4.7 Penentuan uji pelepasan.....	14
4.8 Penentuan uji penetrasi perkutan natrium diklofenak dari sediaan patch.....	16
4.9 Analisa data.....	17
Tahapan sasaran, luaran dan metodologi.....	18
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	20
5.1 Identifikasi kualitatif natrium diklofenak.....	20
5.2 Penentuan kurva baku natrium diklofenak.....	22
5.3 Optimasi drug reservoir dan <i>rate controlling membrane</i>	24
5.4 Hasil pemeriksaan sediaan natrium diklofenak patch tipe membran.....	29
5.5 Hasil uji pelepasan sediaan natrium diklofenak patch tipe membran.....	32
5.6 Hasil uji penetrasi perkutan natrium diklofenak patch tipe membran.....	34
5.7 Optimasi plasticizer transdermal patch tipe matriks.....	36
5.8 Penentuan karakteristik fisik sediaan patch natrium diklofenak tipe matriks.....	40

5.9 Hasil uji pelepasan natrium diklofenak patch tipe matriks	43
5.10 Hasil uji penetrasi perkutan natrium diklofenak patch tipe matriks	50
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	55
BAB VII RENCANA PENELITIAN TAHAP SELANJUTNYA.....	56
A. Tujuan khusus	56
B. Metode	57
C. Jadwal Kerja	59
BABVIII DRAFT ARTIKEL ILMIAH	60
7.1 Uji Efektivitas Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak Tipe Membran Secara In Vitro	60
7.2 Optimasi Pelepasan Sediaan Transdermal Patch Natrium Diklofenak Tipe Matriks	74
DAFTAR PUSTAKA	88
LAMPIRAN	90
SINOPSIS PENELITIAN LANJUTAN.....	99

TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Formula untuk optimasi sodium alginate sebagai <i>drug reservoir</i>	10
4.2 Formula untuk optimasi HPMC sebagai <i>rate controlling membrane</i>	11
4.3 Formula transdermal patch tipe membrane	11
4.4 Rancangan formula sediaan patch diklofenak tipe matriks	13
5.1 Hasil pemeriksaan kualitatif natrium diklofenak	20
5.2 Nilai serapan natrium diklofenak berbagai kadar dalam larutan dapar fosfat Salin pH 7,4	23
5.3 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari <i>drug reservoir</i> ... Pada berbagai kadar natrium alginate.....	24
5.4 Nilai fluks pelepasan dari berbagai formula <i>drug reservoir</i> ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{menit}^{1/2}$)...	25
5.5 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari <i>rate controlling membrane</i> pada berbagai formula	27
5.6 Nilai fluks elepasan berbagai formula <i>rate controlling membrane</i>	28
5.7 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan patch natrium diklofenak tipe membrane	3
5.8 Moisture content (%) sediaan natrium diklofenak patch tipe membran	31
5.9 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan natrium diklofenak patch tipe membran	32
5.10 Nilai fluks pelepasan natrium diklofenak dari sediaan patch tipe membrane.	33
5.11 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang berpenetrasi dari sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membrane	34
5.12 Nilai fluks penetrasi natrium diklofenak dari sediaan patch tipe membrane ...	35
5.13 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 6:4 dan PEG dengan konsentrasi 5%, 10% dan 20 %.....	37
5.14 Persamaan regresi linier antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 6:4 dan PEG dengan konsentrasi 5%, 10% dan 20 %.....	38

5.15	Harga fluks natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20- PVP K-30 6:4 dan PEG dengan konsentrasi 5%,10% dan 20 %.....	39
5.16	Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan patch natrium diklofenak tipe matriks pada berbagai kombinasi polimer	40
5.17	Hasil uji moisture content (MC) sediaan patch natrium diklofenak tipe matriks pada berbagai kombinasi polimer	43
5.18	Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 9:1 dan PEG dengan konsentrasi 20%	44
5.19	Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 8:2 dan PEG dengan konsentrasi 20%	45
5.20	Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 7:3 dan PEG dengan konsentrasi 20%	46
5.21	Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 6:4 dan PEG dengan konsentrasi 20%	47
5.22	Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari beberapa sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 dan PEG dengan konsentrasi 20%	48
5.23	Persamaan regresi linier hubunganantara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas pada masing-masing kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 dan PEG dengan konsentrasi 20% terhadap akar waktu	49
5.24	Harga fluks natrium diklofenak yang terlepas pada masing-masing kombinasi polimer EC N-20- PVP K-30 dan PEG dengan konsentrasi 20%	50
5.25	Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 7:3 pada konsentrasi PEG 20%	51
5.26	Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan natrium diklofenak patch tipe matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 6:4 pada konsentrasi PEG 20%	52
5.27	Persamaan regresi linier hubunganantara jumlah kumulatif natrium diklofenak	

yang terpenetrasi pada masing-masing kombinasi polimer EC N-20 - PVP K-30 dan PEG dengan konsentrasi 20% terhadap waktu	54
5.28 Harga fluks natrium diklofenak yang terlepas pada masing-masing kombinasi polimer EC N-20- PVP K-30 dan PEG dengan konsentrasi 20%	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
4.1 Skema kerja formulasi transdermal patch tipe membrane	7
4.2 Skema kerja penelitian formulasi transdermal patch tipe matriks	8
4.3 Alur pembuatan natrium diklofenak tipe membrane	12
4.4 Skema pembuatan patch natrium diklofenak tipe matriks	13
4.5 Rangkaian alat uji pelepasan dan penetrasi	15
4.6 Sel difusi	15
5.1 Hasil pemeriksaan spektra infra merah natrium diklofenak	20
5.2 Hasil pemeriksaan spektra infra merah natrium diklofenak pustaka.....	21
5.3 Hasil pemeriksaan suhu lebur natrium diklofenak menggunakan DTA	21
5.4 Kurva serapan larutan baku kerja natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4	22
5.5 Profil kurva baku natrium diklofenak dalam larutan dapar fosfat salin pH 7,4	23
5.6 Profil kurva hubungan antara akar waktu (menit) vs jumlah kumulatif rerata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) natrium diklofenak yang terlepas dari <i>drug reservoir</i>	25
5.7 Histogram fluks pelepasan natrium diklofenak dari berbagai formula <i>drug reservoir</i>	26
5.8 Profil kurva hubungan antara akar waktu (menit) vs jumlah kumulatif Rata-rata natrium diklofenak yang terlepas dari <i>rate limiting controle</i>	28
5.9 Histogram fluks pelepasan natrium diklofenak dari berbagai formula Rate controlling membrane	29
5.10 Hasil foto formula patch tipe membran dengan menggunakan mikroskop Electron	30
5.11 Hasil foto formula patch tipe membrane dengan menggunakan SEM	31
5.12 Kurva hubungan antara akar waktu (menit) vs jumlah kumulatif	
rata-rata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) natrium diklofenak yang terlepas patch tipe membran	33
5.13 Kurva hubungan antara akar waktu (menit) vs jumlah kumulatif	

rata-rata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) natrium diklofenak yang berpenetrasi dari patch tipe membrane	35
5.14 Histogram flux natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan natrium Diklofenak transdermal patch tipe membrane melewati kulit tikus	36
5.15 Profil hubungan natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe matriks	37
5.16 Histogram flux natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan natrium Diklofenak patch tipe matrik dengan kombinasi polimer EC N20 - PVP K30 dengan perbandingan 6:4	39
5.17 Hasil foto formula patch tipe matriks dengan menggunakan mikroskop Electron	41
5.18 Hasil foto formula patch tipe matriks dengan menggunakan SEM	42
5.19 Profil pelepasan natrium diklofenak dari basis EC N-20:PVP K-30 9:1 dengan PEG 20%.....	44
5.20 Profil pelepasan natrium diklofenak dari basis EC N-20:PVP K-30 8:2 dengan PEG 20%.....	45
5.21 Profil pelepasan natrium diklofenak dari basis EC N-20:PVP K-30 7:3 dengan PEG 20%.....	46
5.22 Profil pelepasan natrium diklofenak dari basis EC N-20:PVP K-30 6:4 dengan PEG 20%.....	47
5.23 Histogram flux dari sediaan patch natrium diklofenak tipe matriks dengan berbagai perbandingan	50
5.24 Profil penetrasi natrium diklofenak dari basis EC N-20:PVP K-30 7:3 dengan PEG 20%.....	52
5.25 Profil penetrasi natrium diklofenak dari basis EC N-20:PVP K-30 6:4 dengan PEG 20%.....	53
5.26 Histogram flux penetrasi dari sediaan patch natrium diklofenak tipe matriks dengan perbandingan 7:3 dan 6:4	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Mahasiswa Pasca Sarjana yang terlibat	90
2	Sertifikat Analisa bahan	91
2.1	Sertifikat Pengujia natrium diklofenak dari Badan POM RI.....	91
2.2	Sertifikat Analisa natrium diklofenak dari Aarti Drugs Limited.....	92
2.3	Sertifikat Analisa sodium alginat dari Sigma-Aldrich.....	93
2.4	Sertifikat Analisa PVP K-30 dari SP (Singapore) Pte Ltd	94
2.5	Sertifikat Analisa HPMC (E-15) dari ILE Pharmaceutical Material Co.Ltd	95
2.6	Sertifikat Analisa EC N-20 dari Dow Chemical Company.....	96
3	Sertifikat Ethical Clearence	98

I. PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan *Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) yang banyak digunakan untuk penyakit – penyakit seperti kerusakan musculoskeletal, arthritis, sakit gigi, dan *dysmenorrheal* sebagai penghilang rasa sakit dan inflamasi (Liu *et al.*, 2007). Diklofenak merupakan obat *Non Steroidal Anti Inflammatory* (NSAID) dengan efek anti inflamasi, analgesik dan antipiretik yang lebih baik dari NSAID lainnya. Diklofenak bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase 2* (COX 2). Seperti kebanyakan NSAID lainnya, diklofenak juga dikenal dapat meningkatkan resiko pendarahan pada *gastrointestinal* dan efek samping *cardiovascular* akan tetapi diklofenak memiliki indeks terapi yang lebih tinggi dibandingkan dengan NSAID lainnya (Chuasuwana *et al.*, 2008).

Natrium diklofenak kebanyakan diberikan dengan rute pemberian obat secara oral, namun terdapat banyak kerugian yang muncul diantaranya *first pass metabolism* yang cepat dan efek samping dari obat seperti masalah pada *gastrointestinal* dan reaksi *idiosyncratic* obat (Liu *et al.*, 2007). Diklofenak diabsorpsi 100 % setelah pemberian secara peroral dan hanya 60% yang mencapai sirkulasi sistemik dikarenakan *first pass metabolism* (Chuasuwana *et al.*, 2008).

Pemberian natrium diklofenak secara peroral dapat menyebabkan *ulcer* luka pada lambung. Oleh karena itu pemberian perkutan dari natrium diklofenak banyak diteliti dalam rangka untuk meminimalkan efek samping obat terhadap *gastrointestinal* (Liu *et al.*, 2007). Natrium diklofenak juga memiliki waktu paruh yang pendek maka frekuensi pemberian obat menjadi sering. Pemberian natrium diklofenak secara transdermal diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dibandingkan jika pemberian secara oral karena dapat meminimalkan frekuensi pemakaian obat (Kweon *et al.*, 2004).

Keuntungan sediaan *patch* adalah menghindari terjadinya *first-pass metabolisme*, tingkat puncak plasma obat diturunkan sehingga efek samping berkurang, mengurangi terjadinya fluktuasi, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi pendek, mudah dihentikan apabila terjadi keracunan, mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Kumar *et al.*, 2007). Dibandingkan dengan bentuk sediaan peroral maka transdermal tidak hanya meningkatkan kepatuhan pasien tetapi juga keseragaman konsentrasi obat dalam plasma selama pemakaian. *Patch* lebih dipilih dibandingkan pemberian secara intravena karena tidak menimbulkan rasa sakit, kerusakan jaringan dan menghilangkan rasa takut pasien (Naik *et al.*, 2000).

Syarat suatu obat dapat dibuat dalam bentuk sediaan *patch* yaitu memiliki dosis kurang dari 20 mg per hari, waktu paruh pendek, tidak memberikan efek toksik pada kulit,

berat molekul kurang dari 500 daltons, memiliki koefisien partisi 1-3, serta kelarutan dalam minyak dan air lebih besar dari 1 mg/mL (Rathbone *et al.*, 2002).

Kemampuan pelepasan obat dari polimer merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan suatu *patch*. Partikel obat pertama – tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati barrier kulit.

Ada 2 tipe sistem transdermal *patch* yaitu tipe matrik atau monolitik dan tipe membran atau reservoir (Mehta, 2004). Tipe Membran tersusun oleh *backing layer*, *reservoir drug*, *membrane rate controlling* dan *adhesive*. Tipe matrik tersusun oleh *backing layer*, *polymeric drug reservoir* dan *adhesive*. Terkadang dalam sistem juga hanya terdapat *backing layer* dan obat yang telah dicampur dengan *adhesive* (Rathbone *et al.*, 2003).

Pada sistem matrik, material polimer yang inert akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan dari sediaan sedangkan pada tipe membran, yang mengontrol laju pelepasan terdapat diantara matriks obat dan lapisan adhesif yang merupakan barrier yang menghambat laju pelepasan obat dari sediaan. Sistem membran akan memberikan laju pelepasan obat yang mengikuti orde nol (konstan) (Mehta, 2004). *Patch* dengan tipe matriks pembuatannya lebih mudah dan sederhana jika dibandingkan dengan tipe membran.

Narium diklofenak memiliki koefisien partisi pada n oktanol/ larutan dapar (log P) sebesar 1,4 dan 1,1 pada pH 6,8 dan 7,4 (Chuasuwan *et al.*, 2008). Karena log P yang rendah maka diperlukan teknik untuk meningkatkan efek terapeutik dari diklofenak setelah penggunaan. Teknik yang paling banyak digunakan adalah dengan menggunakan *enhancer* yang secara reversibel dapat menurunkan permeabilitas barrier dari stratum korneum. *Enhancer* yang biasa digunakan antara lain isopropil miristat, *N,N-diethyl-m-toluamide*, *decylmethyl sulfoxide*, etanol, n-oktanol, dekanol dan *nonionic surfactant* (Kweon *et al.*, 2004). Untuk itu maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh *enhancer* terhadap peningkatan penitansi dan pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan *patch*.

Pada penelitian ini akan digunakan mentol sebagai *enhancer*. Mentol merupakan golongan terpen. Terpene adalah bahan yang disukai sebagai *enhancer* untuk membantu penghantaran obat menembus membran kulit (Williams & Barry, 2004). Mentol memiliki kemampuan berinteraksi dengan lipid interseluler dan meningkatkan partisi ke dalam kulit yang lebih baik dibandingkan dengan asam oleat, isopropil miristat dan monooleat (Kandavilli *et al.*, 2002). Berdasarkan penjelasan diatas maka perlu diteliti kemampuan mentol dalam meningkatkan fluks pelepasan dan penitansi dari sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC 4000 sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat sebagai *drug reservoir* obat pada transdermal *patch* tipe membran.

Pada pembuatan transdermal *patch* tipe membran ini akan digunakan HPMC E15 sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat sebagai *drug reservoir* obat. Pada penelitian sebelumnya, kombinasi antara 2% HPMC 4000 sebagai *rate controlling membran* dan 3% sodium alginat sebagai *drug reservoir* obat pada sediaan *patch* tipe membran dari ampicilin sodium menunjukkan profil uji penetrasi yang paling baik dibandingkan dengan kombinasi polimer lainnya (Bagyalakshmi *et al.*, 2007). Berdasarkan penjelasan diatas maka perlu diteliti fluks pelepasan dan penetrasi *in vitro* natrium diklofenak dalam sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC E15 sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat sebagai *drug reservoir* obat serta mentol sebagai *enhancer*.

Polimer yang digunakan sebagai pembawa pada tipe matriks ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik seperti hidroksi propil metil selulosa, hidroksi propil selulosa dan polivinilpirolidon, serta polimer hidrofobik seperti etil selulosa, polietilen dan polivinil klorida. Penggunaan polimer hidrofilik seperti polivinilpirolidon akan menyebabkan media disolusi mudah berpenetrasi ke dalam matriks, sehingga terjadi difusi bahan obat yang cepat. Polimer hidrofilik tidak sesuai untuk bahan obat yang mudah larut dalam air. Penggunaan polimer hidrofobik seperti etil selulosa dapat memperlambat laju pelepasan obat, semakin tinggi konsentrasi etil selulosa yang digunakan, maka laju pelepasan obat makin lama. Agar pelepasan lebih efektif perlu dilakukan modifikasi sifat polimer dengan menggunakan campuran polimer, seperti kombinasi polivinilpirolidon dan etil selulosa. Pengaruh penambahan polivinilpirolidon ke dalam campuran etil selulosa menyebabkan terbentuknya pori – pori, sehingga menyebabkan laju pelepasannya konstan (Kandavilli *et al.*, 2002; Rathbone *et al.*, 2002).

Penelitian untuk mempelajari efek kombinasi polimer dalam membantu pelepasan obat telah banyak dilakukan. Salah satunya adalah kombinasi polivinilpirolidon dan etil selulosa dengan perbandingan 8:2 dan 7,5:2,5 menghasilkan profil pelepasan bahan aktif carvedilol yang baik. Pada perbandingan 7,5:2,5 memberikan jumlah kumulatif dan koefisien permeabilitas tertinggi selama 24 jam. Kombinasi polivinilpirolidon dan etil selulosa pada perbandingan 3:5 dengan penambahan *enhancers* span 20 juga menunjukkan hasil profil pelepasan bahan aktif garam diklofenak dietilamin yang baik (Mukherjee *et al.*, 2005; Ubaidulla *et al.*, 2007).

Dalam penelitian ini ingin diketahui bagaimana pengaruh polimer kombinasi antara etil selulosa dan polivinilpirolidon pada perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4 dalam meningkatkan fluks pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak 100mg/50cm² dari matrik, dengan penambahan *menthol* sebagai *enhancer* dengan kadar 1% dan polietilen glikol 400 sebagai *plasticizer*, dengan metode pembuatan secara *matrix controlled*, sehingga dapat

diperoleh kombinasi polimer dengan perbandingan yang tepat untuk sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matriks.

Evaluasi yang akan digunakan pada penelitian ini meliputi uji keseragaman berat, *moisture content*, uji pelepasan dan uji penetrasi percutan secara *in vitro*. Untuk mengetahui efektivitas obat pada target maka perlu dilakukan uji *in vitro* dengan menggunakan model kulit dan akan dihasilkan data fluks yang dapat digunakan untuk memperkirakan obat yang masuk ke dalam tubuh (Rathbone *et al.*, 2003). Membran yang digunakan untuk uji penetrasi *in vitro* biasanya adalah membran dari kulit hewan. Kulit dari binatang pengerat seperti (mencit, tikus dan marmot) merupakan yang paling sering digunakan untuk studi penetrasi *in vitro* dan *in vivo*. Keuntungan yang didapat dari binatang-binatang ini antara lain adalah ukurannya yang kecil, penanganannya yang mudah serta harganya yang murah. Kebanyakan rodent seperti kulit tikus memiliki struktur yang menyerupai jaringan pada manusia (Godin & Touitou., 2007; Ozguney *et al.*, 2006). Pada penelitian kali ini akan digunakan kulit tikus sebagai membran kulitnya.

Pada penelitian ini dilakukan uji fisik meliputi uji organoleptis, uji *moisture content*, dan uji homogenitas. Uji pelepasan dan uji penetrasi dengan membran kulit tikus galur Wistar secara *in vitro* dan digunakan alat disolusi USP XXXI tipe *5-paddle over disk* pada suhu 37°C, dengan kecepatan 50 rpm. (Mukherjee *et al.*, 2005). Hasil uji pelepasan dan uji penetrasi dianalisa dengan menggunakan alat *spektrofotometer UV-Vis*.

II. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN TAHUN KE-I

TUJUAN PENELITIAN

Berdasarkan uraian latar belakang dan permasalahan, maka penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menentukan fluks pelepasan dan penetrasi *in vitro* natrium diklofenak dalam sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC 4000 sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat sebagai *drug reservoir* obat serta mentol sebagai *enhancer*.
2. Menentukan peningkatan fluks pelepasan dan penetrasi *in vitro* natrium diklofenak dalam sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC 4000 sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat sebagai *drug reservoir* obat akibat adanya penambahan *enhancer* mentol
3. Menentukan fluks pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak yang terbaik dalam bentuk sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa dan polivinilpirolidon pada perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4. serta mentol sebagai *enhancer*.
4. Menentukan peningkatan fluks pelepasan dan penetrasi *in vitro* natrium diklofenak dalam sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa dan polivinilpirolidon pada perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4. akibat adanya penambahan *enhancer* mentol

MANFAAT PENELITIAN

Manfaat penelitian ini adalah akan diperoleh sediaan natrium diklofenak transdermal *patch* tipe membran dan tipe matriks dengan komposisi yang sesuai sehingga dapat melepaskan natrium diklofenak yang cukup untuk dapat memberikan efek terapeutik dan aman bagi penggunaannya.

III. TINJAUAN PUSTAKA

Sistem penghantaran transdermal merupakan pemberian bahan terapeutik melalui kulit untuk menghasilkan efek sistemik. Pemberian obat secara transdermal memberikan beberapa keuntungan dibanding dengan bentuk tablet, kapsul dan injeksi (Singh & Kumar, 2007). Transdermal tidak hanya meningkatkan kepatuhan pasien tetapi juga keseragaman konsentrasi obat dalam plasma selama pemakaian (Mehta, 2004).

Kebanyakan sediaan transdermal *patch* di formulasi untuk melepaskan bahan aktif pada laju pelepasan nol selama waktu tertentu. Awalnya pemberian secara parenteral merupakan rute pemberian alternatif dari obat yang diinaktivasi oleh enzim dan pH di gastrointestinal dan yang tidak bisa diberikan secara peroral. Namun sekarang obat dapat diberikan menuju sirkulasi sistemik dengan rute transdermal yang non invasif melalui sistem *patch*. Dan yang paling penting, tidak seperti injeksi, terapi obat dapat dihentikan dengan melepas *patch* pada waktu tertentu jika terjadi efek toksik (Mehta, 2004).

Ada 2 tipe sistem transdermal *patch* yaitu tipe matrik atau monolitik dan tipe membran atau reservoir. Pada sistem matrik, material polimer yang inert akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan dari sediaan sedangkan pada tipe membran, yang mengontrol laju pelepasan terdapat diantara matriks obat dan lapisan adhesif yang merupakan barrier yang menghambat laju pelepasan obat dari sediaan. Sistem membran akan memberikan laju pelepasan obat yang mengikuti orde nol (konstan). *Patch* dengan tipe matriks pembuatannya lebih mudah dan sederhana jika dibandingkan dengan tipe membran.

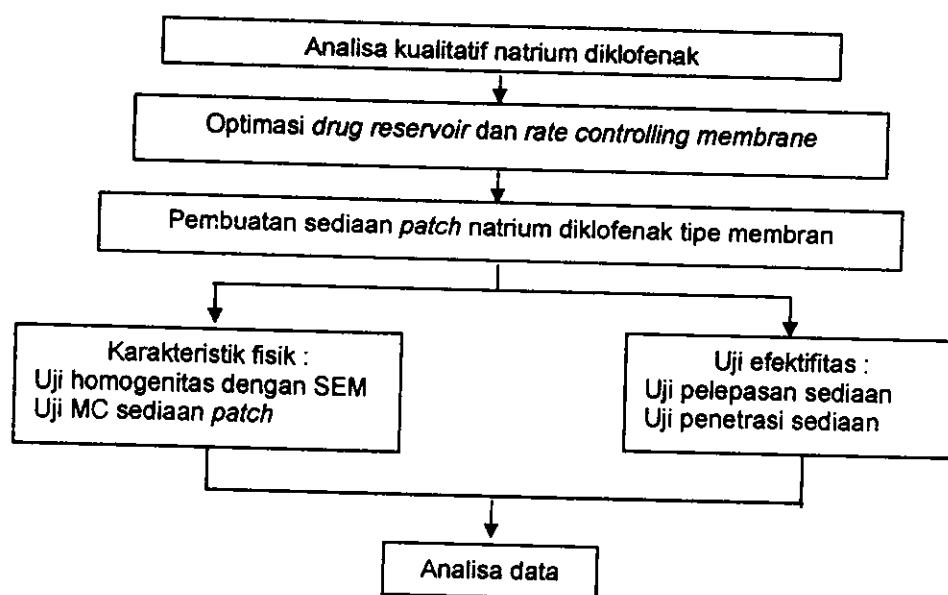
Pada penelitian sebelumnya, dibuat sediaan *patch* tipe matrix dengan kombinasi HPMC dan EC perbandingan 1:9, 2:8 dan 3:7 polivinilpirolidon dan etilselulose dalam perbandingan 1:5; 1:2; 2:3 dengan bahan aktif piroksikam didapatkan hasil pelepasan obat yang tergantung pada sifat lipofilisitas dan hidrofilitas bahan penyusunnya (Hendradi dan Purwanti, 2007). Pada penelitian transdermal dengan menggunakan bahan diklofenak pada sediaan mixed micelle diperoleh data yang menunjukkan bahwa diklofenak efektif untuk pemakai transdermal. Hal ini dibuktikan dengan penurunan inflamasi yang disebabkan pemberian Carageenan pada telapak kaki Wistar Rat (Hendradi et al, 2003) Tetapi pada penelitian ini dosis untuk tiap kali pemakaian belum didapatkan.

IV. METODE PENELITIAN

4.1 Tahapan Penelitian

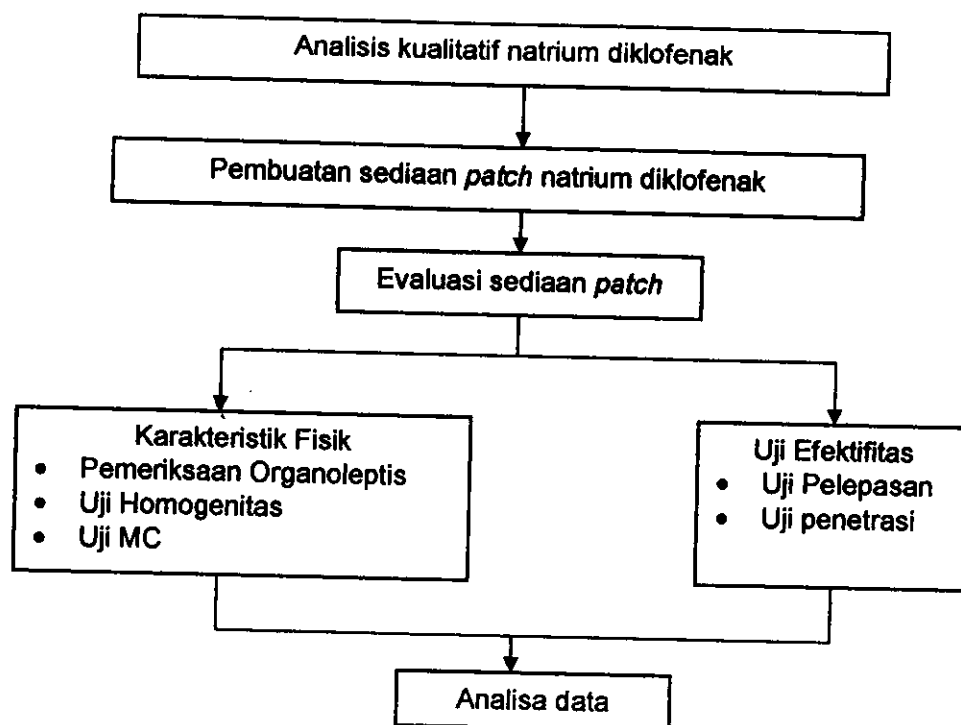
4.1.1 Skema Kerja

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah dengan melakukan analisis kualitatif dari natrium diklofenak, mentol, HPMC E15 dan sodium alginat. Setelah analisis kualitatif kemudian dilakukan optimasi HPMC E15 sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat sebagai *drug reservoir*. Selanjutnya akan dilakukan pembuatan sediaan *patch* natrium diklofenak tipe membran dengan mentol sebagai enhancer. Sediaan kemudian di uji keseragaman berat, uji MC, uji homogenitas, uji pelepasan sediaan *patch* dan uji penetrasi sediaan *patch* dengan membran kulit tikus. Data yang diperoleh kemudian dianalisa. Tahapan penelitian dapat dilihat pada gambar 3.1



Gambar 4.1: Skema kerja formulasi transdermal patch tipe membran

Pada pembuatan sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matrik, sampel yang diperoleh dievaluasi, meliputi uji organoleptis, uji homogenitas, uji *moisture content*, uji pelepasan dan uji penetrasi sediaan *patch*. Data yang diperoleh kemudian dianalisa. Tahapan penelitian dapat dilihat pada Gambar 4.2



Gambar 4.2 Skema kerja penelitian formulasi transdermal patch tipe matrik

4.1.2 Identifikasi Kualitatif Natrium Diklofenak

- 1) **Pemeriksaan Organoleptis**
Pemeriksaan secara visual meliputi bentuk, warna dan rasa. Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan pustaka.
- 2) **Identifikasi Spektrum Serapan Infra Merah Natrium Diklofenak**
Diambil sekitar 1 mg zat dan digerus dengan 100 mg serbuk KBr kering kemudian ditekan atau dikompres dengan penekan hidrolik yang dilengkapi dengan alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Kemudian diamati spektrum serapan infra merahnya dengan Spectrum One FTIR Spectrometer Perkin Elmer Instrument dan hasil yang diperoleh dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).
- 3) **Pemeriksaan Suhu Lebur**
Bahan uji dipanaskan dengan alat uji suhu lebur *Differential Thermal Analysis (DTA)* pada suhu 50-200°C dengan kecepatan pemanasan 5°C permenit. Suhu lebur yang teramati pada termogram dibandingkan dengan pustaka (Florey, 1986).

4.2 Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

4.2.1 Pembuatan Larutan Dapar Fosfat Salin pH 7,4 ± 0,5

8 gram NaCl, 0,2 gram KCl, 1,44 gram Na₂HPO₄ dan 0,24 gram KH₂PO₄ dilarutkan dalam 800 mL air pada bekerglass. Kemudian larutan di adjust dengan 1N HCl hingga pH 7,4. Larutan kemudian dimasukkan dalam labu ukur 1L dan ditambahkan air hingga tanda.

4.2.2 Pembuatan Larutan Induk Natrium Diklofenak

Ditimbang seksama 10 mg bahan uji dilarutkan dengan 100mL larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,5 pada labu ukur kemudian dikocok sampai homogen.

4.2.3 Pembuatan Larutan Baku Kerja Natrium Diklofenak

Dibuat larutan baku kerja natrium diklofenak dengan mengencerkan larutan baku induk natrium diklofenak dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,5 hingga diperoleh larutan baku kerja dengan kadar 0,5, 1, 2, 3,4, 6, 10, 15µg/mL. Larutan ini digunakan untuk menentukan panjang gelombang maksimal dan membuat kurva baku. Larutan blanko yang digunakan adalah larutan dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,5.

4.2.4 Penentuan Panjang Gelombang Terpilih

Panjang gelombang terpilih ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja natrium diklofenak. Nilai absorban tiap – tiap kadar diamati dengan Spektrofotometer UV pada rentang panjang gelombang 200-400 nm, kemudian dibuat kurva absorban versus panjang gelombang (λ). Panjang gelombang terpilih adalah panjang gelombang dengan pengganggu yang minimal.

4.2.5 Pembuatan Kurva Baku Natrium Diklofenak

Dibuat dengan mengamati absorban larutan baku kerja natrium diklofenak pada λ maksimum kemudian dibuat kurva absorban versus kadar larutan baku kerja natrium diklofenak. Cara pengukuran absorban yaitu sampel larutan baku kerja dimasukkan kedalam kuvet kemudian diamati absorbannya pada λ maksimum. Setelah itu membuat persamaan garis regresi linier.

4.3 Optimasi Drug Reservoir Dan Rate Controlling Membrane

4.3.1 Optimasi Sodium Alginat Sebagai Drug Reservoir

Optimasi sodium alginat dilakukan dengan cara membuat mengenkapsulasi bahan aktif obat dengan sodium alginat dengan kadar 3%, 5%, 7% dan 9%. Sodium alginat dilarutkan dalam campuran air:etanol (80:20) dan diaduk dengan menggunakan stirer

secara konstan sehingga dihasilkan campuran sodium alginat dengan konsentrasi tertentu. Natrium diklofenak dilarutkan terlebih dahulu dengan etanol hingga larut dan kemudian ditambahkan ke dalam campuran sodium alginat sambil terus diaduk konstan dengan stirer hingga homogen. Hasil campuran tersebut kemudian dituang dan diratakan ke *backing membrane*, kemudian dikeringkan pada suhu 45°C selama 6 jam hingga terbentuk matrik yang kering. Masing – masing formula kemudian diuji pelepasannya untuk melihat kadar sodium alginat yang optimal sebagai *drug reservoir*.

Tabel 4.1 : Formula untuk optimasi sodium alginat sebagai *drug reservoir*

Bahan	Berat (mg/ 7,065 cm ²)			
	A	B	C	D
Natrium diklofenak	14	14	14	14
Sodium alginat 3%	736	-	-	-
Sodium alginat 5%	-	736	-	-
Sodium alginat 7%	-	-	736	-
Sodium alginat 9%	-	-	-	736

4.3.2 Optimasi HPMC 4000 Sebagai *Rate Controlling Membrane*

Optimasi HPMC E15 sebagai *rate controlling membrane* dilakukan pada kadar 10%, 15% dan 20%. Setelah terpilih kadar sodium alginat yang optimal sebagai *drug reservoir* maka langkah selanjutnya adalah menambahkan *rate controlling membrane* pada sediaan.

HPMC E15 dilarutkan dalam air terdestilasi hingga dihasilkan HPMC E15 dengan kadar 10%, 15% dan 20%. Propilen glikol kemudian ditambahkan ke dalam campuran sambil terus diaduk selama 10 menit dengan stirer hingga homogen. Mentol dilarutkan dengan etanol dan ditambahkan ke dalam campuran tersebut sambil terus diaduk selama 5 menit dengan stirer hingga homogen. Campuran tersebut kemudian dituang di atas *drug reservoir*. Sediaan tersebut kemudian dikeringkan di oven pada suhu 30 °C selama 2 jam hingga berat konstan dan diuji pelepasan seperti pada 4.7 untuk mengetahui kadar HPMC E15 yang optimal sebagai *rate controlling membrane*.

Tabel 4.2: Formula untuk optimasi HPMC sebagai *rate controlling membrane*

Bahan	Berat (mg/ 7,065cm ²)		
	D	E	F
Natrium diklofenak	14	14	14
Sodium alginat 9 %	736	736	736
HPMC E15 10%	720	-	-
HPMC E15 15%	-	720	-
HPMC E15 20%	-	-	720
Propilen glikol	30	30	30
Mentol	15	15	15

4.4 Pembuatan Sediaan Patch Natrium Diklofenak transdermal patch tipe membran

4.4.1 Formula transdermal patch tipe membran

Tabel 4.3: Formula sediaan *patch* natrium diklofenak transdermal patch tipe membran

Bahan	Fungsi	Berat (mg/ 7,065 cm ²)	
		Kontrol	Formula
Natrium diklofenak	Bahan aktif	14	14
Sodium alginat	Basis	736	736
HPMC E15	Basis	720	720
Propilen glikol	Plastisizer	30	30
Total			

Bahan	Fungsi	Berat (mg/7,065 cm ²)	
		Kontrol	Formula
Mentol	Enhancer	-	15

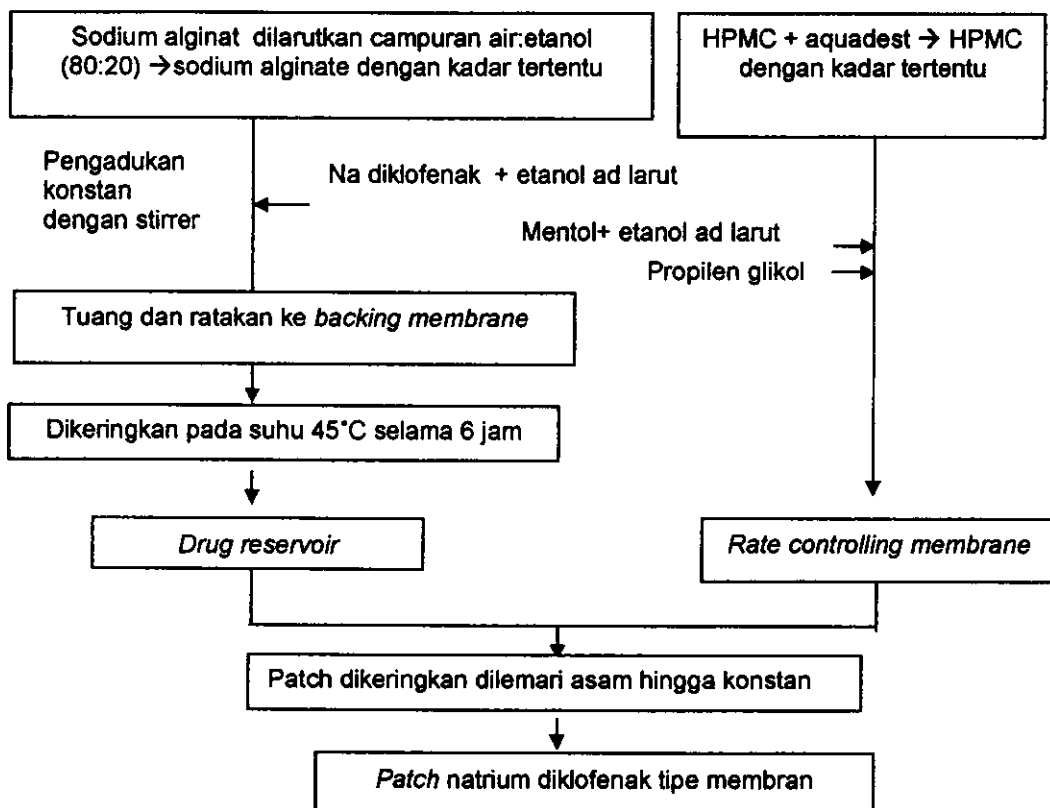
4.4.2 Cara Pembuatan

1) Pembuatan *drug reservoir patch* (tipe *membrane*)

Sodium alginat dilarutkan dalam campuran air:etanol (80:20) dan diaduk dengan menggunakan stirer secara konstan sehingga dihasilkan campuran sodium alginat dengan konsentrasi tertentu. Natrium diklofenak dilarutkan terlebih dahulu dengan etanol hingga larut dan kemudian di tambahkan kedalam campuran sodium alginat sambil terus diaduk konstan dengan stirer hingga homogen. Hasil campuran tersebut kemudian di tuang dan diratakan ke *backing membrane*, kemudian dikeringkan pada suhu 45°C selama 6 jam hingga terbentuk matrik yang kering.

2) Pembuatan *rate controlling membrane*

HPMC dilarutkan dalam air terdestilasi hingga dihasilkan HPMC dengan kadar tertentu dan kemudian ditambahkan dengan mentol yang sebelumnya telah dilarutkan dengan etanol sambil diaduk dengan menggunakan stirer. Propilen glikol kemudian ditambahkan kedalam campuran sambil terus diaduk dengan stirer hingga homogen. Campuran tersebut kemudian dituang diatas matrik kering (1). Patch tersebut kemudian di keringkan di lemari asam hingga berat konstan. Metode pembuatan patch dapat dilihat pada gambar 4.3



Gambar 4.3: Alur pembuatan natrium diklofenak *patch* tipe membran

Patch yang sudah jadi siap untuk dilakukan pemeriksaan seperti *moisture content*, keseragaman berat, uji homogenitas, uji pelepasan dan uji penetrasi.

4.5 Pembuatan Sediaan *Patch* Natrium Diklofenak transdermal *patch* tipe matrik

4.5.1 Formula Natrium Diklofenak transdermal *patch* tipe matrik

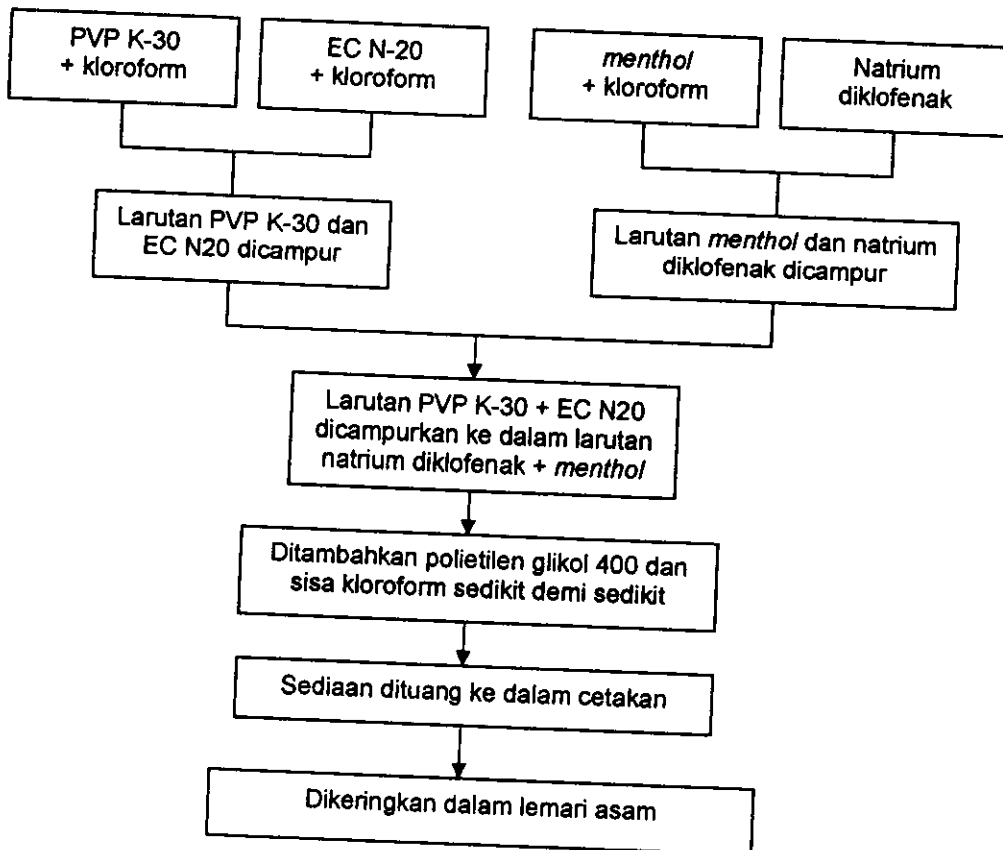
Sediaan *patch* natrium diklofenak tipe *matrix controlled* dengan perbandingan polimer yang berbeda dibuat untuk menghasilkan berat rata-rata 0,500 gram, luas

permukaan $12,56 \text{ cm}^2$ dan replikasi dilakukan sebanyak tiga kali. Rancangan formula tersaji pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Rancangan formula sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matriks

Bahan	Fungsi	Konsentrasi ($\text{mg}/7,065 \text{ cm}^2$)			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Natrium diklofenak	Bahan aktif	14.13 mg/ $7,065 \text{ cm}^2$	14.13 mg/ $7,065 \text{ cm}^2$	14.13 mg/ $7,065 \text{ cm}^2$	14.13 mg/ $7,065 \text{ cm}^2$
EC N-20	Basis	342.78	304.70	266.61	228.52
PVP K-30	Basis	38.09	76.17	114.26	152.35
Polietilen glikol 400	Plastizier	100	100	100	100
Menthol	Enhancer	5	5	5	5

4.5.2 Cara Pembuatan



Gambar 4.4 Skema pembuatan *patch* natrium diklofenak

PVP K-30 dan EC N-20 masing – masing dilarutkan dalam kloroform hingga larut. Larutan PVP K-30 dimasukkan ke dalam larutan EC N-20 sambil diaduk hingga tercampur

merata. Sebelumnya telah dibuat larutan *menthol* dengan cara ditimbang *menthol* sejumlah 0,500 gram, dilarutkan dalam kloroform hingga tepat 100,0 mL. Untuk masing – masing formula, digunakan 1,0 mL larutan *menthol* dituang ke dalam natrium diklofenak, diaduk sampai terlarut. Campuran natrium diklofenak dan *menthol* dimasukkan ke dalam campuran PVP K-30 dan EC N-20. Pengadukan dilakukan secara hati – hati dan merata hingga semua bahan tercampur. Polietilen glikol 400 dan sisa larutan kloroform ditambahkan sedikit demi sedikit sambil terus dilakukan pengadukan hingga homogen. Setelah homogen, sediaan dituang ke dalam cetakan. Sediaan *patch* natrium diklofenak dikeringkan dalam lemari asam.

4.6 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Natrium Diklofenak

4.6.1 Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* natrium diklofenak dilakukan secara visual meliputi bentuk, warna dan bau.

4.6.2 *Moisture Content*

Uji ini dilakukan dengan menimbang sediaan *patch* dan menyimpannya didalam desikator yang mengandung silika aktif pada suhu ruangan selama 24 jam. Masing masing *patch* ditimbang hingga menunjukkan berat yang konstan (Ubaidulla *et al.*, 2007).

$$\%MC = \frac{\text{berat akhir} - \text{berat awal}}{\text{berat akhir}} \times 100 \% \dots\dots\dots (1)$$

4.6.3 Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan mengamati homogenitas pada permukaan sediaan *patch* dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy*

4.7 Penentuan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch*

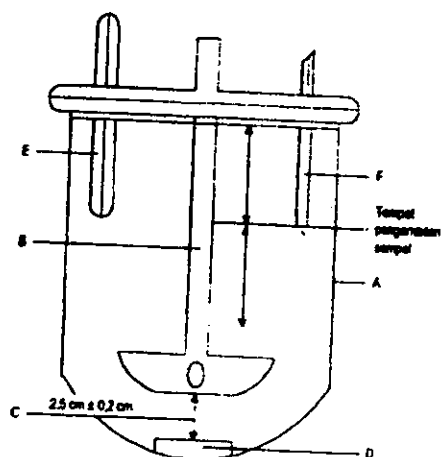
4.7.1 Pembuatan Media Pelepasan

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4±0,5 sebagai media pelepasan dibuat dengan cara yang sama dengan pembuatan larutan dapar pada 4.2.1

4.7.2 Uji Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch* (United Stated Pharmacopoeia, 2002)

Alat dan perlengkapan percobaan uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan *patch* yang digunakan disesuaikan dengan metode di USP XXV dan British Pharmacopoeia

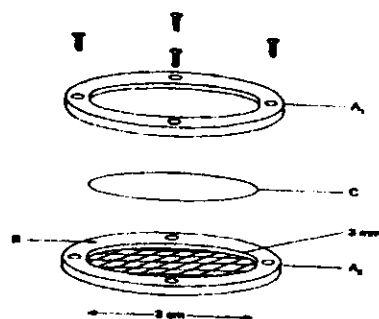
2002. Alat yang digunakan adalah rangkaian alat uji pelepasan yaitu bejana uji penetrasi, pengaduk tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Sel difusi terdiri dari cover dan *reservoir*. Gambar alat dapat dilihat pada gambar 4.5



- Keterangan gambar :
- A: Tabung uji pelepasan yang berisi larutan media
 - B: Paddle (pengaduk) yang diatur kecepatannya
 - C: Jarak antara ujung paddle dengan membran
 - D: Disk yang berisi sediaan
 - E: Termometer (temperatur penelitian $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$)
 - F: Tabung untuk mengambil cuplikan

Gambar 4.5: Rangkaian alat uji pelepasan dan penetrasi (British Pharmacopoeia, 2002)

Sel difusi terbuat dari bahan stainless steel berbentuk silinder pipih. Sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, sel difusi dilengkapi dengan karet penyekat berbentuk ring sebagai penghubung antara tempat sediaan dengan penutupnya. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 4.6



- Keterangan Gambar :
- A1,A2 : Bagian atas dan bawah disk yang terbuat dari kuningan
 - A2 : Tempat sediaan
 - B : Ring dari karet
 - C : Membran

Gambar 4.6: Sel difusi (British Pharmacopoeia, 2002)

Bejana uji diisi dengan media pelepasan sebanyak 500 ml yang terlebih dahulu dipanaskan sampai mencapai suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. sel difusi diletakkan didasar bejana uji dengan bagian cover menghadap keatas kemudian dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Pada setiap waktu tertentu diambil cuplikan sebanyak 5,0 ml di tengah-tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atas daun dayung, tidak lebih dari satu cm dari dinding bejana. Setiap kali pengambilan cuplikan, bejana disolusi ditambah larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ dengan temperatur dan volume yang sama

Pengambilan sampel dilakukan selama 8 jam dengan rentang pengambilan pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360. Replikasi dilakukan 3 kali dan kadar yang terbaca kemudian dilakukan perhitungan koreksi disolusi menurut Wurster dan Taylor (Wurster dan Taylor., 1965; El Kamel *et al.*, 2002)

$$C_n = C'n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{N-1} C_s \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan: C_n = kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)
 C'n = kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada kadar spektrofotometer) (ppm)
 C_s = kadar terbaca dari sampel sebelumnya
 a = volume sampel yang diambil
 b = volume media

4.7.3 Perhitungan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak

Penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas dari basis persatuan luas membran setiap waktu dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu (µg/mL) yang kemudian dikoreksi dengan koreksi Wurster lalu dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi luas permukaan membran.

4.7.4 Profil Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch*

Profil pelepasan natrium diklofenak *in vitro* dapat dilihat dengan membuat kurva hubungan antara jumlah natrium diklofenak yang terlepas (µg/cm²) terhadap akar waktu (menit^{1/2}).

4.7.5 Penentuan Kecepatan Pelepasan (fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan *Patch*

Berdasarkan kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas (µg/cm²) terhadap akar waktu (menit^{1/2}) dan dihitung regresi liniernya. Berdasarkan hukum Higuchi, slope dari persamaan regresi merupakan kecepatan penetrasi (fluks) natrium diklofenak dari basis.

4.8 Penentuan Uji Penetrasi perkutan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch*

Penentuan uji penetrasi perkutan dari sediaan natrium diklofenak sama dengan penentuan uji pelepasan, mulai dari penyiapan alat, media penitansi, sel difusi dan samplingnya. Pada uji penetrasi juga dihitung perhitungan jumlah kumulatif natrium diklofenak, pembuatan profil penetrasi perkutan natrium diklofenak dari sediaan patch

maupun penentuan kecepatan penetrasi perkutan (fluks) natrium diklofenak dari sediaan *patch*. Yang membedakan uji penetrasi dan uji pelepasan hanya terdapat pada penggunaan membran yang digunakan untuk uji. Pada uji pelepasan tidak digunakan membran uji atau dengan membran berpori sedangkan pada uji penetrasi digunakan kulit tikus sebagai membran uji.

4.8.1 Penyiapan Membran Uji

Tikus dari galur Wistar jantan dengan umur 6 – 8 minggu dikorbankan dengan menggunakan eter. Bulu – bulu yang terdapat pada hewan coba dicukur halus dan kulit diambil dari bagian abdominal.

4.8.2 Perhitungan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak

Penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi persatuan luas membran setiap waktu dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g/mL}$) yang kemudian dikoreksi dengan koreksi Wurster lalu dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi luas permukaan membran.

4.8.3 Profil Penetrasi Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch*

Profil penetrasi natrium diklofenak *in vitro* dapat dilihat dengan membuat kurva hubungan antara jumlah natrium diklofenak yang terpenetrasi ($\mu\text{g/cm}^2$) terhadap waktu (menit).

4.8.4 Penentuan Kecepatan Penetrasi (fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan *Patch*

Berdasarkan kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi ($\mu\text{g/cm}^2$) terhadap waktu (menit) dan dihitung regresi liniernya. Berdasarkan hukum Fick, slope dari persamaan regresi merupakan kecepatan penetrasi (fluks) natrium diklofenak dari basis.

4.9 Analisa Data

Data % *moisture content*, fluks pelepasan dan fluks penetrasi sediaan *patch* natrium diklofenak dianalisa dengan uji T untuk melihat apakah enhancer memberikan perbedaan bermakna terhadap sediaan. Apabila hasil yang diperoleh $F_{\text{hitung}} > F_{\text{tabel}}$ menunjukkan adanya perbedaan bermakna.

TAHAPAN SASARAN, LUARAN DAN METODOLOGI

No.	Tahapan	Sasaran	Luaran	Metodologi
1	Tahap I Praformulasi	Memperoleh informasi sifat fisikokimia, farmakologi sebagai dasar formulasi sediaan patch	Data sifat fisikokimia, farmakologi sebagai dasar formulasi sediaan patch	Penentuan sifat fisikokimia bahan yang aktif dan bahan penyusun sediaan patch dengan menggunakan DTA, Spektrofotometer
2	Tahap II Formulasi sediaan Patch	Memperoleh informasi sediaan patch dan faktor-faktor yang berperan pada formulasi	Sediaan dengan tipe membrane dan patch tipe matriks dengan berbagai komposisi dengan bahan aktif Natrium Diklofenak	Formulasi sediaan patch tipe tipe membran dengan berbagai formula dan matriks dengan berbagai komposisi dengan bahan aktif natrium Diklofenak
3	Tahap III Uji fisik sediaan Patch	Memperoleh informasi sifat fisik sediaan yang berperan terhadap stabilitas, efektivitas dan karakteristik sediaan patch	Data sifat fisik sediaan patch tipe matriks dan tipe membran	Evaluasi secara fisik sediaan patch meliputi uji organoleptis, <i>moisture content</i> sediaan patch.
4	Tahap IV Pengamatan homogenitas sediaan dengan SEM	Memperoleh informasi homogenitas sediaan patch baik tipe membrane maupun tipe matriks	Data homogenitas sediaan patch baik tipe membrane maupun tipe matriks	Penentuan homogenitas sediaan dan distribusi pembawa dengan pengamatan permukaan patch menggunakan mikroskop electron dan Scanning Electron Microscopy (SEM)
5	Tahap V Uji Pelepasan	Memperoleh data jumlah natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan patch	Data fluks pelepasan natrium diklofenak dari sediaan patch tipe membrane dan tipe matrik dengan berbagai formula	Uji pelepasan Natrium diklofenak dari sediaan patch tipe membrane dan tipe matrix dengan menggunakan alat disolusi USP XXV dilengkapi dengan sel difusi dengan media reseptor dapar fosfat salin pH 7,4 dan suhu percobaan 37°C. Jumlah obat yang berpenetrasi ditentukan dengan metode Spektrofotometer. Data yang didapatkan dihitung fluks nya dengan menggunakan rumus Higuchi.

6	Tahap VI Uji Penetrasi secara In Vitro	Memperoleh data jumlah natrium diklofenak yang berpenetrasi menembus kulit tikus putih (Wistar rat) dari sediaan patch	Data fluks penetrasi Natrium Diklofenak dari sediaan patch tipe membrane dan tipe matrik dengan berbagai formula yang menembus kulit tikus putih (Wistar rat)	Tikus putih (Wistar Rat) usia 6-8 Minggu dengan berat 170-180 gram diambil kulitn abdominalnya setelah dibunuh dengan menggunakan eter. Uji penetrasi natrium diklofenak dari sediaan patch tipe membrane dan tipe matrix dengan menggunakan alat disolusi USP XXV dilengkapi dengan sel difusi dengan media reseptor dapar fosfat salin pH 7,4 dan suhu percobaan 37°C. Jumlah obat yang berpenetrasi ditentukan dengan metode Spektrofotometer. Data yang didapatkan dihitung fluks nya dengan menggunakan rumus Fick.
---	--	--	---	--

V. HASIL DAN PEMBAHASAN

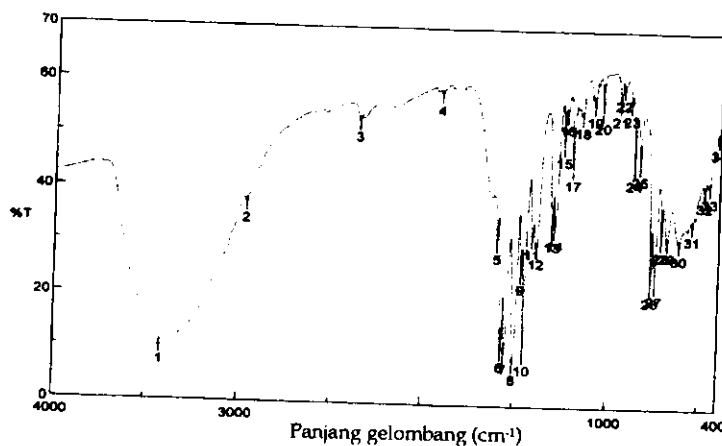
5.1 Identifikasi Kualitatif Natrium Diklofenak

Hasil identifikasi kualitatif natrium diklofenak yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada tabel 5.1, gambar 5.1, gambar 5.2, dan gambar 5.3.

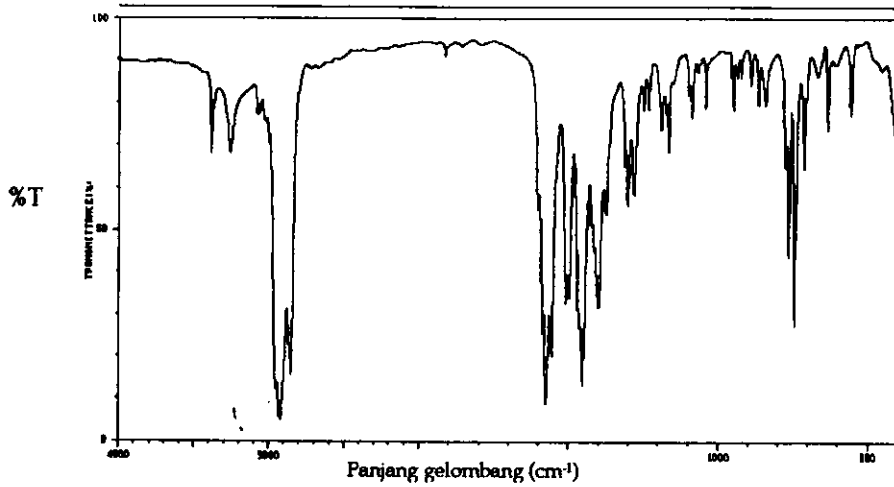
Tabel 5.1. Hasil pemeriksaan kualitatif natrium diklofenak

Pemeriksaan ¹	Pengamatan	Pustaka (Lund, 1994; Mc Evoy, 2002; SDBS, 2006)
1. Organoleptis	Serbuk berwarna putih, tidak berbau	Serbuk yang tidak berbau, berwarna putih serta larut dalam air ¹
2. Suhu Lebur (DTA)	294.7 ⁰ C	283-285 ⁰ C ²
3. Identifikasi - Spektrum Infra Merah	Bilangan gelombang spesifik (cm ⁻¹) 2966 1573.63 1603.52 1453.1 771.387	Bilangan gelombang spesifik (cm ⁻¹) ³ 2864 1676 1509 1401 748

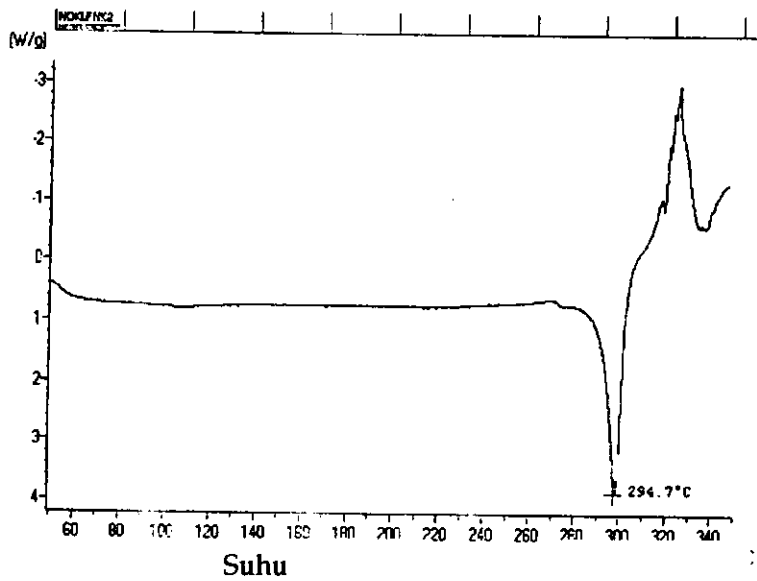
Keterangan : 1) Lund, 1994
2) Mc Evoy, 2002
3) *Statistical Database System (SDBS)*, 2006



Gambar 5.1 Hasil pemeriksaan spektra infra merah natrium diklofenak pada bilangan gelombang 400.0 - 4000.0 cm⁻¹ menggunakan FTIR 4200 type A



Gambar 5.2 Spektra infra merah natrium diklofenak pustaka pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} (SDBS., 2010)



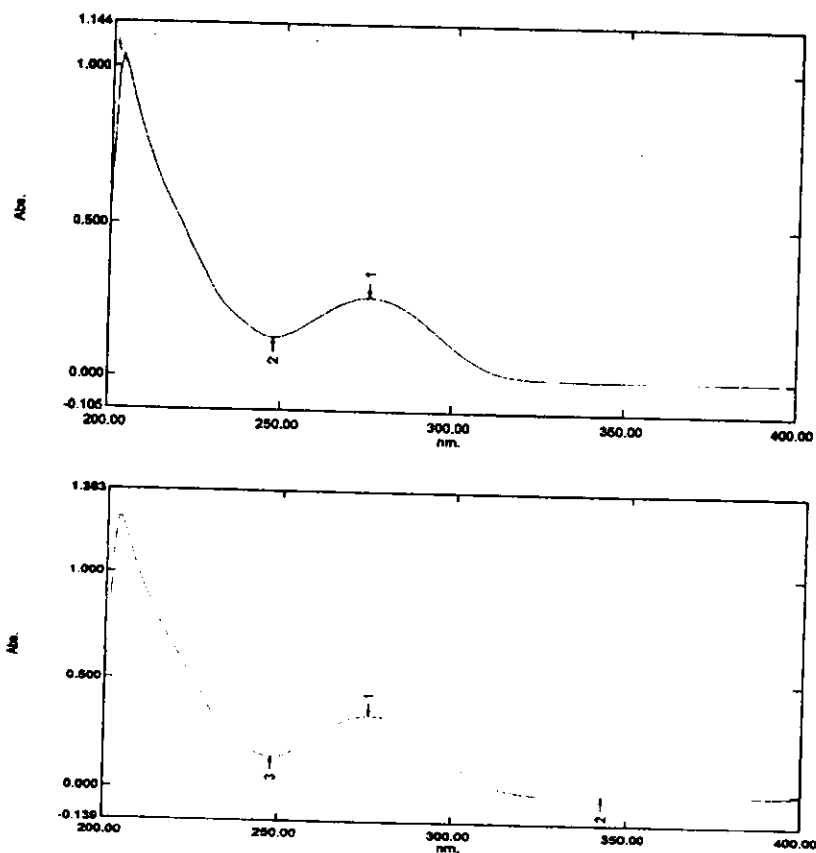
Gambar 5.3 Hasil pemeriksaan suhu lebur natrium diklofenak menggunakan alat *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Berdasarkan tabel 5.1, gambar 5.1, gambar 5.2 dan gambar 5.3 maka natrium diklofenak yang digunakan pada penelitian ini adalah identik dengan pustaka.

5.2 PENENTUAN KURVA BAKU NATRIUM DIKLOFENAK

5.2.1 Hasil Penentuan Panjang Gelombang Maksimal

Panjang gelombang maksimal ditentukan dengan mengukur nilai serapan larutan baku kerja natrium diklofenak dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ dengan konsentrasi 8,00 dan 10,00 $\mu\text{g/mL}$ pada panjang gelombang 200–400 nm. Dari hasil pengamatan diperoleh panjang gelombang maksimum (λ) natrium diklofenak yaitu 276 nm. Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada gambar 5.4.



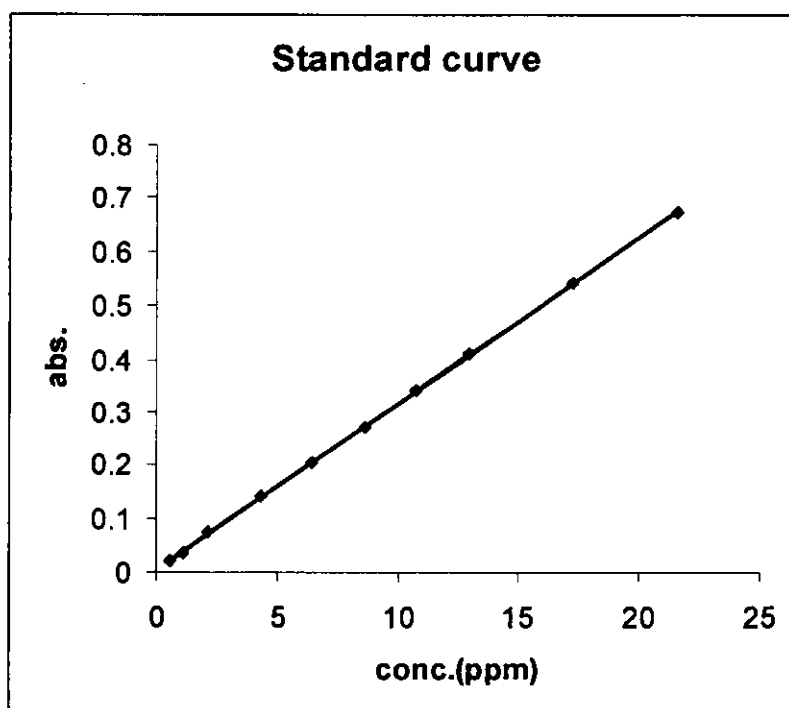
Gambar 5.4. Kurva serapan larutan baku kerja natrium diklofenak 8,00 dan 10,22 $\mu\text{g/mL}$ dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$

5.2.2 Hasil Penentuan Kurva Baku Natrium Diklofenak Dalam Larutan Dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$

Kurva baku dibuat dari hasil pengukuran serapan larutan baku kerja natrium diklofenak dalam dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ pada konsentrasi 0,5385; 1,077; 2,154; 4,308; 6,462; 8,616; 10,77; 12,924; 17,232; 21,540 $\mu\text{g/mL}$ diamati pada panjang gelombang maksimum 276 nm. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada tabel V.2 sedangkan kurva serapan terhadap kadar natrium diklofenak dapat dilihat pada gambar 5.5.

Tabel 5.2. Nilai serapan natrium diklofenak berbagai kadar dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ pada panjang gelombang (λ) maksimum 276 nm

No	Kadar ($\mu\text{g/mL}$)	Nilai serapan
1	0,5385	0,020
2	1,077	0,036
3	2,154	0,073
4	4,308	0,142
5	6,462	0,206
6	8,616	0,270
7	10,770	0,343
8	12,924	0,413
9	17,232	0,542
10	21,540	0,674



Gambar 5.5. Profil kurva baku natrium diklofenak berbagai kadar dalam larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ pada panjang gelombang 276 nm. Persamaan regresi untuk kurva baku adalah $y = 0.0312x + 0.0048$.

Persamaan regresi untuk kurva diatas adalah $y = 0.0312x + 0.0048$ dengan koefisien korelasi $r = 0.9998$ lebih besar dari r tabel = 0.632. Berarti persamaan garis yang didapat adalah linier. Dengan demikian persamaan garis tersebut bisa digunakan sebagai kurva baku dan dapat digunakan untuk menghitung kadar natrium diklofenak.

5.3 Optimasi *Drug Reservoir* Dan *Rate Controlling Membrane*

5.3.1 Optimasi Natrium Alginat Sebagai *Drug Reservoir*

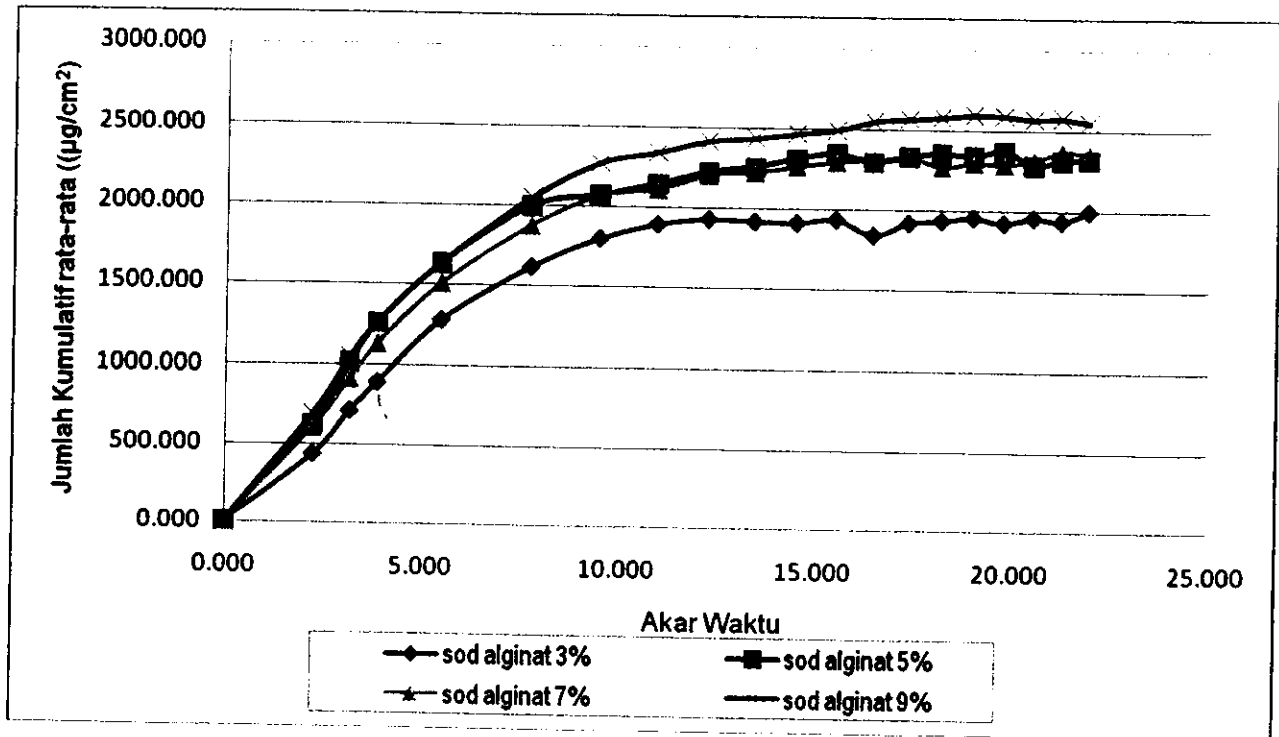
5.3.1.1 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak Yang Lepas Dari *Drug Reservoir*

Hasil penentuan optimasi jumlah kumulatif rata – rata natrium diklofenak yang terlepas dari *drug reservoir* (natrium alginat) pada masing-masing formula selama 8 jam dapat dilihat pada tabel 5.3. Dari hasil jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas selanjutnya digunakan untuk membuat kurva hubungan antara akar waktu vs jumlah obat yang terlepas (gambar 5.6).

Tabel 5.3 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari *drug reservoir* pada berbagai kadar Natrium alginat

t	\sqrt{t} (menit ^{1/2})	Jumlah Kumulatif Natrium diklofenak yang terlepas* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
		Formula A (3%)	Formula B (5%)	Formula C (7%)	Formula D (9%)
0	0,000	0,00 ± 0,000	0,00 ± 0,000	0,00 ± 0,000	0,00 ± 0,000
5	2,236	416,60 ± 295,11	626,95 ± 118,01	608,81 ± 246,71	662,35 ± 44,24
10	3,162	727,90 ± 310,18	1049,83 ± 115,96	921,88 ± 225,36	1017,54 ± 65,65
15	3,873	897,31 ± 269,88	1295,20 ± 120,29	1131,36 ± 221,05	1238,79 ± 64,28
30	5,477	1323,91 ± 240,41	1647,69 ± 157,99	1519,04 ± 269,02	1622,80 ± 76,70
60	7,746	1711,50 ± 13,29	2038,31 ± 148,85	1888,85 ± 368,78	2026,59 ± 85,58
90	9,487	1918,73 ± 134,43	2110,23 ± 186,33	2068,68 ± 345,43	2308,08 ± 183,64
120	10,954	2024,35 ± 191,22	2183,50 ± 195,73	2149,08 ± 364,06	2388,74 ± 138,44
150	12,247	2032,19 ± 214,92	2268,15 ± 186,40	2253,45 ± 365,26	2430,35 ± 119,86
180	13,416	2050,40 ± 255,28	2271,26 ± 213,38	2292,29 ± 354,75	2438,32 ± 98,61
210	14,491	2046,05 ± 245,32	2348,41 ± 210,32	2317,62 ± 391,67	2506,44 ± 84,02
240	15,492	2018,78 ± 214,51	2383,96 ± 206,83	2337,53 ± 330,17	2513,17 ± 68,91
270	16,432	1920,22 ± 367,70	2323,06 ± 216,44	2386,87 ± 453,87	2567,67 ± 78,89
300	17,321	2022,07 ± 274,43	2349,67 ± 236,47	2380,56 ± 370,00	2581,82 ± 88,10
330	18,166	2027,63 ± 246,52	2406,65 ± 186,34	2310,18 ± 339,99	2581,20 ± 83,71
360	18,974	2054,90 ± 220,14	2396,63 ± 219,30	2345,01 ± 356,35	2599,34 ± 87,08
390	19,748	2068,02 ± 276,46	2443,40 ± 195,49	2333,27 ± 327,80	2594,23 ± 112,71
420	20,494	2071,93 ± 230,51	2346,33 ± 188,93	2355,07 ± 343,29	2580,57 ± 94,40
450	21,213	2052,31 ± 299,66	2355,19 ± 196,15	2424,10 ± 336,45	2577,41 ± 119,63
480	21,909	2058,16 ± 298,07	2368,14 ± 208,00	2390,00 ± 340,43	2551,67 ± 93,16

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi ± SD.

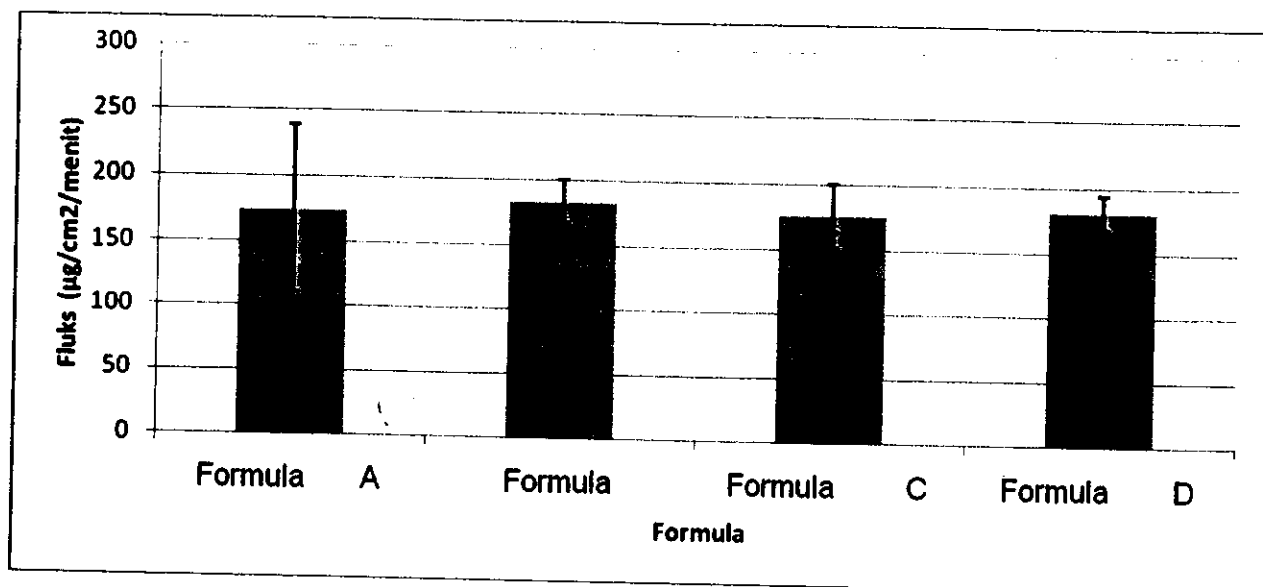


Gambar 5.6 Profil kurva hubungan antara akar waktu (menit^{1/2}) vs jumlah kumulatif rerata (µg/cm²) natrium diklofenak yang terlepas dari *drug reservoir*. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi.

Selanjutnya dari masing-masing kurva hubungan antara akar waktu vs jumlah kumulatif obat yang terlepas (µg/cm²) di atas, dibuat persamaan regresi linier mulai dari menit ke 5 - 60. Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula *drug reservoir* dapat dilihat pada tabel 5.4. Gambar 5.7 adalah histogram dari nilai fluks pelepasan pada optimasi natrium alginat sebagai *drug reservoir*.

Tabel 5.4 Nilai fluks dari berbagai formula *drug reservoir* (µg/cm²/menit^{1/2})

Replikasi	Fluks (µg/cm ² /menit ^{1/2})			
	Formula A	Formula B	Formula C	Formula D
R1	200,83	225,97	262,64	237,56
R2	191,03	256,09	221,4	255,32
R4	306,35	251,67	219,37	230,63
Jumlah	698,21	733,73	703,41	723,51
Rerata	174,55	183,43	175,85	180,88
SD	63,94	16,26	24,48	12,74



Gambar 5.7 Histogram fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$) pelepasan natrium diklofenak dari berbagai formula *drug reservoir*. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi.

Berdasarkan uji statistik harga fluks pelepasan natrium diklofenak yang terlepas dari empat formula tidak berbeda bermakna. Sedangkan dari pengamatan organoleptis sediaan didapatkan hasil bahwa formula D yaitu dengan kadar natrium alginate 9% adalah yang paling baik. Berdasarkan hal tersebut maka sebagai *drug reservoir* sediaan patch dengan tipe membran digunakan formula D.

5.3.2 Optimasi HPMC E15 Sebagai *Rate Controlling Membran*

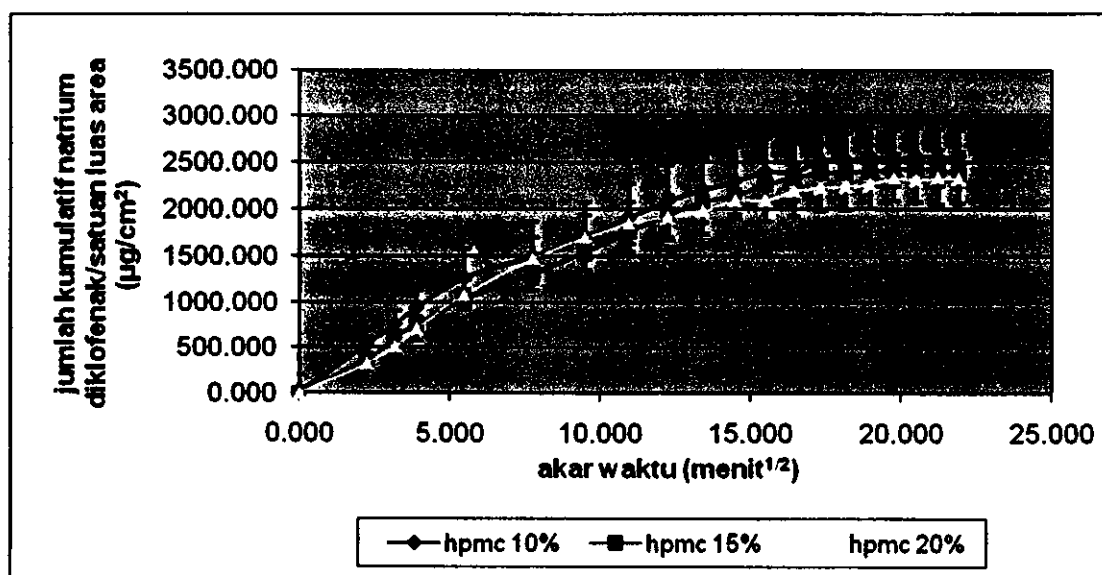
5.3.2.1 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari *Rate Controlling Membrane*

Pada penentuan *rate controlling membrane* digunakan formula D (natrium alginat 9%) sebagai *drug reservoir* dari natrium diklofenak. Sebagai *rate controlling membran* digunakan HPMC dengan kadar 10% (Formula E), 15% (Formula F) dan 20% (Formula H). Hasil penentuan jumlah kumulatif rata – rata natrium diklofenak yang terlepas dari *rate controlling membran* dengan menggunakan HPMC E15 pada masing-masing formula (E, F dan H) selama 8 jam dapat dilihat pada tabel 5.5 dan gambar 5.8.

Tabel 5.5 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari *rate controlling membran* pada berbagai formula

t	\sqrt{t} (menit $^{1/2}$)	Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)		
		Formula E (10%)	Formula F (15%)	Formula H (20%)
0	0,000	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00
5	2,236	528,52 \pm 94,75	356,89 \pm 42,59	325,10 \pm 87,57
10	3,162	757,61 \pm 149,89	615,27 \pm 49,63	512,08 \pm 105,98
15	3,873	936,78 \pm 197,49	753,16 \pm 56,80	709,75 \pm 126,46
30	5,477	1268,96 \pm 313,14	1031,24 \pm 100,45	1083,71 \pm 157,15
60	7,746	1496,83 \pm 369,36	1313,77 \pm 107,98	1480,61 \pm 216,76
90	9,487	1712,30 \pm 362,40	1546,42 \pm 85,39	1707,59 \pm 227,28
120	10,954	1911,02 \pm 366,14	1764,97 \pm 43,63	1854,24 \pm 223,66
150	12,247	2088,40 \pm 378,73	1943,30 \pm 58,22	1918,44 \pm 236,62
180	13,416	2205,84 \pm 343,24	2077,38 \pm 41,79	1986,36 \pm 248,34
210	14,491	2301,51 \pm 367,67	2154,32 \pm 40,72	2100,45 \pm 208,20
240	15,492	2398,48 \pm 356,16	2264,71 \pm 66,67	2100,83 \pm 236,28
270	16,432	2399,44 \pm 308,38	2343,68 \pm 46,48	2198,36 \pm 267,94
300	17,321	2519,66 \pm 301,46	2386,05 \pm 33,48	2232,60 \pm 252,36
330	18,166	2523,89 \pm 294,23	2398,56 \pm 48,47	2251,08 \pm 253,43
360	18,974	2558,70 \pm 316,96	2410,78 \pm 54,02	2275,46 \pm 264,84
390	19,748	2542,41 \pm 298,02	2426,78 \pm 76,79	2342,23 \pm 250,58
420	20,494	2565,68 \pm 305,26	2442,82 \pm 44,08	2329,46 \pm 234,76
450	21,213	2556,09 \pm 304,76	2412,73 \pm 79,79	2343,42 \pm 291,14
480	21,909	2562,79 \pm 283,01	2408,65 \pm 166,84	2337,61 \pm 274,20

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi \pm SD



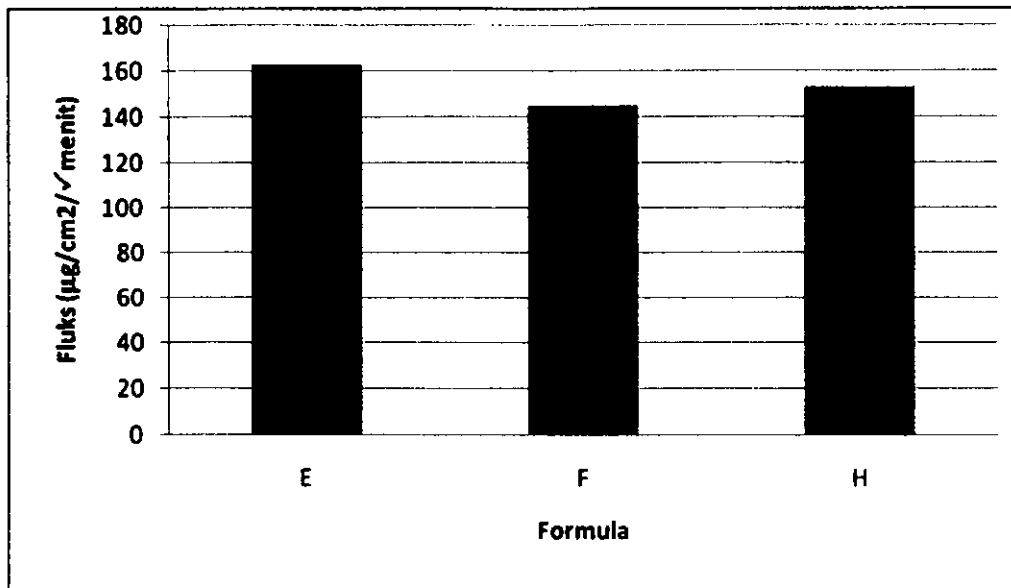
Gambar 5.8 Profil Kurva hubungan antara akar waktu vs jumlah kumulatif rata-rata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Natrium diklofenak yang terlepas dari *Rate Controlling Membran*. Data merupakan rerata dari lima kali replikasi.

5.3.2.2 Hasil Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks) Natrium Diklofenak dari *Rate Controlling Membran*

Dari data hasil pelepasan di atas, pada tiap-tiap kurva dibuat persamaan regresi linier antara akar waktu ($\sqrt{\text{menit}}$) versus jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang terlepas mulai dari menit ke 5 - 210. Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula *rate controlling membran* dapat dilihat pada tabel 5.6. Sedangkan histogram fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) pelepasan natrium diklofenak dari berbagai formula *rate controlling membrane* dapat dilihat pada gambar 5.9.

Tabel 5.6 Nilai fluks dari berbagai formula *rate controlling membrane* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\sqrt{\text{menit}}$)

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ menit}^{1/2}$)		
	Formula E	Formula F	Formula H
R1	172,13	146,07	153,9
R2	167,86	142,38	147,71
R3	149,02	146,15	157,16
Jumlah	489,01	434,6	458,77
Rerata	163,00	144,87	152,92
SD	12,23	2,15	4,80



Gambar 5.9 Histogram Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\sqrt{\text{menit}}$) pelepasan natrium diklofenak dari berbagai formula *rate controlling membrane*. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi.

Berdasarkan uji statistik didapatkan bahwa formula $F < \text{Formula E} = \text{Formula H}$. Sedangkan dari pengamatan fisik kadar HPMC 20% adalah yang paling baik. Sehingga untuk penelitian patch tipe membran yang digunakan lebih lanjut adalah yang terdiri dari 9% reservoir natrium alginate dan 20% HPMC15 (Formula H) sebagai *rate controlling membrane*.

5.4. Hasil Pemeriksaan Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Berdasarkan hasil yang didapat pada uji optimasi untuk mendapatkan *drug reservoir* dan membran yang digunakan sebagai *rate controlling membrane* maka dibuat sediaan patch tipe membran dengan penambahan enhancer (mentol). Sebagai kontrol adalah sediaan patch tipe membran tanpa mentol. Selanjutnya dilakukan uji fisik dan efektivitasnya. Uji fisik meliputi organoleptis, homogenitas sediaan dan *moisture content*. Sedangkan uji efektivitas yang dilakukan meliputi uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan dan uji penetrasi melewati kulit tikus.

5.4.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

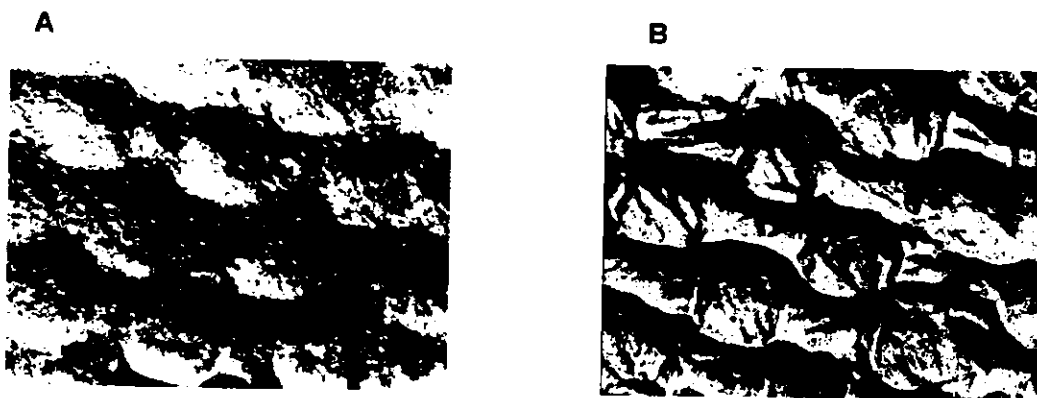
Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran pada tabel 5.7 Hasil pengamatan organoleptis sediaan patch tipe membrane menunjukkan bahwa sediaan yang dihasilkan aseptabel.

Tabel 5.7 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

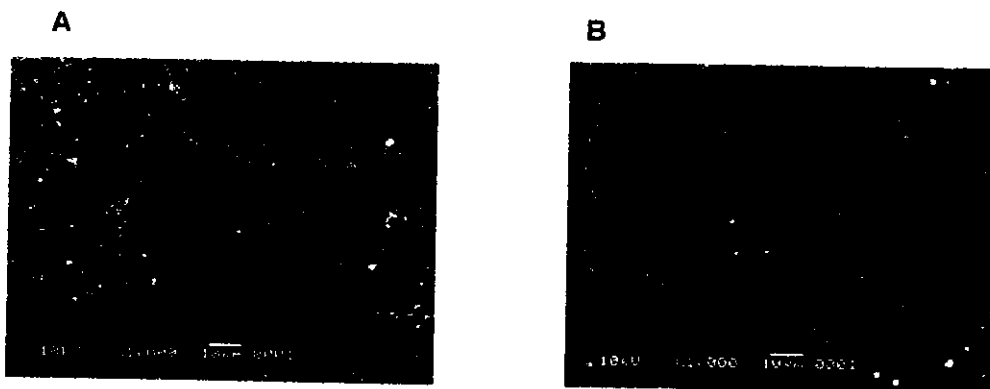
Formula	Pengamatan		
	Bentuk	Warna	Bau
Tanpa Mentol	Bundar, tipis, lentur, permukaan licin.	Bening agak sedikit kecoklatan	Sedikit berbau seperti alkohol
Dengan Mentol	Bundar, tipis, lentur, permukaan licin	Bening agak sedikit kecoklatan	Bau mentol

5.4.2 Hasil uji homogenitas sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membrane dengan mikroskop electron dan SEM

Hasil uji homogenitas sediaan patch natrium diklofenak tipe membran dengan menggunakan mikroskop electron dengan perbesaran 100x dapat dilihat pada gambar 5.10. Sedangkan hasil pengamatan dengan menggunakan SEM dapat dilihat pada gambar 5.11.



Gambar 5.10 Hasil foto formula patch tipe membrane dengan menggunakan mikroskop electron Olympus Type Three Nokuler DX 41 TF dengan perbesaran 100x. A: Patch tipemembran dengan mentol; B: Patch tipemembran tanpa mentol.



Gambar 5.11 Hasil foto formula patch tipe membrane dengan menggunakan SEM dengan perbesaran 1.000x. A: Patch tipe membran dengan mentol; B: Patch tipe membran tanpa mentol.

Gambar 5.10 A menunjukkan gambar patch natrium diklofenak tipe membran dengan penambahan enhancer mentol dan terlihat permukaannya berbintik-bintik. Hal ini kemungkinan disebabkan mentol yang ditambahkan terdispersi patch. Sedangkan pada patch natrium diklofenak tanpa mentol (gambar 5.10B) menunjukkan permukaan yang berkerut. Pada hasil pengamatan sediaan patch natrium diklofenak tipe membrane dengan menggunakan SEM pada pembesaran 1.000x terlihat bahwa penambahan mentol menunjukkan adanya partikel2 putih (gambar 5.11A) berbeda dengan yang terlihat pada sediaan patch natrium diklofenak tanpa mentol (gambar 5.11B).

5.4.3 Hasil Penentuan *Moisture Content* sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran

Hasil penentuan *Moisture Content* sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membrane dapat dilihat pada tabel 5.8.

Table 5.8 *Moisture Content* (%) sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran

Replikasi	MC					
	Tanpa mentol			Dengan Mentol		
	awal	akhir	%MC	awal	akhir	%MC
R1	0,456	0,401	13,577	0,517	0,460	12,304
R2	0,466	0,407	14,539	0,504	0,453	11,185
R3	0,516	0,460	12,359	0,511	0,459	11,191
Jumlah			40,475			34,680
Rerata			13,492			11,560
SD			1,093			0,645

Pada tabel 5.8 terlihat bahwa sediaan natrium diklofenak tipe membran dengan mentol nilai *moisture content* lebih kecil dari pada yang tanpa mentol dan secara statistik nilai ini berbeda bermakna. Berarti sediaan patch natrium diklofenak dengan mentol lebih hidrofobik sehingga kandungan airnya lebih sedikit. Hal ini kemungkinan disebabkan adanya mentol pada sediaan membuat air yang terikat menjadi berkurang. Berkurangnya jumlah air pada sediaan dibanding dengan yang tidak mengandung mentol tidak membuat sediaan menjadi rapuh.

5.5 Hasil Uji Pelepasan Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

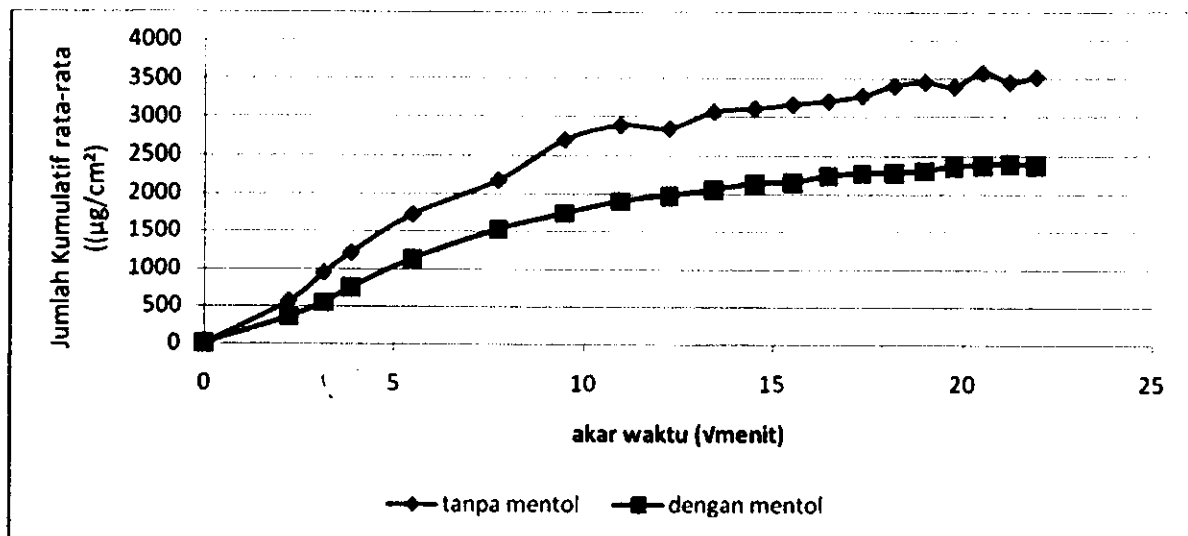
5.5.1 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Hasil penentuan jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan transdermal patch tipe membran pada masing-masing formula dengan sodium alginate 9% sebagai *drug reservoir* dan HPMC E15 20% sebagai *rate controlling membrane* dapat dilihat pada tabel 5.9.

Tabel 5.9 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang terlepas dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

t	\sqrt{t} (menit ^{1/2})	Jumlah Kumulatif Natrium diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
		Tanpa Mentol	Dengan Mentol
0	0,000	0 ± 0	0 ± 0
5	2,236	558,60 ± 166,53	350,76 ± 87,72
10	3,162	937,32 ± 353,25	539,87 ± 104,72
15	3,873	1209,28 ± 469,42	739,92 ± 124,70
30	5,477	1724,03 ± 635,32	1126,61 ± 162,08
60	7,746	2171,48 ± 728,24	1523,33 ± 206,34
90	9,487	2697,04 ± 815,28	1741,84 ± 207,26
120	10,954	2886,56 ± 1008,22	1902,32 ± 207,56
150	12,247	2845,30 ± 1008,16	1977,39 ± 230,00
180	13,416	3059,79 ± 1056,95	2051,62 ± 242,90
210	14,491	3103,90 ± 998,365	2137,19 ± 204,63
240	15,492	3155,93 ± 1025,29	2152,10 ± 231,63
270	16,432	3202,94 ± 1081,45	2236,62 ± 251,10
300	17,321	3271,46 ± 1165,31	2269,22 ± 236,10
330	18,166	3402,57 ± 1199,31	2279,070 ± 235,50
360	18,974	3452,64 ± 1257,14	2304,12 ± 255,69
390	19,748	3391,38 ± 1151,56	2359,26 ± 236,48
420	20,494	3572,73 ± 1197,72	2378,41 ± 235,66
450	21,213	3447,53 ± 1227,13	2394,47 ± 283,56
480	21,909	3514,30 ± 1284,90	2371,04 ± 298,67

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi dengan SD.



Gambar 5.12 Kurva hubungan antara akar waktu vs jumlah kumulatif rata-rata ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Natrium diklofenak yang terlepas dari Natrium diklofenak transdermal patch tipe membran. Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi.

5.5.2 Hasil Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Dari data hasil pelepasan di atas, dibuat persamaan regresi linier antara akar waktu ($\sqrt{\text{menit}}$) versus jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang terlepas mulai dari menit ke 5 - 210. Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel 5.10.

Tabel 5.10 Nilai fluks pelepasan Natrium Diklofenak dari sediaan patch tipe membrane ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)	
	Tanpa mentol	Dengan Mentol
Rerata	206,85	146,57
SD	67,49	11,13

Nilai fluks sediaan patch natrium diklofenak tipe membran dengan penambahan mentol lebih tinggi daripada yang tanpa mentol. Berdasarkan hasil statistik perbedaan nilai fluks pelepasan sediaan patch natrium diklofenak tipe membrane adalah tidak berbeda bermakna.

5.6 Uji Penetrasi Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

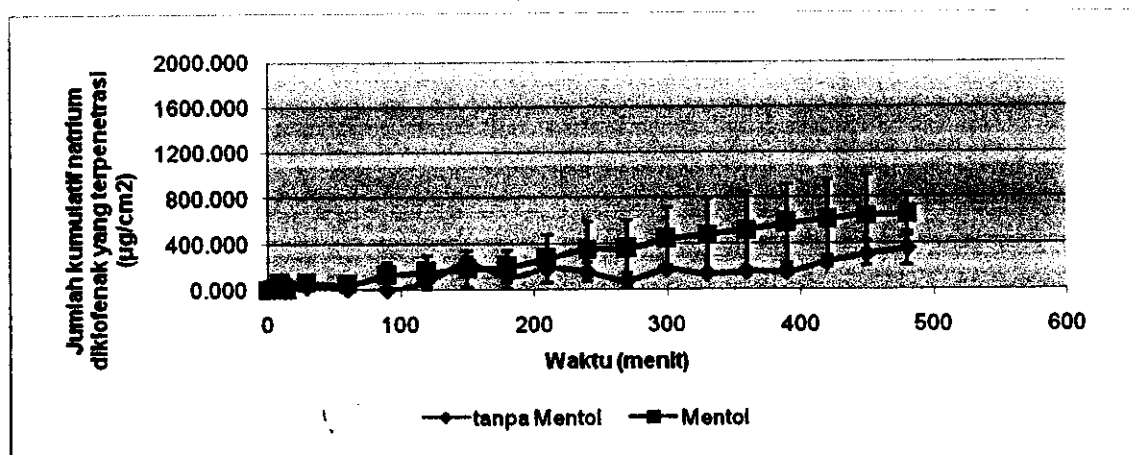
5.6.1 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang berpenetrasi dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Hasil penentuan jumlah kumulatif rata – rata natrium diklofenak yang berpenetrasi dari sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran *dan menembus kulit tikus* pada masing-masing formula dengan sodium alginate 9% sebagai *drug reservoir* dan HPMC E15 20% sebagai *rate controlling membrane* selama 8 jam dapat dilihat pada tabel 5.11 dan gambar 11

Tabel 5.11 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang berpenetrasi dari sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

t (menit)	Jumlah Kumulatif Natrium diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	Tanpa Mentol	Dengan Mentol
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
5	63,21 ± 18,33	9,22 ± 8,37
10	61,57 ± 14,58	62,24 ± 53,96
15	60,04 ± 33,54	0,62 ± 0,54
30	24,34 ± 21,66	60,03 ± 20,88
60	1,90 ± 3,04	49,89 ± 43,04
90	0,02 ± 0,03	130,84 ± 111,26
120	78,18 ± 68,17	161,89 ± 139,97
150	237,90 ± 60,54	185,48 ± 160,74
180	119,87 ± 103,12	205,53 ± 140,55
210	190,65 ± 18,03	276,80 ± 207,67
240	164,91 ± 82,54	354,63 ± 237,66
270	86,01 ± 65,66	357,67 ± 243,91
300	185,79 ± 29,90	441,62 ± 277,39
330	143,69 ± 25,54	478,00 ± 308,77
360	165,19 ± 29,12	517,67 ± 323,47
390	160,12 ± 30,72	573,26 ± 339,64
420	245,50 ± 46,54	608,59 ± 346,35
450	314,41 ± 103,01	642,21 ± 351,77
480	358,19 ± 146,13	649,35 ± 183,20

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi ± SD



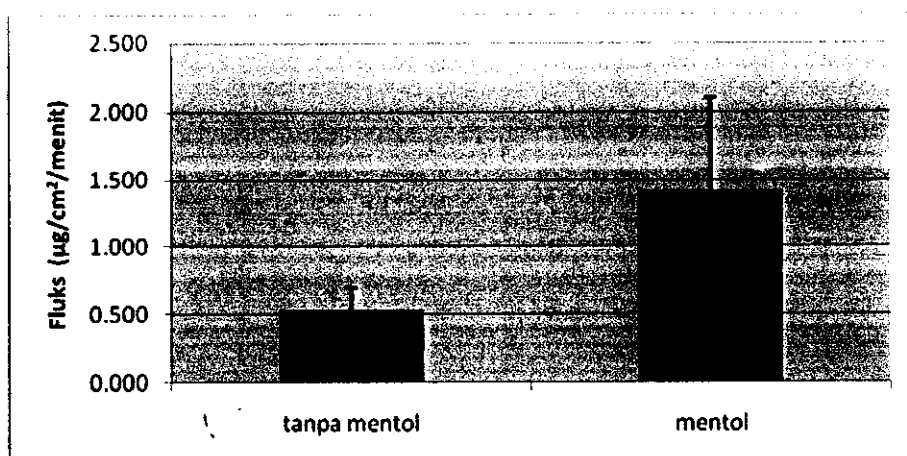
Gambar 5.13 Kurva hubungan antara waktu (menit) vs jumlah kumulatif rata-rata) Natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ yang terpenetrasi dari transdermal patch tipe membran melewati kulit tikus. Data merupakan rerata dari tigakali replikasi \pm SD.

5.6.2 Hasil Penentuan Kecepatan Penetrasi (Fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Dari data jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi dari transdermal patch tipe membran melewati kulit tikus dibuat persamaan regresi linier antara waktu (menit) versus jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang terlepas mulai dari menit ke 5 – 480 . Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel 5.12 dan gambar 5.14.

Tabel 5.12 Nilai fluks natrium diklofenak dari sediaan *patch* tipe membran ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)	
	Tanpa Mentol	Dengan Mentol
1	0,40	1,89
2	0,71	1,73
3	0,48	0,64
Jumlah	1,59	4,26
Rerata	0,53	1,42
SD	0,16	0,68



Gambar 5.14 Histogram Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) penetrasi natrium diklofenak dari Natrium diklofenak transdermal patch tipe membran melewati kulit tikus. Data merupakan rerata dari tigakali replikasi \pm SD.

Berdasarkan tabel 5.12 dan gambar 5.14 diperoleh bahwa penetrasi natrium diklofenak dari sediaan transdermal patch tipe membran dengan penambahan enhancer mentol meningkat secara signifikan. Mekanisme peningkatan fluks natrium diklofenak kemungkinan disebabkan adanya perubahan fluiditas dari lipid bilayer pada stratum korneum sehingga jumlah natrium diklofenak yang berpenetrasi meningkat.

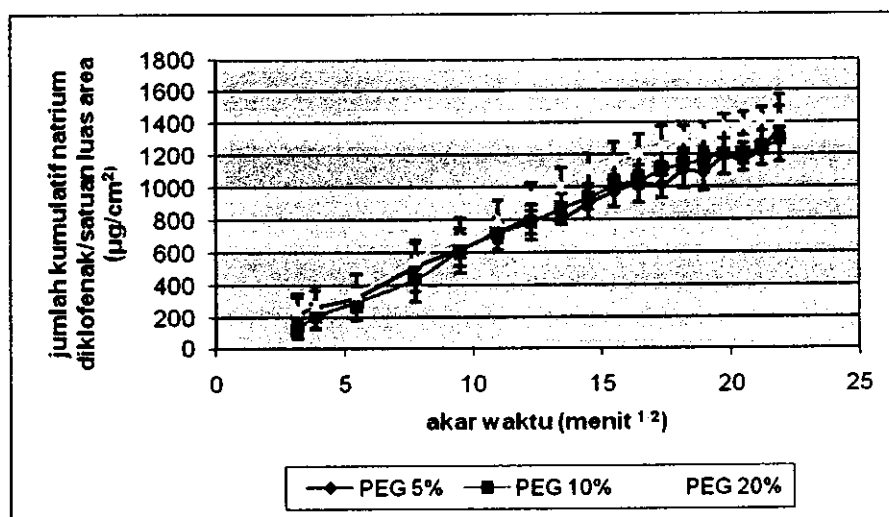
5.7 Optimasi Transdermal Patch Tipe Matriks

5.7.1 Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Matriks dengan Komposisi Polimer EC N-20 dan PVP K-30 6:4 dengan *plasticizer* PEG Konsentrasi 5%, 10% dan 20%

Tahap awal dari optimasi sediaan patch natrium diklofenak tipe matriks adalah pembuatan sediaan dengan komposisi polimer EC N-20 dan PVP K-30 dengan *plasticizer* PEG Konsentrasi 5%, 10% dan 20%. Selanjutnya ditentukan uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan tersebut. Pertimbangannya adalah pada komposisi ini kandungan PVP paling besar. Sehingga bila didapatkan hasil sediaan maupun pelepasannya dapat dijadikan acuan pemilihan untuk komposisi yang lain. Langkah berikutnya adalah penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan. Selanjutnya ditentukan harga fluks pelepasan dari sediaan. Hasil penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak rata – rata profil pelepasan natrium diklofenak dari *patch* matriks dengan kombinasi polimer EC N-20 dan PVP K-30 6:4 pada konsentrasi *plasticizer* PEG 5%, 10% dan 20% selama 8 jam dapat dilihat pada tabel 5.13 dan gambar 5.15.

Tabel 5.13 Jumlah kumulatif rata-rata Natrium Diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal *Patch* tipe Matriks dengan Kombinasi Polimer EC N-20 – PVP K-30 6:4 dan *plasticizer* PEG dengan konsentrasi 5%, 10% dan 20%

\sqrt{t} (menit ^{1/2})	PEG 5%	PEG 10%	PEG 20%
2,236	214,01 ± 128,29	119,03 ± 57,21	243,61 ± 80,24
3,162	262,16 ± 130,72	201,53 ± 81,33	277,64 ± 84,87
3,873	324,87 ± 142,97	293,11 ± 98,92	348,31 ± 114,73
5,477	509,00 ± 147,45	430,89 ± 138,48	559,44 ± 112,53
7,746	615,18 ± 98,43	609,94 ± 136,53	687,61 ± 122,43
9,487	720,59 ± 61,00	711,53 ± 97,55	795,50 ± 122,19
10,954	801,08 ± 92,99	781,34 ± 106,40	939,47 ± 86,94
12,247	802,58 ± 36,75	866,74 ± 93,03	1001,39 ± 115,16
13,416	900,09 ± 98,33	929,56 ± 68,71	1110,89 ± 93,87
14,491	967,65 ± 96,01	1008,08 ± 46,13	1161,14 ± 112,62
15,492	1018,95 ± 11,23	1034,74 ± 47,22	1210,77 ± 115,30
16,432	1008,89 ± 77,72	1104,61 ± 41,54	1251,34 ± 121,83
17,321	1096,49 ± 109,94	1134,77 ± 40,70	1301,85 ± 69,67
18,166	1087,53 ± 115,49	1166,65 ± 52,22	1319,60 ± 79,49
18,974	1184,02 ± 109,56	1200,25 ± 34,30	1373,41 ± 74,78
19,748	1160,26 ± 66,75	1203,58 ± 65,64	1388,29 ± 70,65
20,494	1238,93 ± 107,51	1238,41 ± 41,98	1416,44 ± 69,06
21,213	1359,63 ± 205,24	1290,16 ± 20,81	1414,62 ± 81,65



Gambar 5.15 Profil Hubungan antara akar waktu (menit^{1/2}) vs jumlah kumulatif rata-rata ± SD ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) Natrium Diklofenak yang dilepaskan dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal *Patch* tipe Matriks dengan kombinasi Polimer EC N-20 – PVP K-30 6:4 dan *plasticizer* PEG 5%, 10% dan 20%

5.7.2 Penentuan kecepatan pelepasan (Fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal *Patch* tipe Matriks dengan kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 6:4 dengan *plasticizer* PEG Konsentrasi 5%, 10% dan 20%

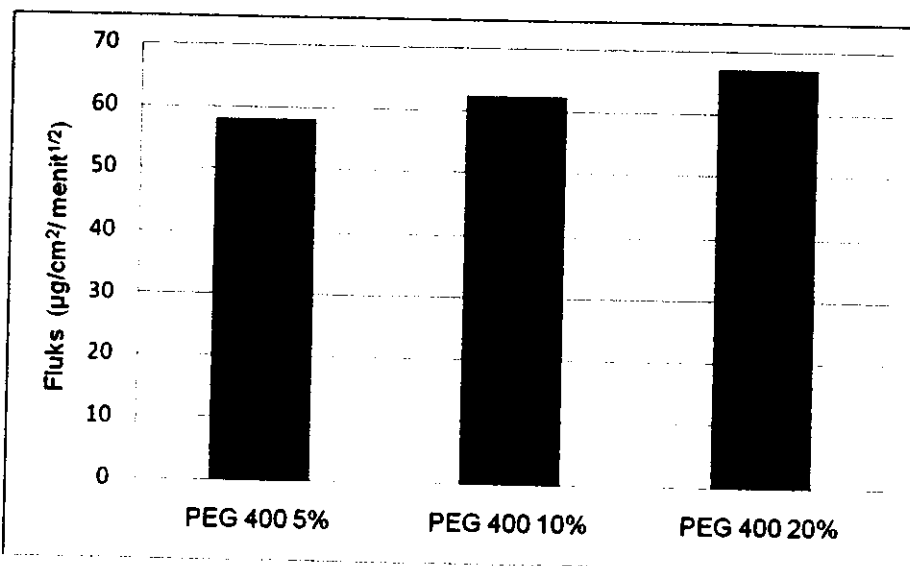
Data hasil pelepasan, dibuat persamaan regresi linier antara jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) yang terlepas mulai dari menit ke 10 – 480. Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dari sediaan Natrium Diklofenak Transdermal *Patch* tipe Matriks dengan kombinasi polimer Etil Selulosa (EC)N-20 – Polivinil Pyrolidon (PVP) K-30 dengan perbandingan 6:4 dapat dilihat pada tabel 5.14. Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel 5.15.

Tabel 5.14 Persamaan regresi linier hubungan antara jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari sediaan Natrium Diklofenak Transdermal *Patch* tipe Matriks dengan kombinasi polimer Etil Selulosa (EC)N20 – Polivinil Pyrolidon (PVP) K-30 dengan perbandingan 6:4 berbagai konsentrasi PEG terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$)

Formula	Replikasi	Persamaan linier
PEG 400 5%	1	$y = 53,818x + 201,36$
		$R^2 = 0,9222$
	2	$y = 74,052x - 185,42$
		$R^2 = 0,9876$
	3	$y = 46,03x + 116,51$ $R^2 = 0,9823$
	PEG 400 10%	1
2		$y = 62,644x - 43,294$ $R^2 = 0,9829$
3		$y = 59,626x + 106,23$ $R^2 = 0,9441$
PEG 400 20%	1	$y = 71,273x - 31,178$ $R^2 = 0,9888$
	2	$y = 66,315x - 30,793$ $R^2 = 0,9804$
	3	$y = 63,976x + 222,64$ $R^2 = 0,9634$

Tabel 5.15 Harga fluks Natrium Diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$) yang terlepas dari sediaan Natrium Diklofenak Transdermal *Patch* tipe Matriks dengan kombinasi polimer Etil Selulosa (EC)N-20 – Polivinil Pyrolidon (PVP) K-30 dengan perbandingan 6:4 berbagai konsentrasi PEG

Formula	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)			Rerata \pm LSD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
PEG 400 5%	53,82	74,05	46,03	57,97 \pm 11,81
PEG 400 10%	64,74	62,64	59,63	62,34 \pm 2,10
PEG 400 20%	71,27	66,32	63,98	67,19 \pm 3,04



Gambar 5.16 Histogram Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$) rerata natrium diklofenak yang terlepas dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal *Patch* tipe Matriks dengan kombinasi polimer Etil Selulosa (EC)N-20 – Polivinil Pyrolidon (PVP) K-30 dengan perbandingan 6:4 pada berbagai konsentrasi PEG

Dari hasil penelitian yang tercantum pada tabel 5.15 dan gambar 5.16 kemudian dilakukan uji statistik untuk menentukan pada kadar plasticizer yang terbaik. Selain itu juga dilihat bentuk fisik yang diperoleh dari sediaan-sediaan diatas. Berdasarkan harga fluks pelepasan natrium diklofenak dari sediaan sediaan natrium diklofenak Transdermal *Patch* tipe Matriks dengan menggunakan plasticizer PEG 400 10%, 15% dan 20% setelah dianalisa dengan statistik didapatkan hasil yang tidak bermakna antara satu dan lain sediaan. Sedangkan berdasarkan bentuk fisik didapatkan hasil pada penambahan PEG 400 dengan konsentrasi 20% adalah yang terbaik. Sehingga untuk selanjutnya dibuat sediaan

patch dengan komposisi EC N-20 dan PVP K-30 dengan perbandingan 9:1; 8:2;7:3 dan 6:4 dan dilakukan uji karakterisasi fisik dan pelepasannya.

5.8 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Natrium Diklofenak Tipe Matriks

5.8.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matriks dapat dilihat pada tabel 5.16. Dari hasil pemeriksaan organoleptis sediaan dapat dilihat bahwa sediaan *patch* natrium diklofenak berwarna putih, kaku sampai rapuh dan tidak berbau. Pada sediaan *patch* tipe matriks dengan kadar air yang semakin tinggi sediaan *patch* semakin rapuh. Sedangkan pada sediaan dengan kadar air yang kecil *patch* yang terbentuk kaku.

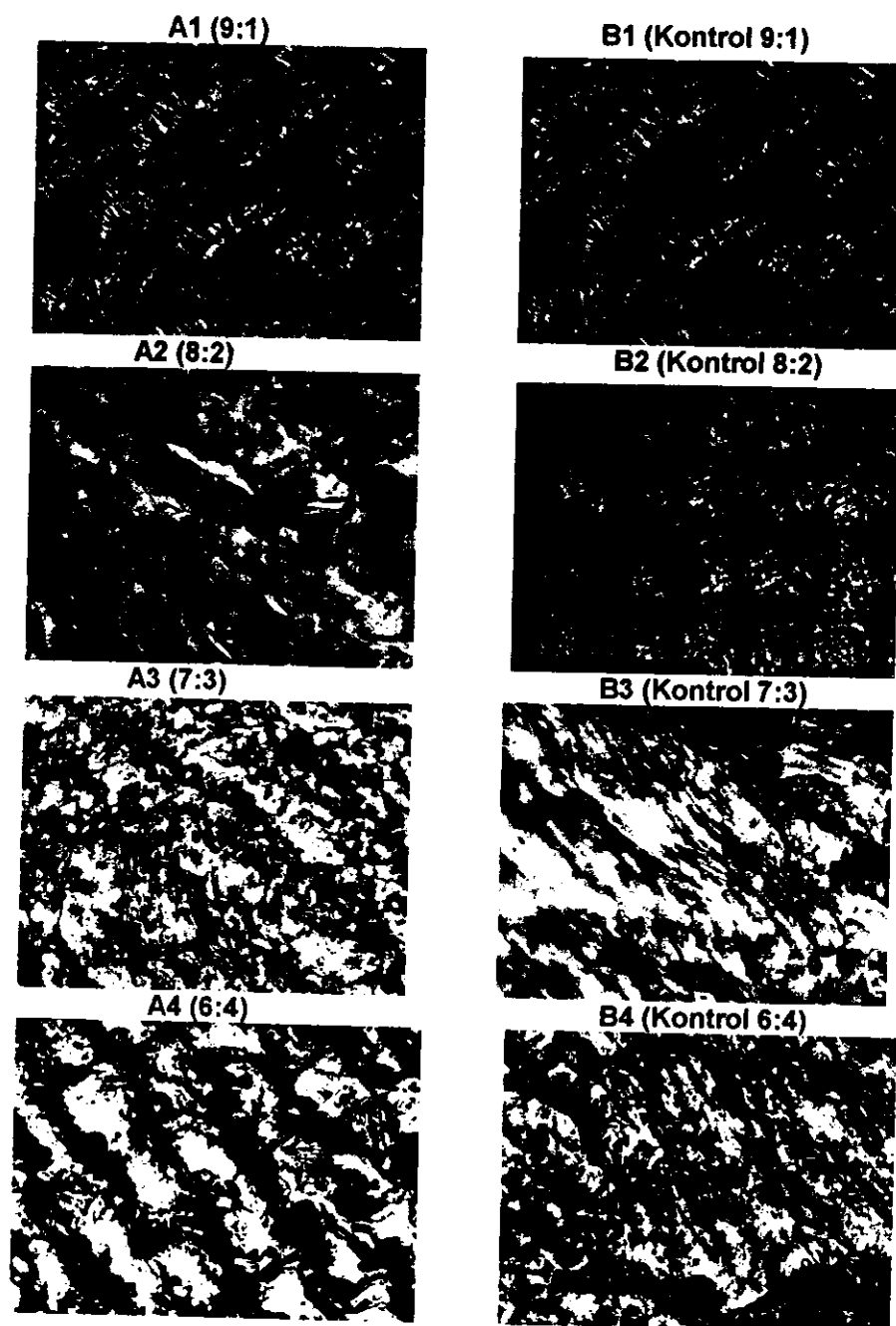
Tabel 5.16 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* Natrium Diklofenak tipe matriks pada berbagai kombinasi polimer

Sediaan dengan EC N-20: PVP K-30	Konsistensi	Warna	Bau
9:1	Kaku	Putih	Tidak berbau
8:2	Kaku	Putih	Tidak berbau
7:3	Kaku	Putih	Tidak berbau
6:4	Kaku agak rapuh	Putih transparan	Tidak berbau

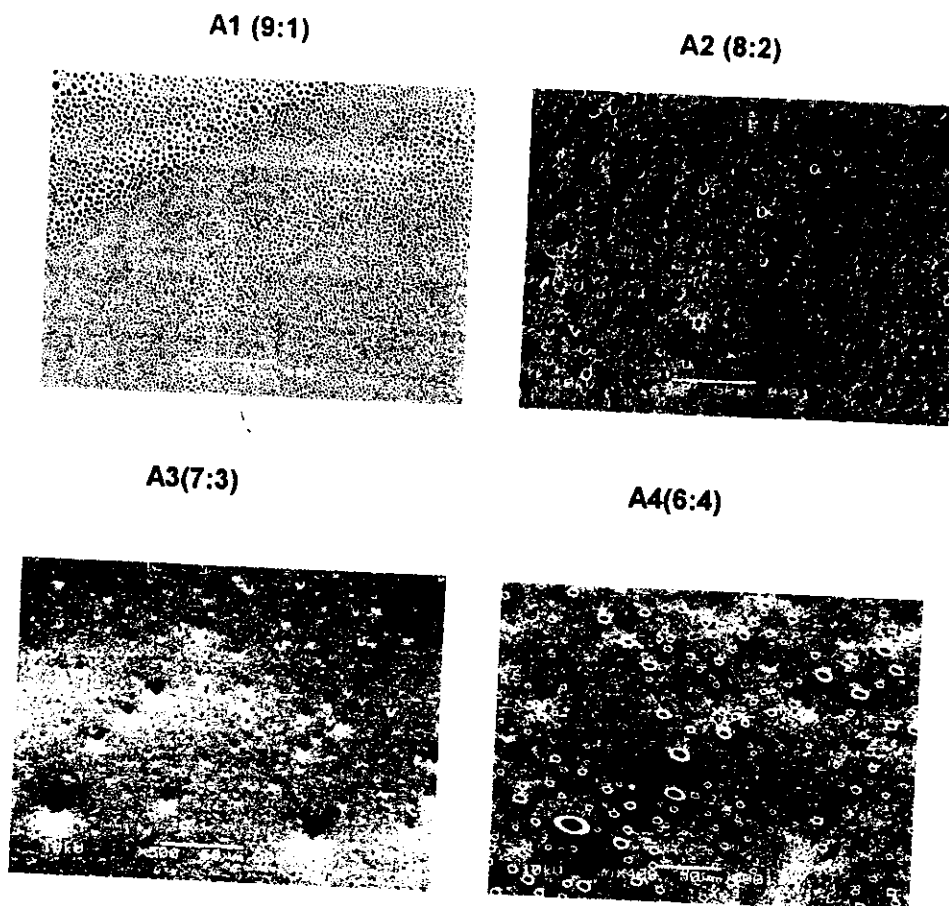
5.8.2 Hasil Uji Homogenitas Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Matriks Dengan Mikroskop Electron dan SEM

Hasil uji homogenitas sediaan *patch* natrium diklofenak *patch* tipe matriks dapat dilihat pada gambar 5.17 dan gambar 5.18.

Pada hasil pengamatan dengan menggunakan mikroskop elektron gambar yang terlihat pada gambar 5.17 menunjukkan bahwa dengan semakin besarnya kadar air maka sediaan yang ditambah dengan enhancer mentol terlihat lebih berwarna putih. Sedangkan pada hasil pengamatan dengan menggunakan SEM dengan bertambahnya kadar air disediaan terlihat permukaan *patch* menjadi semakin kurang homogen. Pada hasil pengamatan dengan mikroskop electron pada gambar 5.18 terlihat bahwa pada komposisi dengan kadar air yang semakin tinggi juga terlihat adanya ketidak rataan permukaan *patch*.



Gambar 5.17 Gambar patch Natrium diklofenak tipe matriks dengan menggunakan mikroskop electron Olympus Type Three Nokuler DX 41 TF dengan perbesaran 100x. A: Patch tipe matriks dengan perbandingan polimer EC N-20 dan PVP K-30 berturut-turut adalah: A1:9:1; A2: 8:2; A3: 7:3 dan A4: 6:4. B: Kontrol Patch tipe matriks dengan perbandingan polimer EC N-20 dan PVP K-30 berturut-turut adalah: B1:9:1; B2: 8:2; B3: 7:3 dan B4: 6:4.



Gambar 5.18 Gambar patch Natrium diklofenak tipe matriks dengan menggunakan Scanning Elektron Mikroskop (SEM). dengan perbesaran 500x. A: Patch tipe matriks dengan perbandingan polimer EC N-20 dan PVP K-30 berturut-turut adalah: A1:9:1; A2: 8:2; A3: 7:3 dan A4: 6:4.

5.8.3 Hasil Uji *Moisture Content* (MC)

Hasil uji *moisture content* (MC) sediaan *patch* natrium diklofenak dapat dilihat pada tabel 5.17. Pada sediaan *patch* dengan komposisi semakin banyak kadar polivinil piroidon yang merupakan polimer hidrofil didapatkan nilai MC nya semakin tinggi. Dengan uji stastitik didapatkan bahwa pada sediaan *patch* tipe matrik dengan perbandingan EC:PVP 9:1 dan 8:2 tidak berbeda bermakna, 8:2, 7:3 dan 6:4 tidak berbeda bermakna. Sedangkan 9:1 berbeda bermakna dengan 7:3.

Tabel 5.17 Hasil uji *moisture content* (MC) sediaan *patch* Natrium Diklofenak pada berbagai kombinasi polimer

Formula	Berat Awal (gram) (w1)	Berat Akhir (gram) (w2)	%MC	Rerata ± SD	
9:1	Rep.1	0,726	0,657	10,529	8,67 ± 1,33
	Rep.2	0,745	0,690	7,989	
	Rep.3	0,712	0,662	7,492	
8:2	Rep.1	0,721	0,668	7,965	12,30 ± 3,42
	Rep.2	0,760	0,675	12,617	
	Rep.3	0,740	0,636	16,326	
7:3	Rep.1	0,726	0,636	14,070	14,12 ± 0,54
	Rep.2	0,727	0,633	14,818	
	Rep.3	0,7608	0,6704	13,484	
6:4	Rep.1	0,7119	0,6161	15,549	13,30 ± 1,65
	Rep.2	0,7065	0,633	11,611	
	Rep.3	0,7022	0,6227	12,767	

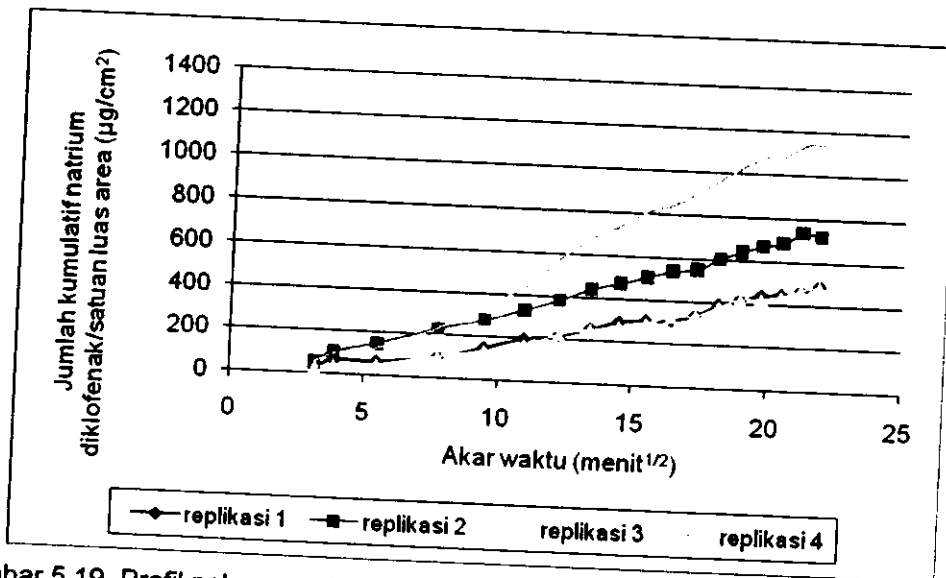
5.9 Hasil uji pelepasan natrium diklofenak patch tipe matriks

5.9.1 Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 9:1 dengan *plasticizer* PEG 20%

Hasil uji pelepasan dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 9:1 dengan *plasticizer* PEG 20% berupa data kumulatif natrium yang terlepas dapat dilihat pada tabel 5.18 dan gambar 5.19.

Tabel 5.18 Jumlah kumulatif rata-rata Natrium Diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari Patch Matriks Natrium Diklofenak pada kombinasi polimer Etil Selulosa - Polivinil Pyrolidon 9:1 dengan Konsentrasi PEG 20%

\sqrt{t} (menit ^{1/2})	Jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang dilepaskan dari patch tipe matriks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				Rerata \pm LSD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 4	
2,236	25,19	56,98	22,65	54,63	39,86 \pm 15,99
3,162	66,07	102,62	41,06	95,80	76,39 \pm 24,60
3,873	66,41	148,44	52,57	130,25	99,42 \pm 40,74
5,477	98,18	228,30	98,05	232,65	164,30 \pm 66,20
7,746	148,46	276,72	134,80	351,64	227,91 \pm 90,38
9,487	196,59	331,62	169,21	441,29	284,68 \pm 109,34
10,954	217,45	384,39	221,71	582,79	351,59 \pm 149,49
12,247	256,22	441,60	251,74	681,72	407,82 \pm 175,72
13,416	292,92	473,95	272,42	746,25	446,38 \pm 190,06
14,491	304,60	508,31	295,34	814,97	480,80 \pm 210,87
15,492	309,25	540,35	325,01	849,62	506,06 \pm 218,36
16,432	338,80	551,99	336,70	913,51	535,25 \pm 235,25
17,321	393,52	606,60	384,44	975,36	589,98 \pm 239,60
18,166	419,05	641,19	421,22	1032,74	628,55 \pm 250,20
18,974	442,01	670,97	426,11	1078,67	654,44 \pm 263,39
19,748	449,04	687,18	442,01	1088,18	666,60 \pm 262,64
20,494	469,49	737,24	473,95	1140,43	705,27 \pm 273,63
21,213	492,41	721,81	492,38	1143,21	712,45 \pm 265,75



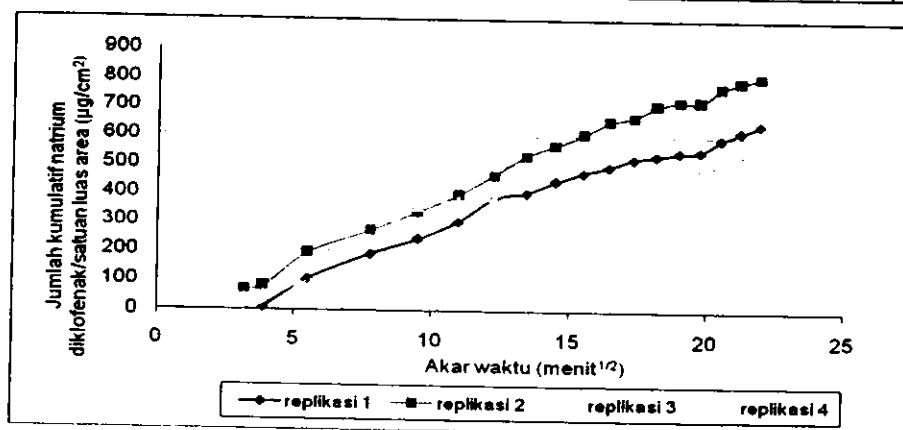
Gambar 5.19 Profil pelepasan Natrium Diklofenak dari basis EC-20: PVP K30 9:1 dengan konsentrasi PEG 20%.

5.9.2 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 8:2 dengan *plasticizer* PEG 20%

Hasil uji pelepasan dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 8:2 dengan *plasticizer* PEG 20% berupa data kumulatif natrium yang terlepas dapat dilihat pada tabel 5.19 dan gambar 5.20.

Tabel 5.19 Jumlah kumulatif rata-rata Natrium Diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari *Patch* Matriks Natrium Diklofenak pada kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 8:2 pada konsentrasi PEG 20%

\sqrt{t} (menit ^{1/2})	Jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang dilepaskan dari patch tipe matriks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				Rerata \pm LSD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 4	
2,236	0	71,07	43,76	3,34	27,83 \pm 31,32
3,162	8,99	77,77	54,85	18,43	40,01 \pm 27,72
3,873	104,41	193,55	159,29	97,99	138,81 \pm 39,58
5,477	189,30	270,22	244,26	114,64	204,60 \pm 59,60
7,746	242,79	336,16	354,02	105,74	259,67 \pm 98,40
9,487	301,84	395,76	377,76	205,43	320,20 \pm 75,05
10,954	384,10	464,43	387,11	265,46	375,28 \pm 71,11
12,247	403,03	530,86	455,21	302,35	422,87 \pm 83,11
13,416	444,05	567,82	498,99	230,10	435,24 \pm 26,30
14,491	473,97	606,76	522,14	347,35	487,56 \pm 93,87
15,492	494,72	652,51	540,49	387,10	518,70 \pm 95,23
16,432	522,10	668,82	581,50	428,32	550,19 \pm 87,60
17,321	533,69	707,54	563,79	351,59	539,16 \pm 26,66
18,166	545,20	723,85	638,49	452,87	590,10 \pm 101,34
18,974	549,84	721,75	632,37	485,67	597,41 \pm 88,64
19,748	590,72	771,62	670,88	499,58	633,27 \pm 100,30
20,494	618,31	792,50	693,98	531,49	659,07 \pm 96,13
21,213	643,63	808,63	732,78	572,64	689,42 \pm 89,20



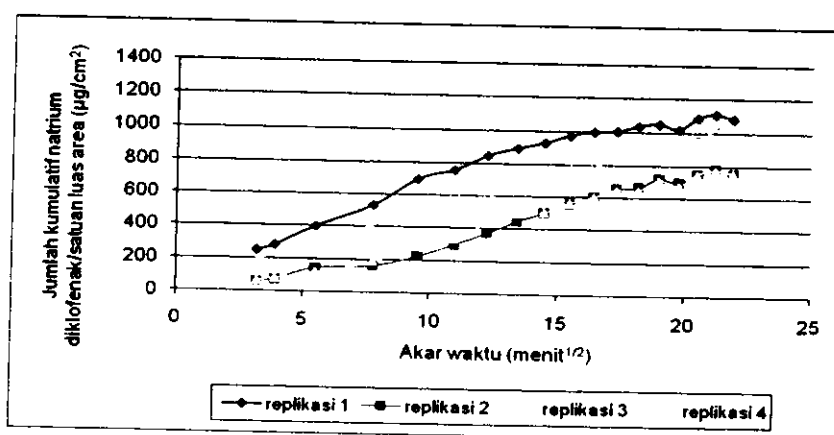
Gambar 5.20 Profil pelepasan Natrium Diklofenak dari basis Etil Selulosa: Polivinil Pyrolidon 8:2 dengan konsentrasi PEG 20%

5.9.2 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrrolidon 7:3 dengan *plasticizer* PEG 20%

Hasil uji pelepasan dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrrolidon 7:3 dengan *plasticizer* PEG 20% berupa data kumulatif natrium yang terlepas dapat dilihat pada tabel 5.20 dan gambar 5.21.

Tabel 5.20 Jumlah kumulatif rata-rata Natrium Diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari *Patch* Matriks Natrium Diklofenak pada kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrrolidon 7:3 pada konsentrasi PEG 20%

\sqrt{t} (menit ^{1/2})	Jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang dilepaskan dari patch tipe matriks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 4	
2,236	249,32	61,53	63,58	200,78	143,80 \pm 83,04
3,162	281,53	73,37	82,31	217,50	163,67 \pm 88,83
3,873	399,75	143,62	118,79	317,51	244,92 \pm 117,7
5,477	532,56	160,17	187,24	409,24	322,30 \pm 155,2
7,746	697,15	221,62	299,03	498,61	429,10 \pm 184,8
9,487	755,54	295,19	334,18	578,90	490,95 \pm 187,5
10,954	844,57	370,38	432,12	586,49	558,39 \pm 183,02
12,247	890,82	446,00	497,28	706,80	635,22 \pm 176,89
13,416	925,31	501,17	504,01	771,48	675,49 \pm 181,30
14,491	971,02	558,47	563,52	790,31	720,83 \pm 172,10
15,492	996,67	602,14	602,26	785,96	746,76 \pm 162,62
16,432	1001,17	654,73	648,01	849,40	788,32 \pm 147,11
17,321	1032,98	664,38	646,19	893,13	809,17 \pm 161,76
18,166	1046,96	721,09	711,92	947,98	856,99 \pm 144,81
18,974	1015,32	696,74	678,53	923,62	828,55 \pm 144,73
19,748	1085,70	744,12	748,54	971,00	887,34 \pm 146,73
20,494	1108,70	778,64	776,49	1014,57	919,60 \pm 145,89
21,213	1081,68	751,73	756,31	1146,57	934,07 \pm 181,51



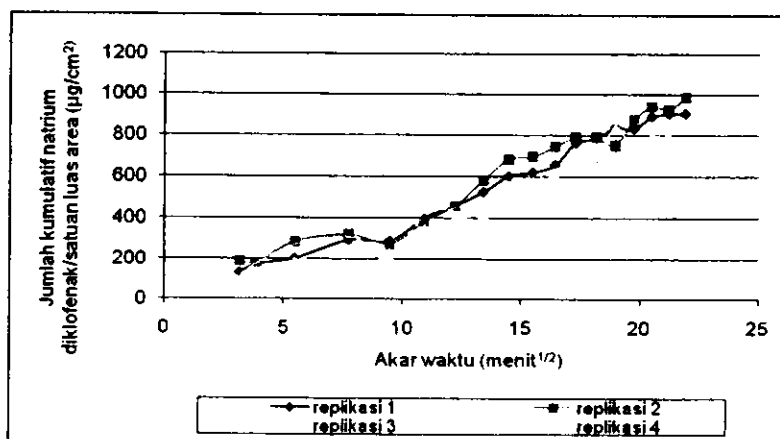
Gambar 5.21 Profil pelepasan Natrium Diklofenak dari basis EC N-20: PVP K30 7:3 dengan konsentrasi PEG 20%.

5.9.3 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 6:4 dengan *plasticizer* PEG 20%

Hasil uji pelepasan dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 6:4 dengan *plasticizer* PEG 20% berupa data kumulatif natrium yang terlepas dapat dilihat pada tabel 5.21 dan gambar 5.22.

Tabel 5.21 Jumlah kumulatif rata-rata Natrium Diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari *Patch* Matriks Natrium Diklofenak pada kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 6:4 pada konsentrasi PEG 20%

\sqrt{t} (menit ^{1/2})	Jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang dilepaskan dari patch tipe matriks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 4	
2,236	130,84	187,10	84,52	119,19	130,41 \pm 36,90
3,162	169,17	181,34	13,93	175,85	165,82 \pm 17,23
3,873	201,33	283,11	189,61	269,40	235,86 \pm 40,89
5,477	290,11	318,17	249,09	308,90	291,57 \pm 26,53
7,746	286,75	273,15	204,31	232,15	249,10 \pm 32,74
9,487	397,53	379,28	346,82	410,57	383,55 \pm 23,94
10,954	459,93	457,48	398,14	448,67	441,05 \pm 25,13
12,247	524,02	580,76	419,30	478,54	500,66 \pm 59,31
13,416	601,80	681,91	523,62	576,36	595,92 \pm 57,10
14,491	620,97	694,45	549,57	579,60	611,15 \pm 54,37
15,492	654,91	741,91	611,11	638,65	661,64 \pm 48,92
16,432	762,54	790,01	643,50	652,83	712,22 \pm 64,87
17,321	783,36	791,20	659,67	668,82	725,76 \pm 61,67
18,166	837,98	749,66	841,49	716,67	786,45 \pm 54,56
18,974	829,46	872,17	736,52	730,74	792,22 \pm 60,55
19,748	890,66	938,73	789,87	751,26	842,63 \pm 75,29
20,494	904,86	923,53	797,21	733,41	839,75 \pm 78,06
21,213	905,71	982,32	858,57	751,28	874,47 \pm 83,72



Gambar 5.22 Profil pelepasan Natrium Diklofenak dari basis basis EC-20: PVP K30 6:4 dengan konsentrasi PEG 20%.

5.9.4 Penentuan Profil Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Berbagai perbandingan Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada Konsentrasi PEG 20%

Penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan *patch* natrium diklofenak pada masing-masing kombinasi polimer selama 8 jam dapat dilihat pada tabel 5.22.

Tabel 5.22 Jumlah kumulatif rata-rata Natrium Diklofenak yang dilepaskan ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari *Patch* Matriks Natrium Diklofenak pada masing – masing kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada konsentrasi PEG 20%

\sqrt{t} (menit ^{1/2})	Jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang dilepaskan dari patch tipe matriks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)			
	9:1	8:2	7:3	6:4
2,236	39,86±15,99	27,83±31,32	143,80 ± 83,04	130,41±36,90
3,162	76,39±24,60	40,01±27,72	163,67 ±88,83	165,82±17,23
3,873	99,42±40,74	138,81±39,58	244,92 ±L 117,70	235,86±40,89
5,477	164,30±66,20	204,60±59,60	322,30 ±L 155,2	291,57±26,53
7,746	227,91±90,38	259,68±98,40	429,10 ±L 184,8	249,10±32,74
9,487	284,68±109,34	320,20±75,05	490,95 ±L 187,5	383,55±23,94
10,954	351,59±149,49	375,28±71,11	558,39 ±L 183,02	441,05±25,13
12,247	407,82±175,72	422,87±83,11	635,22 ±L 176,89	500,66±59,31
13,416	446,38±190,06	435,24±126,30	675,49 ±L 181,30	595,92±57,10
14,491	480,80±210,87	487,56±93,87	720,83 ±L 172,10	611,15±54,37
15,492	506,06±218,36	518,70±95,23	746,76 ±L 162,62	661,64±48,92
16,432	535,25±235,25	550,19±87,60	788,32 ±L 147,11	712,22±64,87
17,321	589,98±239,60	539,16±126,66	809,17 ±L 161,76	725,76±61,67
18,166	628,55±250,20	590,10±101,34	856,99 ±L 144,81	786,45±54,56
18,974	654,44±263,39	597,41±88,64	828,55 ±L 144,73	792,22±60,55
19,748	666,60±262,64	633,27±100,30	887,34 ±L 146,73	842,63±75,29
20,494	705,27±273,63	659,07±96,13	919,60 ±145,89	839,75±78,06
21,213	712,45±265,75	689,42±89,20	934,07 ±181,51	874,47±83,72

Data hasil pengamatan diperoleh dari 4 replikasi ± SD dari masing-masing formula.

5.9.5 Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks) Natrium Diklofenak yang lepas dari Patch Matriks dengan Masing – masing Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada Konsentrasi PEG 20%

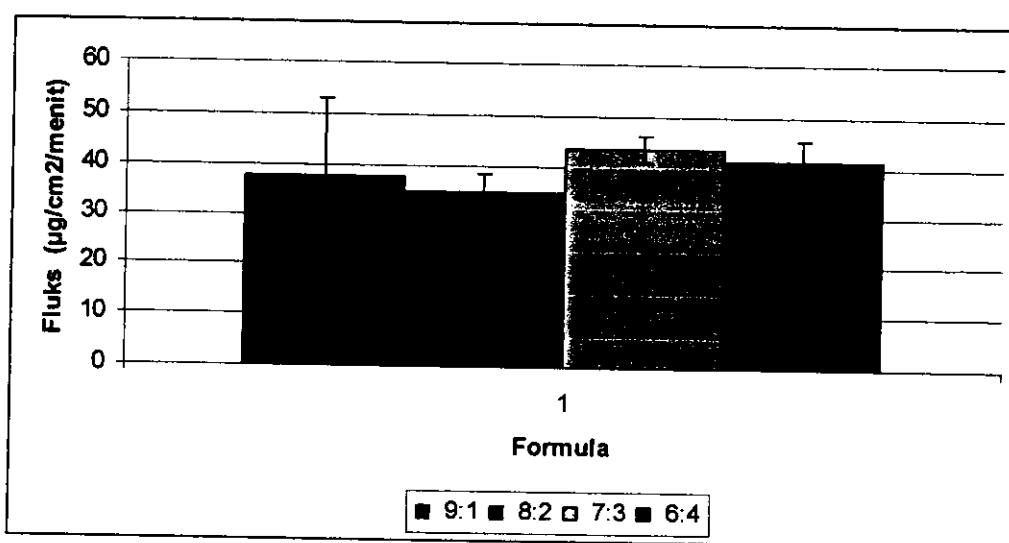
Dari data hasil pelepasan di atas, dibuat persamaan regresi linier antara jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) yang terlepas mulai dari menit ke 10 – 480. Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dapat dilihat pada tabel 5.23. Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel 5.24 dan gambar 24.

Tabel 5.23 Persamaan regresi linier hubungan antara jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pada masing – masing kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada konsentrasi PEG 20% terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$)

Formula	Replikasi	Persamaan linier
9:1	1	$y = 25,005x - 71,14$
		$R^2 = 0,9846$
	2	$y = 36,187x - 53,231$
		$R^2 = 0,9973$
	3	$y = 25,663x - 87,211$
		$R^2 = 0,9878$
	4	$y = 63,149x - 192,85$
		$R^2 = 0,9912$
8:2	1	$y = 33,894x - 80,549$
		$R^2 = 0,9834$
	2	$y = 40,253x - 40,318$
		$R^2 = 0,9917$
	3	$y = 35,087x - 35,618$
		$R^2 = 0,9855$
	4	$y = 29,239x - 107,06$
		$R^2 = 0,9578$
7:3	1	$y = 45,492x + 195,36$
		$R^2 = 0,9416$
	2	$y = 41,694x - 111,3$
		$R^2 = 0,9806$
	3	$y = 40,313x - 80,681$
		$R^2 = 0,9889$
	4	$y = 20,741x - 60,918$
		$R^2 = 0,9565$
6:4	1	$y = 44,705x - 52,848$
		$R^2 = 0,983$
	2	$y = 44,496x - 18,022$
		$R^2 = 0,9585$
	3	$y = 41,951x - 81,839$
		$R^2 = 0,9623$
	4	$y = 35,04x + 25,664$
		$R^2 = 0,9651$

Tabel 5.24 Harga Fluks Natrium Diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang Terlepas pada Masing – masing Kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada konsentrasi PEG 20%

Formula	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)				Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 4	
9:1	25,01	36,19	25,66	63,15	37,50 \pm 15,46
8:2	33,89	40,25	35,09	29,24	34,62 \pm 3,92
7:3	45,49	41,69	40,31	46,44	43,48 \pm 2,55
6:4	44,71	44,50	41,95	35,04	41,55 \pm 3,91



Gambar 5.23 Histogram Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) dari Sediaan Patch Natrium Diklofenak pada masing – masing Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada konsentrasi PEG 20%

Berdasarkan dari nilai fluks yang didapatkan ternyata bahwa untuk komposisi 9:1 terhadap 8:2; 7:3 dan 6:4 tidak berbeda bermakna. Sedangkan komposisi 8:2 terhadap 7:3 berbeda bermakna. Sedangkan komposisi 7:3 dan 6:4 tidak berbeda bermakna. Bila dilihat dari besarnya variasi hasil pada replikasi semua sediaan maka komposisi 7:3 adalah yang paling kecil.

5.10 Hasil Uji Penetrasi

Uji penetrasi dilakukan untuk formula yang mempunyai perbandingan etil selulosa (EC) N-20:Polivinil pirolidon (PVP) K-30 7:3 dan 6:4. Sebab kedua komposisi tersebut

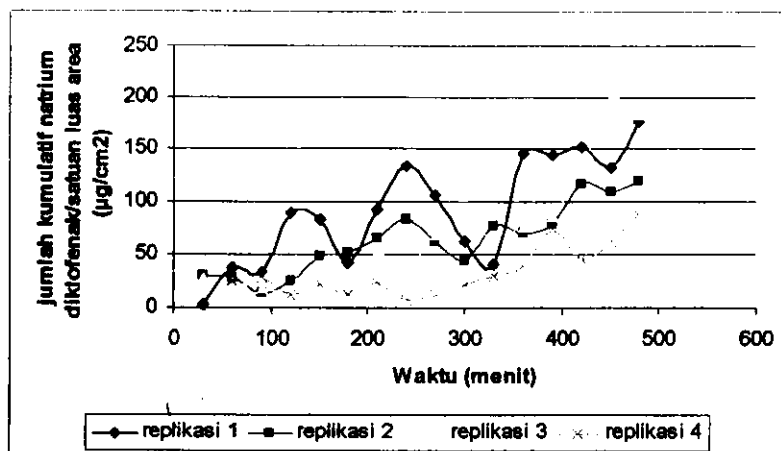
mempunyai nilai pelepasan yang relative tinggi dan variasi replikasinya relatif kecil bila dibandingkan dengan dua komposisi yang lain.

5.10.1 Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang terpenetrasi menembus membran kulit tikus dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 7:3 dengan *plasticizer* PEG 20%

Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi menembus membran kulit tikus dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 7:3 dengan *plasticizer* PEG 20% dapat dilihat pada tabel 5.25. Profil penetrasinya dapat dilihat pada gambar 5.25.

Tabel 5.25 Jumlah kumulatif rata-rata Natrium Diklofenak yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari Patch Matriks Natrium Diklofenak pada kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 7:3 pada konsentrasi PEG 20%

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang terpenetrasi dari patch tipe matriks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				Rerata \pm SD
	replikasi 1	replikasi 2	replikasi 3	replikasi 4	
30	2,79	29,94	27,67	0,00	15,09 \pm 13,76
60	36,76	27,97	23,42	25,41	28,38 \pm 5,09
90	32,64	14,36	18,84	27,93	23,44 \pm 7,21
120	89,28	25,55	12,00	12,10	34,73 \pm 31,97
150	83,06	48,38	14,20	21,00	41,65 \pm 27,10
180	42,15	50,87	18,75	12,03	30,95 \pm 16,03
210	91,64	64,55	50,58	23,26	57,50 \pm 24,67
240	132,97	82,81	34,97	7,52	64,56 \pm 47,80
270	106,13	62,53	68,85	11,89	62,35 \pm 33,56
300	62,76	44,21	76,06	21,07	51,02 \pm 20,66
330	39,68	75,74	67,00	30,15	53,14 \pm 18,79
360	146,04	69,26	76,03	39,37	82,67 \pm 39,09
390	144,84	78,25	85,18	73,43	95,42 \pm 28,83
420	151,61	116,91	132,90	44,33	111,43 \pm 40,64
450	131,30	108,24	199,13	62,15	125,20 \pm 49,41
480	176,46	119,47	183,93	87,31	141,79 \pm 40,13



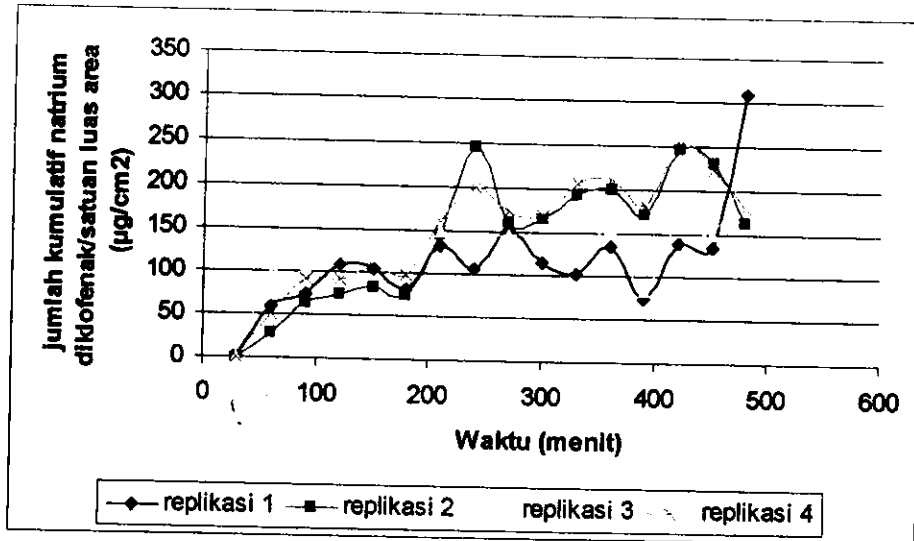
Gambar 5.24 Profil penetrasi Natrium Diklofenak dari basis Etil Selulosa: Polivinil Pyrolidon 7:3 dengan konsentrasi PEG 20%

5.10.2 Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang terpenetrasi ke dalam membran kulit tikus dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 6:4 dengan *plasticizer* PEG 20%

Jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi menembus membran kulit tikus dari Patch Matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa(EC) N-20 – polivinil pyrolidon (PVP) K-30 7:3 dengan *plasticizer* PEG 20% dapat dilihat pada tabel 5.26. Profil penetrasinya dapat dilihat pada gambar 5.26.

Tabel 5.26 Jumlah kumulatif rata-rata Natrium Diklofenak yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari Patch Matriks Natrium Diklofenak pada kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 6:4 pada konsentrasi PEG 20%

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang terpenetrasi dari patch tipe matriks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				rerata ± SD
	replikasi 1	replikasi 2	replikasi 3	replikasi 4	
30	0,16	0,34	0,34	0,53	0,25 ± 0,09
60	59,45	27,67	95,75	50,39	43,55 ± 15,88
90	73,63	61,99	103,51	91,73	67,80 ± 5,82
120	10,81	73,65	128,56	92,14	90,73 ± 17,07
150	103,62	82,83	135,60	105,72	93,22 ± 10,39
180	80,86	73,86	117,48	96,80	77,35 ± 3,49
210	132,86	146,38	149,07	160,19	139,61 ± 6,76
240	106,13	244,63	135,80	199,40	175,38 ± 69,24
270	151,23	161,67	146,99	174,87	156,44 ± 5,22
300	115,37	165,36	140,31	170,09	140,36 ± 24,99
330	101,42	192,65	117,52	206,28	147,03 ± 45,61
360	135,33	199,72	155,87	211,18	167,52 ± 32,19
390	74,38	172,61	83,64	181,78	123,49 ± 49,11
420	139,58	244,88	164,59	251,76	192,23 ± 52,64
450	135,71	229,75	149,55	223,02	182,73 ± 47,01
480	307,78	163,77	233,33	179,63	235,77 ± 72,00



Gambar 5.25 Profil penetrasi Natrium Diklofenak dari basis Etil Selulosa: Polivinil Pyrolidon 6:4 dengan konsentrasi PEG 20%

5.10.3 Penentuan Kecepatan Penetrasi (Fluks) Natrium Diklofenak yang terpenetrasi ke dalam membran kulit tikus ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari Patch Matrks dengan Masing – masing Kombinasi Polimer Etil Selulosa(EC) N20 – Polivinil Pyrolidon K-30 pada Konsentrasi PEG 20%

Dari data kurva penetrasi sediaan patch tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa(EC) N-20 – polivinil pyrrolidon (PVP) K-30 7:3 dan 6:4 di atas, dibuat persamaan regresi linier antara jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus waktu (menit) yang terpenetrasi mulai dari menit ke 30 – 480. Persamaan regresi hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus waktu (menit) dapat dilihat pada tabel 5.28. Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel 5.29 dan gambar 5.27. Dari hasil fluks natrium diklofenak pada sediaan patch tipe matriks dengan komposisi 7:3 dan 6:4 dilakukan uji statistik. Berdasarkan hasil uji statistik ternyata tidak berbeda bermakna. Sedangkan dari uji organoleptis dan uji fisik formula sediaan patch tipe matriks dengan komposisi EC N-20 dan PVP K-30 7:3 adalah lebih baik dibandingkan formula sediaan patch dengan komposisi EC N-20 dan PVP K-30 6:4. Berdasarkan kenyataan ini maka yang optimal untuk sediaan transdermal patch dengan tipe matriks dengan komposisi EC N-20 dan PVP K-30 7:3.

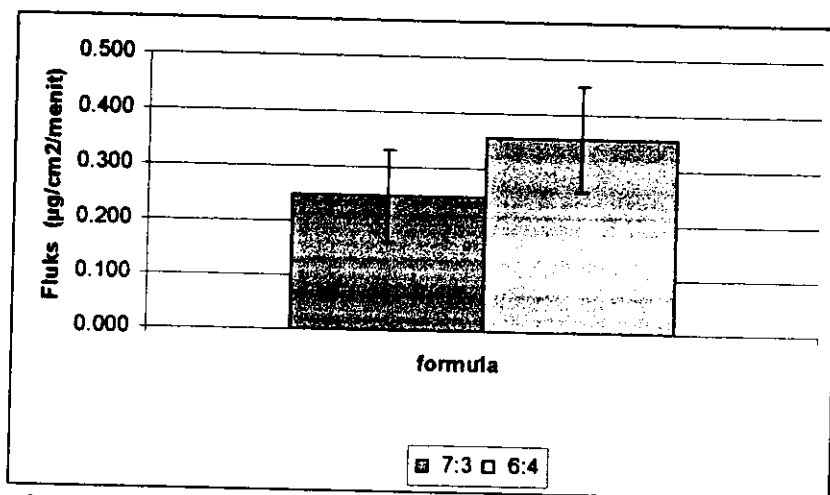
Untuk mengetahui efek iritasi, kerusakan pada sel kulit dan efek terhadap anti inflamasi maka perlu dilakukan uji efektivitas dan efek sampingnya secara in Vivo.

Tabel 5.27 Persamaan regresi linier hubungan antara jumlah kumulatif Natrium Diklofenak yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pada masing – masing kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada konsentrasi PEG 20% terhadap waktu (menit)

Formula	Replikasi	Persamaan Regresi Linier
7:3	1	$y = 0,292x + 17,409$
	2	$y = 0,2048x + 11,464$
	3	$y = 0,3591x - 23,476$
	4	$y = 0,1342x - 3,0262$
6:4	1	$y = 0,3112x + 34,735$
	2	$y = 0,4592x + 23,022$
	3	$y = 0,2249x + 71,26$
	4	$y = 0,4308x + 39,861$

Tabel 5.28 Harga Fluks Natrium Diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang Terpenetrasi pada Masing – masing Kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon dengan konsentrasi PEG 20%

Formula	Fluks				Rerata \pm SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Replikasi 4	
7:3	0,292	0,205	0,359	0,134	$0,247 \pm 0,085$
6:4	0,311	0,459	0,225	0,431	$0,356 \pm 0,094$



Gambar 5.26 Harga Fluks penetrasi Natrium Diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) dari sediaan patch tipe matriks dengan komposisi polimer ECN-20 dan PVP K-30 dengan konsentrasi PEG 20%

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Fluks pelepasan *in vitro* natrium diklofenak dari sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC 4000 (9%) sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat (20%) sebagai *drug reservoir* obat tidak berbeda bermakna antara yang diberi dan tanpa penambahan mentol (1%) yaitu berturut-turut adalah $146 \pm 11,13$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$) dan $206,85 \pm 67,49$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$).
2. Fluks penetrasi *in vitro* natrium diklofenak menembus kulit tikus dari sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC 4000 (9%) sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat (20%) sebagai *drug reservoir* meningkat secara bermakna antara yang diberi mentol 1% dan tanpa penambahan mentol yaitu berturut-turut adalah $1,42 \pm 0,68$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) dan $0,53 \pm 0,6$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$).
3. Fluks pelepasan natrium diklofenak yang tinggi didapat dari sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 pada perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4 dan PEG 400 sebesar 20% serta mentol 1% sebagai *enhancer* adalah pada perbandingan 7:3 dan 6:4.
4. Sediaan transdermal *patch* tipe matriks yang optimal adalah sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan PEG 400 sebesar 20% serta mentol 1% sebagai *enhancer* adalah pada perbandingan 7:3.
5. Sediaan transdermal *patch* tipe membrane optimal adalah sediaan transdermal *patch* tipe membrane dengan kombinasi HPMC 4000 (9%) sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat (20%) sebagai *drug reservoir* dan ditambah mentol 1%.

SARAN

Untuk melengkapi data *in Vitro* sediaan *patch* tipe matriks dan membran perlu dilakukan uji *In Vivo*, uji iritasi dan kerusakan sel kulit.

BAB VII RENCANA PENELITIAN TAHAP SELANJUTNYA

A. Tujuan Khusus

Mendapatkan sediaan transdermal patch natrium diklofenak tipe membrane dan tipe matrik yang stabil dan efektif dengan cara menentukan stabilitas (fisik, kimia dan mikrobiologi) dan efektivitas Natrium diklofenak secara in Vivo.

No.	Tahapan	Sasaran	Luaran	Metodologi
1	Tahap I Formulasi sediaan Patch dan uji fisiknya	Memperoleh informasi sediaan patch tipe membrane dan tipe matriks yang berperan pada proses formulasi	Sediaan dengan tipe membrane dan patch tipe matriks dengan dengan bahan aktif Natrium Diklofenak	Pembuatan dan evaluasi secara fisik sediaan patch meliputi uji organoleptis, <i>moisture content</i> sediaan patch.
2	Tahap II Uji stabilitas sediaan patch	Memperoleh informasi stabilitas sediaan patch tipe membran dan tipe matriks yang berperan pada stabilitas sediaan	Sediaan dengan tipe membrane dan patch tipe matriks dengan bahan aktif Natrium Diklofenak yang stabil	Evaluasi stabilitas sediaan patch meliputi : -stabilitas fisik - kimia - mikrobiologi
3	Tahap III Uji secara Vivo dengan mengamati efek farmakologi.	Memperoleh informasi efek farmakologis setelah pemberian sediaan patch tipe membran dan tipe matriks pada tikus putih (Wistar Rat)	Data farmakologi Diklofenak setelah pemberian sediaan patch tipe membrane dan tipe matrik pada tikus putih (Wistar Rat)	Tikus putih (Wistar Rat) usia 6-8 Minggu dengan berat 170-180 gram dibius dengan pentotal dan disuntikkan larutan Caragen untuk membuat inflamasi pada telapak kaki tikus. Sebagai kontrol adalah tikus yang tidak diberi sediaan patch. Penurunan ketebalan telapak kaki tikus mengindikasikan bahwa sediaan patch mempunyai efek secara in Vivo.
4	Tahap IV Uji Efek Iritasi	Memperoleh informasi tentang keamanan pemakaian sediaan patch	Data ada tidaknya iritasi pada kulit tikus setelah aplikasi sediaan patch tipe membrane dan tipe matriks	Setelah dilakukan uji in Vivo, kulit bekas aplikasi patch diambil kemudian dibersihkan. Kandungan air dikulit dengan memasukkan kedalam alcohol dengan kadar yang bertingkat. Selanjutnya kulit dikeringkan. Kemudian dilihat permukaan kulitnya

				dengan menggunakan SEM untuk mengetahui ada tidaknya iritasi.
5.	Tahap V Kerusakan sel kulit secara histologi	Memperoleh informasi tentang ada tidaknya kerusakan sel kulit setelah pemakaian sediaan patch	Data ada tidaknya kerusakan sel pada kulit tikus setelah aplikasi sediaan patch tipe membrane dan tipe matriks	Kulit bekas aplikasi sediaan patch diambil dan diwarnai dengan hematoxylin dan eosin. Potongan-potongan kulit diamati dengan menggunakan <i>optiphoto light microscopy</i> untuk melihat adanya efek pada sel kulit yang ditimbulkan akibat pemakaian sediaan patch diklofenak.

B. Metode

1. Formulasi Sediaan Patch tipe membran dan tipe matriks

Formulasi sediaan patch tipe membran dengan formula terpilih yaitu formula dengan komposisi kombinasi HPMC E15 (20%) sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat (19%) sebagai *drug reservoir* dan ditambah mentol 1%. Formulasi sediaan transdermal patch tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 dengan perbandingan 7:3 dan PEG 400 sebesar 20% serta mentol 1% sebagai *enhancer*. Selanjutnya dilakukan uji organoleptis dan fisiknya untuk memastikan bahwa sediaan patch yang digunakan untuk penelitian selanjutnya adalah baik.

2. Uji stabilitas sediaan patch

Uji stabilitas sediaan patch yang dilakukan adalah meliputi stabilitas fisik, kimia dan mikrobiologis.

- Uji stabilitas fisik dilakukan dengan melihat organoleptis sediaan selama penyimpanan pada suhu kamar untuk melihat *appearance* dari sediaan selama jangka waktu tertentu. Uji stabilitas kimia diperlukan untuk menjamin efektivitas sediaan patch dan dilakukan uji penetapan kadar natrium diklofenak selama waktu tertentu. Uji ini bisa dipercepat waktunya yaitu dapat dilakukan selama 6 bulan dengan cara meningkatkan suhu penyimpanan dan pemeriksaan.
- Uji stabilitas mikrobiologi dilakukan untuk menjamin bahwa sediaan patch stabil secara mikrobiologi artinya tidak ditumbuhi oleh bakteri.

3. Uji In Vivo Sediaan Patch

Uji In Vivo Sediaan Patch dilakukan dengan melihat efek farmakologi setelah pemberian Natrium diklofenak yang dibuat sediaan patch. Caranya adalah sebagai

berikut: Tikus putih (Wistar Rat) usia 6-8 Minggu dengan berat 170-180 gram dibius dengan menggunakan pentotal kemudian dibersihkan abdominainya dan diukur ketebalan telapak kakinya sebagai H_0 . Selanjutnya sediaan patch ditempelkan pada kulit abdominal yang telah dicukur tadi. Satu jam kemudian disuntikkan larutan Caragen pada telapak kaki tikus tersebut melalui sela2 jari. Satu jam kemudian diukur lagi telapak kaki tikus tersebut, untuk mengetahui terjadinya perubahan ketebalan setelah diinjeksi Caragen. Sebagai kontrol adalah tikus yang tidak diberi sediaan patch. Penurunan ketebalan telapak kaki tikus mengindikasikan bahwa sediaan patch mempunyai efek secara *in Vivo*.

4. Uji Efek Iritasi

Uji iritasi akibat pemakaian sediaan patch Natrium diklofenak dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy* (SEM). Caranya adalah sebagai berikut: kulit bekas aplikasi patch diambil kemudian dibersihkan. Selanjutnya kulit dihilangkan air nya dengan memasukkan kedalam alcohol dengan kadar yang bertingkat yaitu dari konsentrasi 60% sampai pekat. Langkah berikutnya adalah mengeringkan kulit dengan menggunakan alat penyedot bertekanan tinggi dan hampa udara selama 12 jam. Kemudian kulit yang telah kering dipreparasi (dilapisi dengan amas) untuk dilihat permukaan kulitnya dengan menggunakan SEM.

5. Uji Kerusakan Sel Kulit Secara Histologi

Uji kerusakan sel kulit dilakukan terhadap kulit tikus setelah diaplikasi dengan sediaan selama waktu percobaan. Caranya adalah sebagai berikut: Kulit diperut tikus (Wistar rat) setelah selesai percobaan diambil, bekas patch dibersihkan dan difiksasi dengan formalin 10% selama kurang lebih 24 jam. Selanjutnya kulit dipotong vertical dengan ketebalan 4 mm. Selanjutnya potongan kulit tadi dipotong lebih kecil lagi (kurang lebih 3 μm) dan diwarnai dengan hematoxylin dan eosin. Potongan-potongan kulit diamati dengan menggunakan *opticphoto light microscopy* untuk melihat adanya efek pada sel kulit yang ditimbulkan akibat pemakaian sediaan patch diklofenak.

C. Jadwal Kerja

No.	Kegiatan	Catur wulan ke Tahun Ke			
		I	II	III	IV
1.	Formulasi sediaan patch dan uji fisik				
2.	Uji stabilitas				
3.	Uji In vivo sediaan patch				
4.	Uji efek iritasi				
5.	Uji kerusakan sel kulit secara histologi				

BAB VIII DRAFT ARTIKEL ILMIAH

UJI EFEKTIVITAS SEDIAAN TRANSDERMAL PATCH NATRIUM DIKLOFENAK TIPE MEMBRAN SECARA IN VITRO

Esti Hendradi¹⁾, Isnaeni¹⁾, Efrin Pujianti¹⁾ Aditya Fridayanti¹⁾
Djoko AgusPurwanto²⁾

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

e-mail: esti_hendradi@yahoo.com

ABSTRAK

Transdermal patch has recognized one of the preparation of systemic drug route. The released of diclofenac sodium depends on ability of the composition of the formulation. In this study, membrane -type transdermal patch base containing sodium diclofenac were prepared using sodium alginate (9%), HPMC E15 (20%) and menthol (1%), as control was patch without menthol. The percentage of moisture content was calculated as a difference between initial and final weight with respect to final weight. The homogeneity of patch surfaces were determine using electron microscope and scanning electron microscope (SEM) Dissolution test were carried out in 500 mL of phosphate buffer saline pH 7.4 ± 0.5 at temperature $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ with speed of swirl 50 rpm. Results were analyzed by statistic It's concluded that the flux of sodium diclofenac from transdermal patch membrane type using menthol was the same with without menthol, but the flux of penetration through rat skin patch with menthol was significant increased compared with patch without using menthol.

Keyword (s): sodium diclofenac released, sodium diclofenac flux penetration, transdermal patch membrane type.

I. PENDAHULUAN

Diklofenak merupakan obat *Non Steroidal Anti Inflammatory* (NSAID) dengan efek anti inflamasi, analgesik dan antipiretik yang lebih baik dari NSAID lainnya. Diklofenak bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase 2* (COX 2). Seperti kebanyakan NSAID lainnya, diklofenak juga dikenal dapat meningkatkan resiko pendarahan pada *gastrointestinal* dan efek samping *cardiovascular* akan tetapi diklofenak memiliki indeks terapi yang lebih tinggi dibandingkan dengan NSAID lainnya (Chuasuwana *et al.*, 2008).

Natrium diklofenak kebanyakan diberikan dengan rute pemberian obat secara oral, namun terdapat banyak kerugian yang muncul diantaranya *first pass metabolism* yang cepat

dan efek samping dari obat seperti masalah pada *gastrointestinal* dan reaksi *idiosyncratic* obat (Liu *et al.*, 2007). Diklofenak diabsorpsi 100 % setelah pemberian secara peroral dan hanya 60% yang mencapai sirkulasi sistemik dikarenakan *first pass metabolism* (Chuasuwana *et al.*, 2008).

Pemberian natrium diklofenak secara peroral dapat menyebabkan *ulcerfluka* pada lambung. Oleh karena itu pemberian percutan dari natrium diklofenak banyak diteliti dalam rangka untuk meminimalkan efek samping obat terhadap *gastrointestinal* (Liu *et al.*, 2007). Natrium diklofenak juga memiliki waktu paruh yang pendek maka frekuensi pemberian obat menjadi sering. Pemberian natrium diklofenak secara transdermal diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dibandingkan jika pemberian secara oral karena dapat meminimalkan frekuensi pemakaian obat (Kweon *et al.*, 2004).

Keuntungan sediaan *patch* adalah menghindari terjadinya *first-pass metabolisme*, tingkat puncak plasma obat diturunkan sehingga efek samping berkurang, mengurangi terjadinya fluktuasi, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi pendek, mudah dihentikan apabila terjadi keracunan, mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Kumar *et al.*, 2007). Dibandingkan dengan bentuk sediaan peroral maka transdermal tidak hanya meningkatkan kepatuhan pasien tetapi juga keseragaman konsentrasi obat dalam plasma selama pemakaian. *Patch* lebih dipilih dibandingkan pemberian secara intravena karena tidak menimbulkan rasa sakit, kerusakan jaringan dan menghilangkan rasa takut pasien (Naik *et al.*, 2000).

Syarat suatu obat dapat dibuat dalam bentuk sediaan *patch* yaitu memiliki dosis kurang dari 20 mg per hari, waktu paruh pendek, tidak memberikan efek toksik pada kulit, berat molekul kurang dari 500 daltons, memiliki koefisien partisi 1-3, serta kelarutan dalam minyak dan air lebih besar dari 1 mg/mL (Rathbone *et al.*, 2002).

Kemampuan pelepasan obat dari polimer merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan suatu *patch*. Partikel obat pertama – tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati barier kulit. Ada 2 tipe sistem transdermal *patch* yaitu tipe matrik atau monolitik dan tipe membran atau reservoir (Mehta, 2004). Tipe Membran tersusun oleh *backing layer*, *reservoir drug*, *membrane rate controlling* dan *adhesive*. Tipe matrik tersusun oleh *backing layer*, *polymeric drug reservoir* dan *adhesive*. Terkadang dalam sistem juga hanya terdapat *backing layer* dan obat yang telah dicampur dengan *adhesive* (Rathbone *et al.*, 2003). Sistem membran akan memberikan laju pelepasan obat yang mengikuti orde nol (konstan) (Mehta, 2004).

Natrium diklofenak memiliki koefisien partisi pada n oktanol/ larutan dapar (log P) sebesar 1.4 dan 1,1 pada pH 6,8 dan 7,4 (Chuasuwana *et al.*, 2008). Karena log P yang

rendah maka diperlukan teknik untuk meningkatkan efek terapeutik dari diklofenak setelah penggunaan. Teknik yang paling banyak digunakan adalah dengan menggunakan *enhancer* yang secara reversibel dapat menurunkan permeabilitas barrier dari stratum korneum. *Enhancer* yang biasa digunakan antara lain isopropil miristat, *N,N-diethyl-m-toluamide*, *decylmethyl sulfoxide*, etanol, n-oktanol, dekanol dan *nonionic surfactant* (Kweon *et al.*, 2004). Untuk itu maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh *enhancer* terhadap peningkatan penetrasi dan pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan patch.

Pada penelitian ini akan digunakan mentol sebagai *enhancer*. Mentol merupakan golongan terpena. Terpena adalah bahan yang disukai sebagai *enhancer* untuk membantu penghantaran obat menembus membran kulit (Williams & Barry, 2004). Mentol memiliki kemampuan berinteraksi dengan lipid interseluler dan meningkatkan partisi ke dalam kulit yang lebih baik dibandingkan dengan asam oleat, isopropil miristat dan monooleat (Kandavilli *et al.*, 2002). Berdasarkan penjelasan diatas maka perlu diteliti kemampuan mentol dalam meningkatkan fluks pelepasan dan penetrasi dari sediaan transdermal patch tipe membran dengan kombinasi HPMC 4000 sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat sebagai *drug reservoir* obat pada transdermal patch tipe membran.

II. METODE PENELITIAN

2.1 Pembuatan Sediaan Patch Natrium Diklofenak transdermal patch tipe membran

2.1.1 Formulasi transdermal patch tipe membran

Tabel 2.1: Formulasi sediaan *patch* natrium diklofenak transdermal patch tipe membran

Bahan	Fungsi	Berat (mg/ 7,065 cm ²)	
		Kontrol	Formulasi
Natrium diklofenak	Bahan aktif	14	14
Sodium alginat	Basis	736	736
HPMC E15	Basis	720	720
Propilen glikol	Plastisizer	30	30
Total			

Bahan	Fungsi	Berat (mg/7,065 cm ²)	
		Kontrol	Formulasi
Mentol	Enhancer	-	15

2.1.2 Cara Pembuatan

1) Pembuatan *drug reservoir patch* (tipe membran)

Sodium alginat dilarutkan dalam campuran air:etanol (80:20) dan diaduk dengan menggunakan stirer secara konstan sehingga dihasilkan campuran sodium alginat dengan konsentrasi tertentu. Natrium diklofenak dilarutkan terlebih dahulu dengan etanol hingga larut dan kemudian di tambahkan kedalam campuran sodium alginat sambil terus diaduk konstan dengan stirer hingga homogen. Hasil campuran tersebut kemudian di tuang dan diratakan ke *backing membrane*, kemudian dikeringkan pada suhu 45°C selama 6 jam hingga terbentuk matrik yang kering.

2) Pembuatan *rate controlling membran*

HPMC dilarutkan dalam air terdestilasi hingga dihasilkan HPMC dengan kadar tertentu dan kemudian ditambahkan dengan mentol yang sebelumnya telah dilarutkan dengan etanol sambil diaduk dengan menggunakan stirer. Propilen glikol kemudian ditambahkan kedalam campuran sambil terus diaduk dengan stirer hingga homogen. Campuran tersebut kemudian dituang diatas matrik kering (1). Patch tersebut kemudian di keringkan di lemari asam hingga berat konstan.

2.2 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Natrium Diklofenak

2.2.1 Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* natrium diklofenak dilakukan secara visual meliputi bentuk, warna dan bau.

2.2.2 *Moisture Content*

Uji ini dilakukan dengan menimbang sediaan *patch* dan menyimpannya didalam desikator yang mengandung silika aktif pada suhu ruangan selama 24 jam. Masing masing *patch* ditimbang hingga menunjukkan berat yang konstan (Ubaidulla *et al.*, 2007).

$$\%MC = \frac{\text{berat.akhir} - \text{berat.awal}}{\text{berat.akhir}} \dots\dots\dots (1)$$

2.2.3 Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan mengamati homogenitas pada permukaan sediaan *patch* dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy*

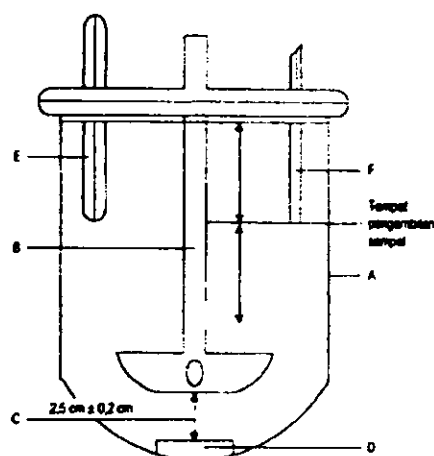
2.3 Penentuan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch*

2.3.1 Pembuatan Media Pelepasan

Larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ sebagai media pelepasan dibuat dengan cara melarutkan 4,6,8 gram NaCl, 0,2 gram KCl, 1,44 gram Na_2HPO_4 dan 0,24 gram KH_2PO_4 dilarutkan dalam 800 mL air pada bekerglass. Kemudian larutan di adjust dengan 1N HCl hingga pH 7,4. Larutan kemudian dimasukkan dalam labu ukur 1L dan ditambahkan air hingga tanda.

2.3.2 Uji Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch* (United Stated Pharmacopoeia, 2002)

Alat dan perlengkapan percobaan uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan *patch* yang digunakan disesuaikan dengan metode di USP XXV dan British Pharmacopoeia 2002. Alat yang digunakan adalah rangkaian alat uji pelepasan yaitu bejana uji penetrasi, pengaduk tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Sel difusi terdiri dari cover dan *reservoir*. Gambar alat dapat dilihat pada gambar 2.1

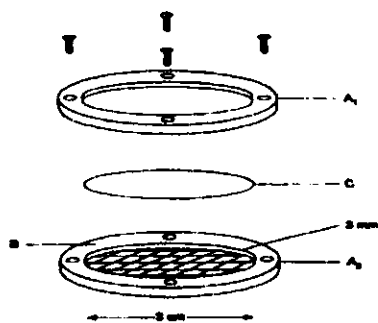


Keterangan gambar :

- A: Tabung uji pelepasan yang berisi larutan media
- B: Paddle (pengaduk) yang diatur kecepatannya
- C: Jarak antara ujung paddle dengan membran
- D: Disk yang berisi sediaan
- E: Termometer (temperatur penelitian $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$)
- F: Tabung untuk mengambil cuplikan

Gambar 2.1: Rangkaian alat uji penetrasi (British Pharmacopoeia, 2002)

Sel difusi terbuat dari bahan stainless steel berbentuk silinder pipih. Sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, sel difusi dilengkapi dengan karet penyekat berbentuk ring sebagai penghubung antara tempat sediaan dengan penutupnya. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 2.2



Keterangan Gambar :

- A1,A2 : Bagian atas dan bawah disk yang terbuat dari kuningan
- A2 : Tempat sediaan
- B : Ring dari karet
- C : Membran

Gambar.2.2: Sel difusi (British Pharmacopoeia, 2002)

Bejana uji diisi dengan media pelepasan sebanyak 500 ml yang terlebih dahulu dipanaskan sampai mencapai suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. sel difusi diletakkan didasar bejana uji dengan bagian cover menghadap keatas kemudian dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Pada setiap waktu tertentu diambil cuplikan sebanyak 5,0 ml di tengah–tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atas daun dayung, tidak lebih dari satu cm dari dinding bejana. Setiap kali pengambilan cuplikan, bejana disolusi ditambah larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ dengan temperatur dan volume yang sama

Pengambilan sampel dilakukan selama 8 jam dengan rentang pengambilan pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360. Replikasi dilakukan 3 kali dan kadar yang terbaca kemudian dilakukan perhitungan koreksi disolusi menurut Wurster dan Taylor (Wurster dan taylor., 1965; El kamel *et al.*, 2002)

$$C_n = C'_n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{n-1} C_s \dots\dots\dots(2)$$

- Keterangan:
- Cn = kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)
 - C'n = kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada kadar spektrofotometer) (ppm)
 - Cs = kadar terbaca dari sampel sebelumnya
 - a = volume sampel yang diambil
 - b = volume media

2.3.3 Perhitungan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak

Penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas dari basis persatuan luas membran setiap waktu dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{mL}$) yang kemudian dikoreksi dengan koreksi Wurster lalu dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi luas permukaan membran.

2.3.4 Profil Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch*

Profil pelepasan natrium diklofenak in vitro dapat dilihat dengan membuat kurva hubungan antara jumlah natrium diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$).

2.3.5 Penentuan Kecepatan Pelepasan (fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan *Patch*

Berdasarkan kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dan dihitung regresi liniernya. Berdasarkan hukum Higuchi, slope dari persamaan regresi merupakan kecepatan penetrasi (fluks) natrium diklofenak dari basis.

2.4 Penentuan Uji Penetrasi perkutan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch*

Penentuan uji penetrasi perkutan dari sediaan natrium diklofenak sama dengan penentuan uji pelepasan, mulai dari penyiapan alat, media penetrasi, sel difusi dan samplingnya. Pada uji penetrasi juga dihitung perhitungan jumlah kumulatif natrium diklofenak, pembuatan profil penetrasi perkutan natrium diklofenak dari sediaan patch maupun penentuan kecepatan penetrasi perkutan (fluks) natrium diklofenak dari sediaan *patch*. Yang membedakan uji penetrasi dan uji pelepasan hanya terdapat pada penggunaan membran yang digunakan untuk uji. Pada uji pelepasan tidak digunakan membran uji atau dengan membran berpori sedangkan pada uji penetrasi digunakan kulit tikus sebagai membran uji.

2.4.1 Penyiapan Membran Uji

Tikus dari galur wistar jantan dengan umur 6 – 8 minggu dikorbankan dengan menggunakan eter. Bulu – bulu yang terdapat pada hewan coba dicukur halus dan kulit diambil dari bagian abdominal.

2.4.2 Perhitungan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak

Penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terpenetrasi persatuan luas membran setiap waktu dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g}/\text{mL}$) yang kemudian dikoreksi dengan koreksi Wurster lalu dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi luas permukaan membran.

III. HASIL PENELITIAN DAN DISKUSI

3.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

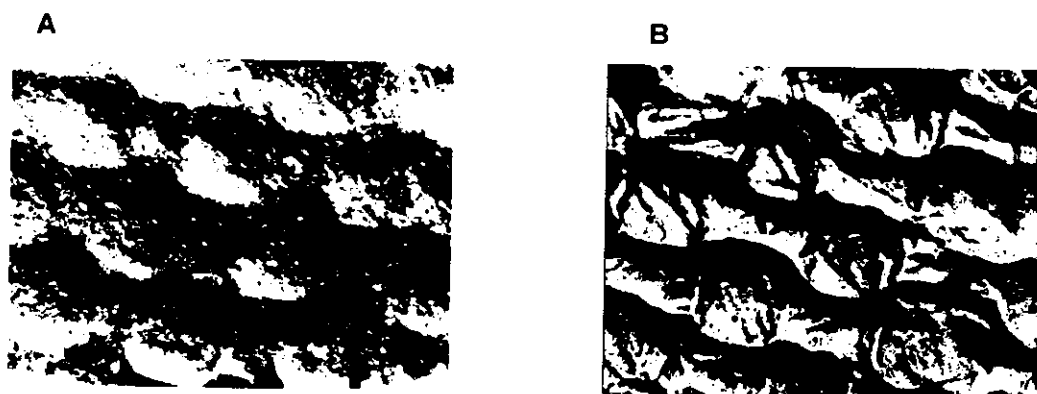
Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran pada tabel 3.1 Hasil pengamatan organoleptis sediaan patch tipe membrane menunjukkan bahwa sediaan yang dihasilkan aseptabel.

Tabel 3.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

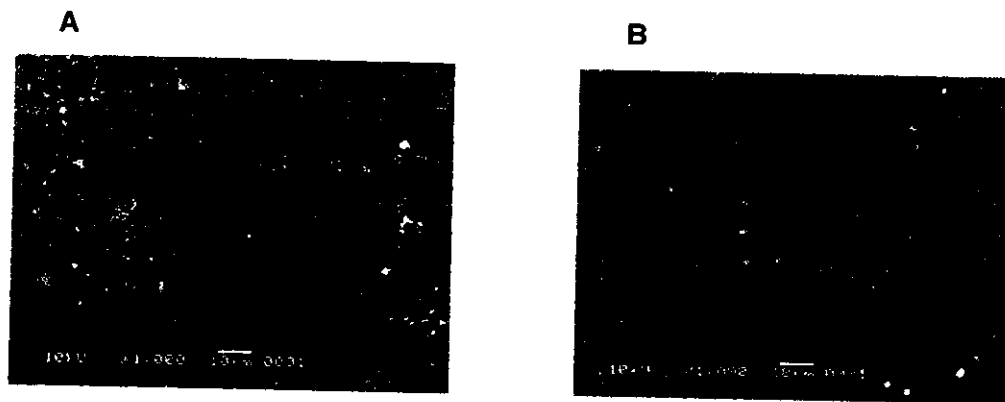
Formula	Pengamatan		
	Bentuk	Warna	Bau
Tanpa Mentol	Bundar, tipis, lentur, permukaan licin.	Bening agak sedikit kecoklatan	Sedikit berbau seperti alkohol
Dengan Mentol	Bundar, tipis, lentur, permukaan licin	Bening agak sedikit kecoklatan	Bau mentol

3.2 Hasil uji homogenitas sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran dengan mikroskop electron dan SEM

Hasil uji homogenitas sediaan patch natrium diklofenak tipe membran dengan menggunakan mikroskop electron dengan perbesaran 100x dapat dilihat pada gambar 3.1. Sedangkan hasil pengamatan dengan menggunakan SEM dapat dilihat pada gambar 3.2.



Gambar 3.1 Hasil foto formula patch tipe membrane dengan menggunakan mikroskop electron Olympus Type Three Nokuler DX 41 TF dengan perbesaran 100x. A: Patch tipemembran dengan mentol; B: Patch tipemembran tanpa mentol.



Gambar 3.2 Hasil foto formula patch tipe membrane dengan menggunakan SEM dengan perbesaran 1.000x. A: Patch tipe membran dengan mentol; B: Patch tipe membran tanpa mentol.

Gambar 3.1 A menunjukkan gambar patch natrium diklofenak tipe membran dengan penambahan enhancer mentol dan terlihat permukaannya berbintik-bintik. Hal ini kemungkinan disebabkan mentol yang ditambahkan terdispersi patch. Sedangkan pada patch natrium diklofenak tanpa mentol (gambar 3.1B) menunjukkan permukaan yang berkerut. Pada hasil pengamatan sediaan patch natrium diklofenak tipe membrane dengan menggunakan SEM pada pembesaran 1.000x terlihat bahwa penambahan mentol menunjukkan adanya partikel2 putih (gambar 3.2A) berbeda dengan yang terlihat pada sediaan patch natrium diklofenak tanpa mentol (gambar 3.2B).

3.3 Hasil Penentuan *Moisture Content* sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran

Hasil penentuan *Moisture Content* sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membrane dapat dilihat pada tabel 3.2.

Table 3.2 *Moisture Content (%)* sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran

Replikasi	MC					
	Tanpa mentol			Dengan Mentol		
	awal	akhir	%MC	awal	akhir	%MC
R1	0,456	0,401	13,577	0,517	0,460	12,304
R2	0,466	0,407	14,539	0,504	0,453	11,185
R3	0,516	0,460	12,359	0,511	0,459	11,191
Jumlah			40,475			34,680
Rerata			13,492			11,560
SD			1,093			0,645

Pada tabel 3.2 terlihat bahwa sediaan natrium diklofenak tipe membran dengan mentol nilai *moisture content* lebih kecil dari pada yang tanpa mentol dan secara statistik nilai ini berbeda bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan patch natrium diklofenak dengan mentol lebih hidrofobik sehingga kandungan airnya lebih sedikit.

3.4 Hasil Uji Pelepasan Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

3.4.1 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Hasil penentuan jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak yang terlepas dari sediaan transdermal patch tipe membran pada masing-masing formula dengan sodium alginate 9% sebagai *drug reservoir* dan HPMC E15 20% sebagai *rate controlling membrane* dapat dilihat pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

t	\sqrt{t} (menit ^{1/2})	Jumlah Kumulatif Natrium diklofenak yang terlepas* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
		Tanpa Mentol	Dengan Mentol
0	0,000	0 ± 0	0 ± 0
5	2,236	558,60 ± 166,53	350,76 ± 87,72
10	3,162	937,32 ± 353,25	539,87 ± 104,72
15	3,873	1209,26 ± 469,42	739,92 ± 124,70
30	5,477	1724,03 ± 635,32	1126,61 ± 162,08
60	7,746	2171,48 ± 728,24	1523,33 ± 206,34
90	9,487	2697,04 ± 815,28	1741,84 ± 207,26
120	10,954	2886,56 ± 1008,22	1902,32 ± 207,56
150	12,247	2845,30 ± 1008,16	1977,39 ± 230,00
180	13,416	3059,79 ± 1056,95	2051,62 ± 242,90
210	14,491	3103,90 ± 998,365	2137,19 ± 204,63
240	15,492	3155,93 ± 1025,29	2152,10 ± 231,63
270	16,432	3202,94 ± 1081,45	2236,62 ± 251,10
300	17,321	3271,46 ± 1165,31	2269,22 ± 236,10
330	18,166	3402,57 ± 1199,31	2279,070 ± 235,50
360	18,974	3452,64 ± 1257,14	2304,12 ± 255,69
390	19,748	3391,38 ± 1151,56	2359,26 ± 236,48
420	20,494	3572,73 ± 1197,72	2378,41 ± 235,66
450	21,213	3447,53 ± 1227,13	2394,47 ± 283,56
480	21,909	3514,30 ± 1284,90	2371,04 ± 298,67

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi dengan SD.

3.4.2 Hasil Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Dari data hasil pelepasan di atas, dibuat persamaan regresi linier antara akar waktu ($\sqrt{\text{menit}}$) versus jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang terlepas mulai dari menit ke 5 - 210. Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel 3.4.

Tabel 3.4 Nilai fluks pelepasan Natrium Diklofenak dari sediaan patch tipe membrane ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$)

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ menit}^{1/2}$)	
	Tanpa mentol	Dengan Mentol
Rerata	206,85	146,57
SD	67,49	11,13

Nilai fluks sediaan patch natrium diklofenak tipe membran dengan penambahan mentol lebih tinggi daripada yang tanpa mentol. Berdasarkan hasil statistik perbedaan nilai fluks pelepasan sediaan patch natrium diklofenak tipe membrane adalah tidak berbeda bermakna.

3.5 Uji Penetrasi Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

3.5.1 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang berpenetrasi dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Hasil penentuan jumlah kumulatif rata – rata natrium diklofenak yang berpenetrasi dari sediaan natrium diklofenak transdermal patch tipe membran *dan menembus kulit tikus* pada masing-masing formula dengan sodium alginate 9% sebagai *drug reservoir* dan HPMC E15 20% sebagai *rate controlling membrane* selama 8 jam dapat dilihat pada tabel 3.5.

Tabel 3.5 Jumlah kumulatif rata-rata natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang berpenetrasi dari sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

t (menit)	Jumlah Kumulatif Natrium diklofenak yang terlepas* ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
	Tanpa Mentol	Dengan Mentol
0	0 \pm 0	0 \pm 0
5	61,70 \pm 25,66	8,17 \pm 11,55
10	53,24 \pm 2,95	47,94 \pm 67,80
15	45,21 \pm 30,51	0,48 \pm 0,68
30	15,42 \pm 21,48	51,49 \pm 20,85
60	0,15 \pm 0,21	39,30 \pm 55,06
90	0,00 \pm 0,00	102,92 \pm 141,70
120	54,67 \pm 77,31	125,10 \pm 176,24
150	217,62 \pm 69,74	142,10 \pm 200,96
180	84,06 \pm 116,49	160,64 \pm 165,59
210	180,47 \pm 5,26	220,94 \pm 259,87
240	131,54 \pm 83,34	285,05 \pm 289,69
270	59,59 \pm 66,60	290,22 \pm 302,81
300	173,43 \pm 29,53	365,12 \pm 344,64
330	129,21 \pm 6,70	396,50 \pm 388,36
360	152,57 \pm 27,20	431,96 \pm 406,44
390	144,87 \pm 22,18	476,54 \pm 417,84
420	248,00 \pm 65,54	507,61 \pm 422,77
450	336,36 \pm 135,39	545,34 \pm 437,25
480	381,47 \pm 198,63	675,01 \pm 251,34

Data merupakan rerata dari tiga kali replikasi \pm SD

3.5.2 Hasil Penentuan Kecepatan Penetrasi (Fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal Patch Tipe Membran

Dari data hasil pelepasan dibuat persamaan regresi linier antara akar waktu (menit) versus jumlah kumulatif natrium diklofenak ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) yang terlepas mulai dari menit ke 5 – 210 . Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel 3.6.

Tabel 3.6 Nilai fluks natrium diklofenak dari sediaan patch tipe membran

Replikasi	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$)	
	Tanpa mentol	Dengan mentol
R1	0,402	1,886
R2	0,710	0,660
Jumlah	1,112	2,545
Rerata	0,556	1,273
SD	0,218	0,867

IV KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Fluks pelepasan *in vitro* natrium diklofenak dari sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC E15 (20%) sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat (9%) sebagai *drug reservoir* obat tidak berbeda bermakna antara yang diberi dan tanpa penambahan mentol (1%) yaitu berturut-turut adalah $146 \pm 11,13$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$) dan $206,85 \pm 67,49$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}^{1/2}$).
2. Fluks penetrasi *in vitro* natrium diklofenak menembus kulit tikus dari sediaan transdermal *patch* tipe membran dengan kombinasi HPMC E15 (20%) sebagai *rate controlling membrane* dan sodium alginat (9%) sebagai *drug reservoir* meningkat secara bermakna antara yang diberi mentol 1% dan tanpa penambahan mentol yaitu berturut-turut adalah $1,42 \pm 0,68$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) dan $0,53 \pm 0,6$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$).

OPTIMASI PELEPASAN SEDIAAN TRANSDERMAL PATCH NATRIUM DIKLOFENAK TIPE MATRIKS

Esti Hendradi¹⁾, Isnaeni²⁾, Aditya Fridayanti²⁾, Efrin Pujianti²⁾

Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

e-mail: esti_hendradi@yahoo.com

ABSTRAK

The study was designed to investigate the effect of combination of EC N-20 and PVP K-30 and the concentration of plasticizer on the released of diclofenac sodium from the transdermal patch matrix type. In this study, matrix-type transdermal patch base containing diclofenac sodium were prepared using polymeric combination of EC N-20 and PVP K-30 in different ratios (9:1 (Formula I); 8:2 (Formula II); 7:3 (Formula III)) and 6:4 (Formula IV). The percentage of moisture content was calculated as a difference between initial and final weight with respect to final weight. The homogeneity of patch surface was determined using electron microscope and scanning electron microscope (SEM) Released test using dissolution tester were carried out in 500 mL of buffer solution pH 7.4 ± 0.05 at temperature $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ with speed of swirl 50 rpm. Results were analyzed by statistic programmed of SPSS using one way analysis of variance with degree of believed 95% ($\alpha = 0,05$). It's concluded that the polymeric combination EC N-20 and PVP K-30 in composition 7:3 (Formula III) was the best choice for manufacturing transdermal patch base of diclofenac sodium among the formulations studies.

Keyword (s) : diclofenac sodium released, plasticizer, combination matrix of EC N-20 and PVP K-30

I. PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan *Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) yang banyak digunakan untuk penyakit – penyakit seperti kerusakan musculoskeletal, arthritis, sakit gigi, dan *dysmenorrheal* sebagai penghilang rasa sakit dan inflamasi (Liu *et al.*, 2007). Diklofenak merupakan obat *Non Steroidal Anti Inflammatory* (NSAID) dengan efek anti inflamasi, analgesik dan antipiretik yang lebih baik dari NSAID lainnya. Diklofenak bekerja dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase 2* (COX 2). Seperti kebanyakan NSAID lainnya, diklofenak juga dikenal dapat meningkatkan resiko pendarahan pada *gastrointestinal* dan efek samping *cardiovascular* akan tetapi diklofenak memiliki indeks terapi yang lebih tinggi dibandingkan dengan NSAID lainnya (Chuasuwana *et al.*, 2008). Natrium diklofenak kebanyakan diberikan dengan rute pemberian obat secara oral, namun terdapat banyak kerugian yang muncul diantaranya *first pass metabolism* yang cepat dan efek samping dari obat seperti masalah pada *gastrointestinal* dan reaksi *idiosyncratic* obat (Liu *et al.*, 2007). Setelah pemberian secara peroral diklofenak akan diabsorpsi dan hanya 60% yang mencapai sirkulasi sistemik dikarenakan *first pass metabolism* (Chuasuwana *et al.*, 2008).

Pemberian natrium diklofenak secara peroral dapat menyebabkan *ulcer/luka* pada lambung. Oleh karena itu pemberian percutan dari natrium diklofenak banyak diteliti dalam rangka untuk meminimalkan efek samping obat terhadap *gastrointestinal* (Liu *et al.*, 2007). Natrium diklofenak juga memiliki waktu paruh yang pendek maka frekuensi pemberian obat menjadi sering. Pemberian natrium diklofenak secara transdermal diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dibandingkan jika pemberian secara oral karena dapat meminimalkan frekuensi pemakaian obat (Kweon *et al.*, 2004). Keuntungan sediaan *patch* adalah menghindari terjadinya *first-pass metabolisme*, tingkat puncak plasma obat diturunkan sehingga efek samping berkurang, mengurangi terjadinya fluktuasi, dapat digunakan untuk obat dengan waktu paruh dan rentang terapi pendek, mudah dihentikan apabila terjadi keracunan, mengurangi frekuensi pemberian obat sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Kumar *et al.*, 2007). Dibandingkan dengan bentuk sediaan peroral maka transdermal tidak hanya meningkatkan kepatuhan pasien tetapi juga keseragaman konsentrasi obat dalam plasma selama pemakaian. *Patch* lebih dipilih dibandingkan pemberian secara intravena karena tidak menimbulkan rasa sakit, kerusakan jaringan dan menghilangkan rasa takut pasien (Naik *et al.*, 2000).

Syarat suatu obat dapat dibuat dalam bentuk sediaan *patch* yaitu memiliki dosis kurang dari 20 mg per hari, waktu paruh pendek, tidak memberikan efek toksik pada kulit, berat molekul kurang dari 500 daltons, memiliki koefisien partisi 1-3, serta kelarutan dalam minyak dan air lebih besar dari 1 mg/mL (Rathbone *et al.*, 2002). Kemampuan pelepasan obat dari polimer merupakan salah satu hal yang sangat mempengaruhi keberhasilan suatu *patch*. Partikel obat pertama – tama harus terlarut sehingga terbentuk molekul yang dapat berdifusi melewati polimer, kemudian obat akan berpenetrasi melewati barrier kulit. Ada 2 tipe sistem transdermal *patch* yaitu tipe matrik atau monolitik dan tipe membran atau reservoir (Mehta, 2004). Tipe Membran tersusun oleh *backing layer*, *reservoir drug*, *membrane rate controlling* dan *adhesive*. Tipe matrik tersusun oleh *backing layer*, *polymeric drug reservoir* dan *adhesive*. Terkadang dalam sistem juga hanya terdapat *backing layer* dan obat yang telah dicampur dengan *adhesive* (Rathbone *et al.*, 2003). Pada sistem matrik, material polimer yang inert akan berikatan dengan obat dan mengendalikan laju pelepasan dari sediaan sedangkan pada tipe membran, yang mengontrol laju pelepasan terdapat diantara matriks obat dan lapisan adhesif yang merupakan barrier yang menghambat laju pelepasan obat dari sediaan.

Natrium diklofenak memiliki koefisien partisi pada n-oktanol/ larutan dapar (log P) sebesar 1,4 dan 1,1 pada pH 6,8 dan 7,4 (Chuasuwan *et al.*, 2008). Karena log P yang rendah maka diperlukan teknik untuk meningkatkan efek terapeutik dari diklofenak setelah penggunaan. Teknik yang paling banyak digunakan adalah dengan menggunakan *enhancer*

yang secara reversibel dapat menurunkan permeabilitas barrier dari stratum korneum. *Enhancer* yang biasa digunakan antara lain isopropil miristat, *N,N*-diethyl-*m*-toluamide, *decylmethyl sulfoxide*, etanol, *n*-oktanol, dekanol dan *nonionic surfactant* (Kweon *et al.*, 2004).

Polimer yang digunakan sebagai pembawa pada tipe matriks ada dua jenis, yaitu polimer hidrofilik seperti hidroksi propil metil selulosa, hidroksi propil selulosa dan polivinilpirolidon, serta polimer hidrofobik seperti etil selulosa, polietilen dan polivinil klorida. Penggunaan polimer hidrofilik seperti polivinilpirolidon akan menyebabkan media disolusi mudah berpenetrasi ke dalam matriks, sehingga terjadi difusi bahan obat yang cepat. Polimer hidrofilik tidak sesuai untuk bahan obat yang mudah larut dalam air. Penggunaan polimer hidrofobik seperti etil selulosa dapat memperlambat laju pelepasan obat, semakin tinggi konsentrasi etil selulosa yang digunakan, maka laju pelepasan obat makin lama. Agar pelepasan lebih efektif perlu dilakukan modifikasi sifat polimer dengan menggunakan campuran polimer, seperti kombinasi polivinilpirolidon dan etil selulosa. Pengaruh penambahan polivinilpirolidon ke dalam campuran etil selulosa menyebabkan terbentuknya pori – pori, sehingga menyebabkan laju pelepasannya konstan (Kandavilli *et al.*, 2002; Rathbone *et al.*, 2002). Pada penelitian ini akan digunakan mentol sebagai *enhancer*. Mentol merupakan golongan terpena. Terpena adalah bahan yang disukai sebagai *enhancer* untuk membantu penghantaran obat menembus membran kulit (Williams & Barry, 2004). Mentol memiliki kemampuan berinteraksi dengan lipid interseluler dan meningkatkan partisi ke dalam kulit yang lebih baik dibandingkan dengan asam oleat, isopropil miristat dan monooleat (Kandavilli *et al.*, 2002).

Dalam penelitian ini ingin diketahui bagaimana pengaruh polimer kombinasi antara etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 pada perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4 dalam meningkatkan fluks pelepasan natrium diklofenak 100mg/50cm² dari matriks, dengan penambahan *menthol* sebagai *enhancer* dengan kadar 1% dan polietilen glikol 400 sebagai *plasticizer*, dengan metode pembuatan secara *matrix controlled*, sehingga dapat diperoleh kombinasi polimer dengan perbandingan yang tepat untuk sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matriks.

II. METODE PENELITIAN

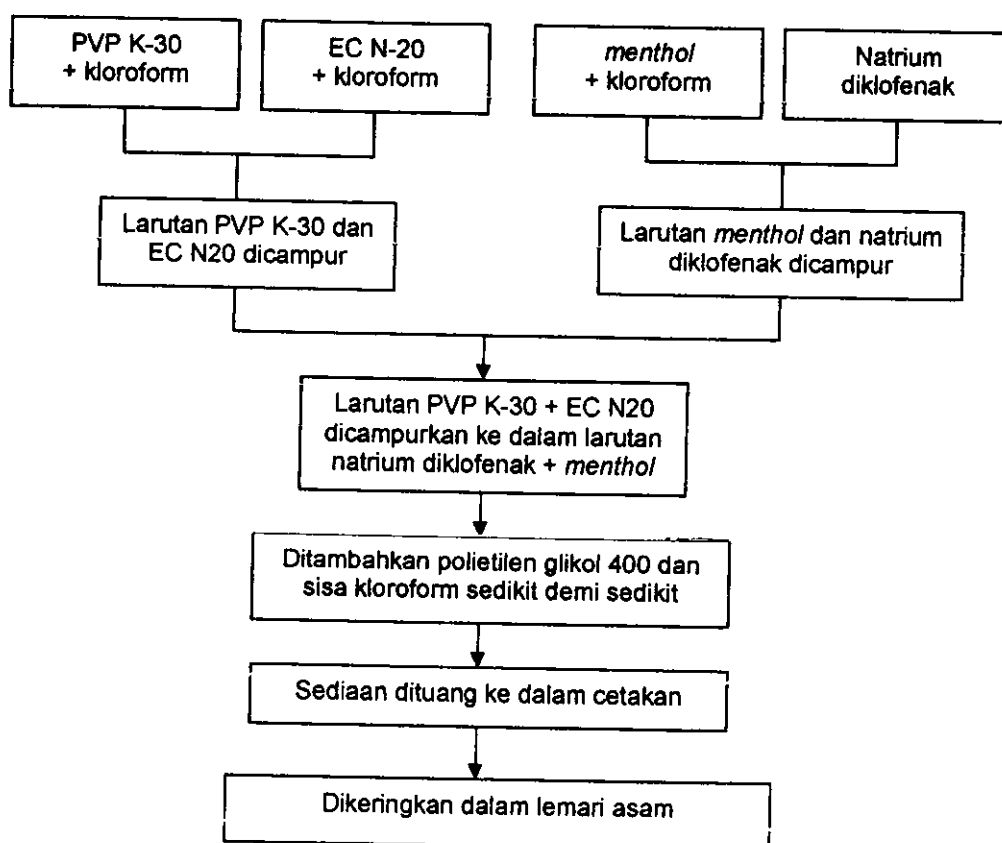
2.1 Pembuatan Sediaan Patch Tipe matrix dan Optimasi Kadar PEG 400 sebagai *plasticizer*

Formula sediaan patch type matriks dengan beberapa komposisi dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Rancangan formula sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matriks

Bahan	Fungsi	Konsentrasi (mg/7.065 cm ²)			
		Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Natrium diklofenak	Bahan aktif	14.13 mg/ 7.065 cm ²	14.13 mg/ 7.065 cm ²	14.13 mg/ 7.065 cm ²	14.13 mg/ 7.065 cm ²
EC N-20	Basis	342.78	304.70	266.61	228.52
PVP K-30	Basis	38.09	76.17	114.26	152.35
Polietilen glikol 400	Plastizier	100	100	100	100
Menthol	Enhancer	5	5	5	5

2.1.1 Cara Pembuatan

Gambar 2.1 Skema pembuatan *patch* natrium diklofenak

PVP K-30 dan EC N-20 masing – masing dilarutkan dalam kloroform hingga larut. Larutan PVP K-30 dimasukkan ke dalam larutan EC N-20 sambil diaduk hingga tercampur merata. Sebelumnya telah dibuat larutan *menthol* dengan cara ditimbang *menthol* sejumlah 0,500 gram, dilarutkan dalam kloroform hingga tepat 100,0 mL. Untuk masing – masing

formula, digunakan 1,0 mL larutan *menthol* dituang ke dalam natrium diklofenak, diaduk sampai terlarut. Campuran natrium diklofenak dan *menthol* dimasukkan ke dalam campuran PVP K-30 dan EC N-20. Pengadukan dilakukan secara hati – hati dan merata hingga semua bahan tercampur. Polietilen glikol 400 dan sisa larutan kloroform ditambahkan sedikit demi sedikit sambil terus dilakukan pengadukan hingga homogen. Setelah homogen, sediaan dituang ke dalam cetakan. Sediaan *patch* natrium diklofenak dikeringkan dalam lemari asam.

2.2 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Natrium Diklofenak

2.2.1 Pemeriksaan Organoleptis

Pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* natrium diklofenak dilakukan secara visual meliputi bentuk, warna dan bau.

2.2.2 *Moisture Content*

Uji ini dilakukan dengan menimbang sediaan *patch* dan menyimpannya didalam desikator yang mengandung silika aktif pada suhu ruangan selama 24 jam. Masing masing *patch* ditimbang hingga menunjukkan berat yang konstan (Ubaidulla *et al.*, 2007).

$$\%MC = \frac{\text{berat.akhir} - \text{berat.awal}}{\text{berat.akhir}} \dots\dots\dots (1)$$

2.2.3 Uji Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan dengan mengamati homogenitas pada permukaan sediaan *patch* dengan menggunakan *Scanning Electron Microscopy*

2.3 Penentuan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch*

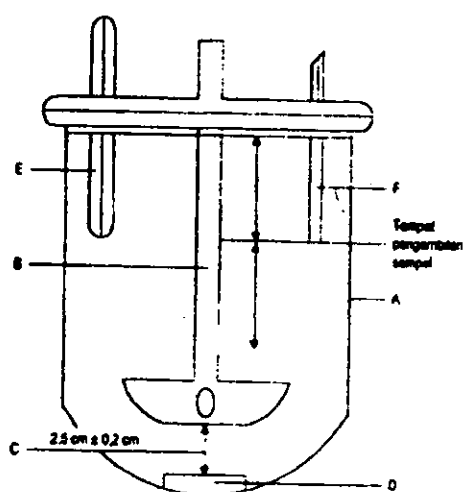
2.3.1 Pembuatan Media Pelepasan

Larutan dapar fosfat salin pH 7,4±0,5 sebagai media pelepasan dibuat dengan cara 8 gram NaCl, 0,2 gram KCl, 1,44 gram Na₂HPO₄ dan 0,24 gram KH₂PO₄ dilarutkan dalam 800 mL air pada bekerglass. Kemudian larutan di adjust dengan 1N HCl hingga pH 7,4. Larutan kemudian dimasukkan dalam labu ukur 1L dan ditambahkan air hingga tanda.

2.3.2 Uji Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan *Patch* (United Stated Pharmacopoeia, 2002)

Alat dan perlengkapan percobaan uji pelepasan natrium diklofenak dari sediaan *patch* yang digunakan disesuaikan dengan metode di USP XXV dan British Pharmacopoeia 2002. Alat yang digunakan adalah rangkaian alat uji pelepasan yaitu bejana uji penetrasi,

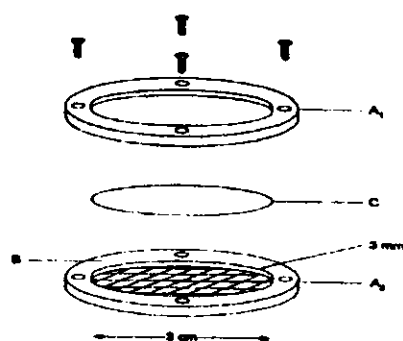
pengaduk tipe dayung yang dilengkapi dengan sel difusi. Sel difusi terdiri dari cover dan *reservoir*. Gambar alat dapat dilihat pada gambar 2.2



- Keterangan gambar :
- A: Tabung uji pelepasan yang berisi larutan media
 - B: Paddle (pengaduk) yang diatur kecepatannya
 - C: Jarak antara ujung paddle dengan membran
 - D: Disk yang berisi sediaan
 - E: Termometer (temperatur penelitian $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$)
 - F: Tabung untuk mengambil cuplikan

Gambar 2.2: Rangkaian alat uji penetrasi (British Pharmacopoeia, 2002)

Sel difusi terbuat dari bahan stainless steel berbentuk silinder pipih. Sebagai pengaman untuk mencegah kebocoran, sel difusi dilengkapi dengan karet penyekat berbentuk ring sebagai penghubung antara tempat sediaan dengan penutupnya. Gambar sel difusi dapat dilihat pada gambar 2.3



- Keterangan Gambar :
- A1,A2 : Bagian atas dan bawah disk yang terbuat dari kuningan
 - A2 : Tempat sediaan
 - B : Ring dari karet
 - C : Membran

Gambar 2.3: Sel difusi (British Pharmacopoeia, 2002)

Bejana uji diisi dengan media pelepasan sebanyak 500 ml yang terlebih dahulu dipanaskan sampai mencapai suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. sel difusi diletakkan didasar bejana uji dengan bagian cover menghadap keatas kemudian dayung diputar dengan kecepatan 50 rpm. Pada setiap waktu tertentu diambil cuplikan sebanyak 5,0 ml di tengah-tengah antara permukaan media disolusi dan bagian atas daun dayung, tidak lebih dari satu cm dari

dinding bejana. Setiap kali pengambilan cuplikan, bejana disolusi ditambah larutan dapar fosfat salin pH $7,4 \pm 0,5$ dengan temperatur dan volume yang sama

Pengambilan sampel dilakukan selama 8 jam dengan rentang pengambilan pada menit ke 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360. Replikasi dilakukan 3 kali dan kadar yang terbaca kemudian dilakukan perhitungan koreksi disolusi menurut Wurster dan Taylor (Wurster dan Taylor., 1965; El kamel *et al.*, 2002)

$$C_n' = C_n + \frac{a}{b} \sum_{s=1}^{n-1} C_s \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan: C_n = kadar sebenarnya setelah dikoreksi (ppm)
 C_n' = kadar terbaca (hasil perhitungan dari nilai serapan sampel yang terbaca pada kadar spektrofotometer) (ppm)
 C_s = kadar terbaca dari sampel sebelumnya
 a = volume sampel yang diambil
 b = volume media

2.3.3 Perhitungan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak

Penentuan jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas dari basis persatuan luas membran setiap waktu dihitung dari kadar yang diperoleh setiap waktu ($\mu\text{g/mL}$) yang kemudian dikoreksi dengan koreksi Wurster lalu dikalikan dengan jumlah media (500 mL) dan dibagi luas permukaan membran.

2.3.4 Profil Pelepasan Natrium Diklofenak Dari Sediaan Patch

Profil pelepasan natrium diklofenak *in vitro* dapat dilihat dengan membuat kurva hubungan antara jumlah natrium diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$).

2.3.5 Penentuan Kecepatan Pelepasan (fluks) Natrium Diklofenak dari Sediaan Patch

Berdasarkan kurva hubungan antara jumlah kumulatif natrium diklofenak yang terlepas ($\mu\text{g/cm}^2$) terhadap akar waktu ($\text{menit}^{1/2}$) dan dihitung regresi liniernya. Berdasarkan hukum Higuchi, slope dari persamaan regresi merupakan kecepatan penetrasi (fluks) natrium diklofenak dari basis.

III. HASIL DAN DISKUSI

3.1 Penentuan Karakteristik Fisik Sediaan *Patch* Natrium Diklofenak Tipe Matriks

3.1.1 Hasil Pemeriksaan Organoleptis Sediaan

Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matriks dapat dilihat pada tabel 5.14. Dari hasil pemeriksaan organoleptis sediaan dapat dilihat bahwa sediaan *patch* natrium diklofenak berwarna putih, kaku sampai rapuh dan tidak berbau. Pada sediaan *patch* tipe matriks dengan kadar air yang semakin tinggi sediaan *patch* semakin rapuh. Sedangkan pada sediaan dengan kadar air yang kecil *patch* yang terbentuk kaku.

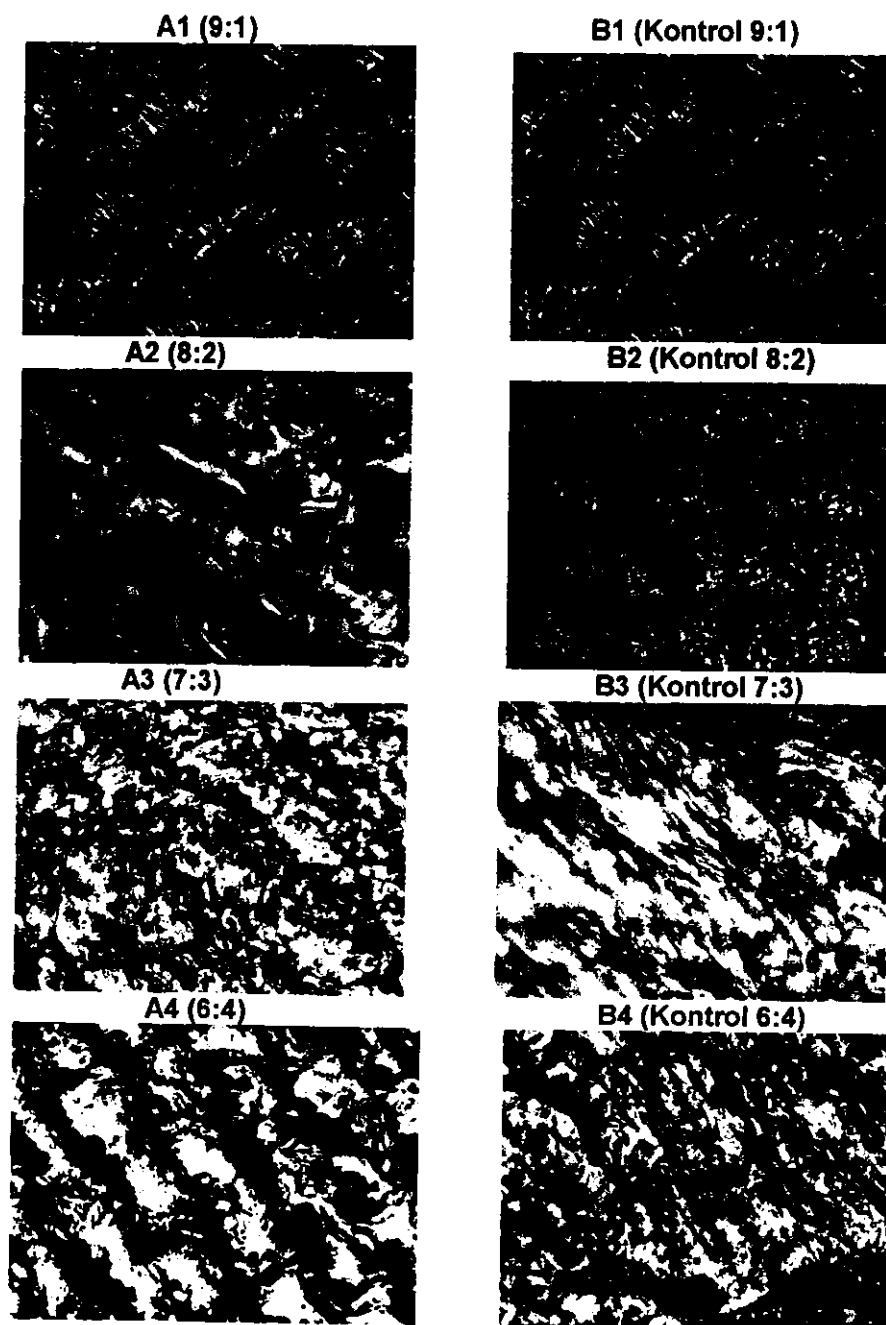
Tabel 3.1 Hasil pemeriksaan organoleptis sediaan *patch* Natrium Diklofenak tipe matriks pada berbagai kombinasi polimer

Sediaan dengan EC N-20: PVP K-30	Konsistensi	Warna	Bau
9:1	Kaku	Putih	Tidak berbau
8:2	Kaku	Putih	Tidak berbau
7:3	Kaku	Putih	Tidak berbau
6:4	Kaku agak rapuh	Putih transparan	Tidak berbau

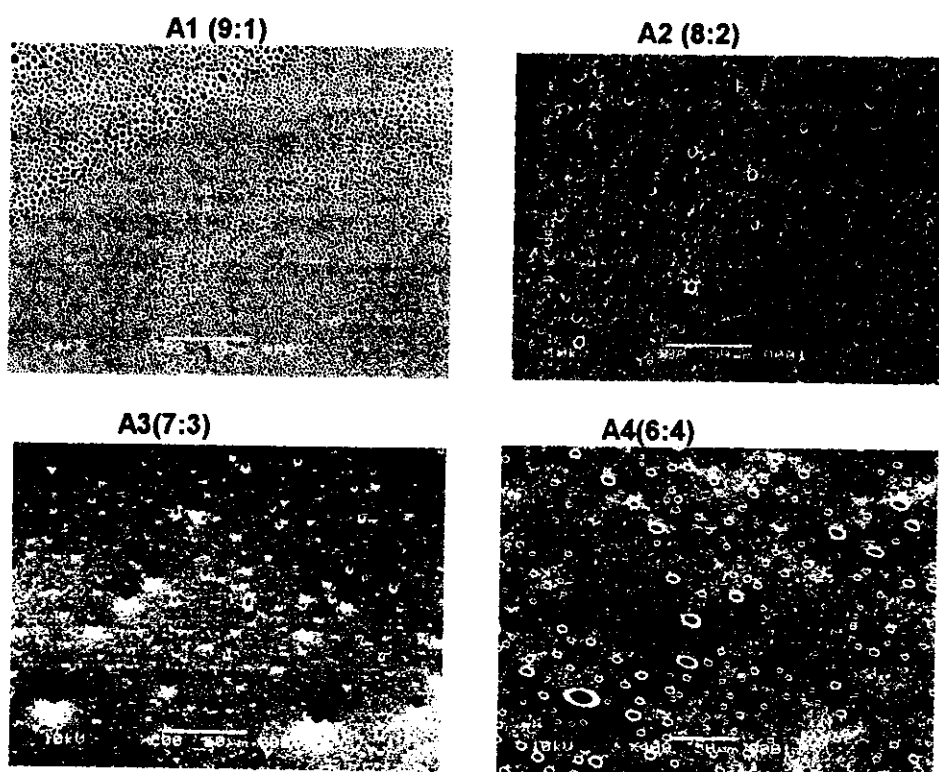
3.1.2 Hasil Uji Homogenitas Sediaan Natrium Diklofenak Transdermal *Patch* Tipe Matriks Dengan Mikroskop Electron dan SEM

Hasil uji homogenitas sediaan *patch* natrium diklofenak *patch* tipe matriks dapat dilihat pada gambar 3.1 dan gambar 3.2.

Pada hasil pengamatan dengan menggunakan mikroskop elektron gambar yang terlihat pada gambar 3.1 menunjukkan bahwa dengan semakin besarnya kadar air maka sediaan yang ditambah dengan enhancer mentol terlihat lebih berwarna putih. Sedangkan pada hasil pengamatan dengan menggunakan SEM dengan bertambahnya kadar air disediaan terlihat permukaan *patch* menjadi semakin tidak homogen.



Gambar 3.1 Gambar patch Natrium diklofenak tipe matriks dengan menggunakan mikroskop electron Olympus Type Three Nokuler DX 41 TF dengan perbesaran 100x. A: Patch tipe matriks dengan perbandingan polimer EC N-20 dan PVP K-30 berturut-turut adalah: A1:9:1; A2: 8:2; A3: 7:3 dan A4: 6:4. B: Kontrol Patch tipe matriks dengan perbandingan polimer EC N-20 dan PVP K-30 berturut-turut adalah: B1:9:1; B2: 8:2; B3: 7:3 dan B4: 6:4.



Gambar 3.2 Gambar patch Natrium diklofenak tipe matriks dengan menggunakan Scanning Elektron Mikroskop (SEM) dengan perbesaran 500x. A: Patch tipe matriks dengan perbandingan polimer EC N-20 dan PVP K-30 berturut-turut adalah: A1:9:1; A2: 8:2; A3: 7:3 dan A4: 6:4.

3.1.3 Hasil Uji *Moisture Content* (MC)

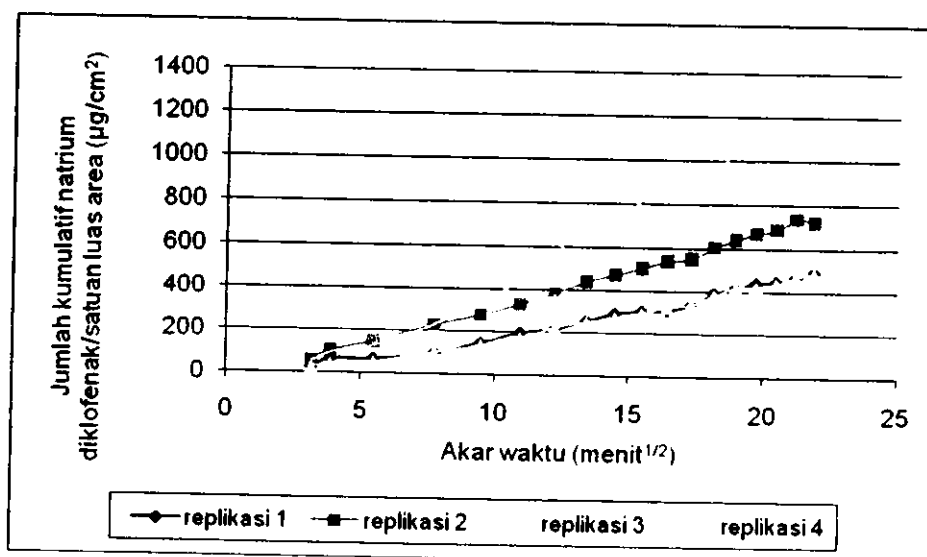
Hasil uji *moisture content* (MC) sediaan *patch* natrium diklofenak dapat dilihat pada tabel 5.15. Pada sediaan *patch* dengan komposisi semakin banyak kadar polivinil pirolidon yang merupakan polimer hidrofil didapatkan nilai MC nya semakin tinggi. Dengan uji statistik didapatkan bahwa pada sediaan *patch* tipe matriks dengan perbandingan EC:PVP 8:2, 7:3 dan 6:4 tidak berbeda bermakna. Berarti ketiga formula tersebut mempunyai kadar MC yang sama.

Tabel 3.2 Hasil uji *moisture content* (MC) sediaan *patch* Natrium Diklofenak pada berbagai kombinasi polimer

Formula		Berat Awal (gram) (w1)	Berat Akhir (gram) (w2)	%MC	Rerata ± SD
9:1	Rep.1	0.726	0.657	10.529	8.67 ± 1.33
	Rep.2	0.745	0.690	7.989	
	Rep.3	0.712	0.662	7.492	
8:2	Rep.1	0.721	0.668	7.965	12.30 ± 3.42
	Rep.2	0.760	0.675	12.617	
	Rep.3	0.740	0.636	16.326	
7:3	Rep.1	0.726	0.636	14.070	14.12 ± 0.54
	Rep.2	0.727	0.633	14.818	
	Rep.3	0.7608	0.6704	13.484	
6:4	Rep.1	0.7119	0.6161	15.549	13.30 ± 1.65
	Rep.2	0.7065	0.633	11.611	
	Rep.3	0.7022	0.6227	12.767	

3.2.1 Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 9:1 dengan *plasticizer* PEG 20%

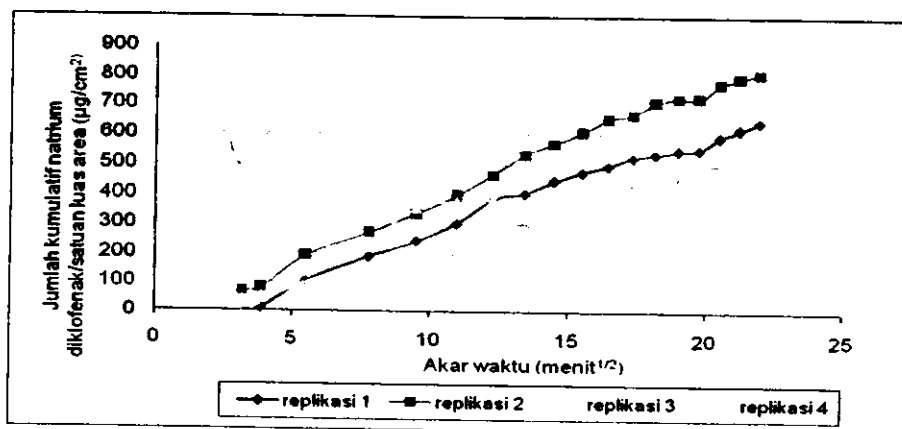
Hasil uji pelepasan dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 9:1 dengan *plasticizer* PEG 20% berupa data kumulatif natrium yang terlepas dapat dilihat pada gambar 3.3.



Gambar 3.3 Kurva hubungan antara akar waktu (menit^{1/2}) dan jumlah kumulatif yang terlepas persatuan luas (µg/cm²) pelepasan Natrium Diklofenak dari basis EC N20: PVP K30 9:1 dengan konsentrasi PEG 20%.

3.2.2 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 8:2 dengan *plasticizer* PEG 20%

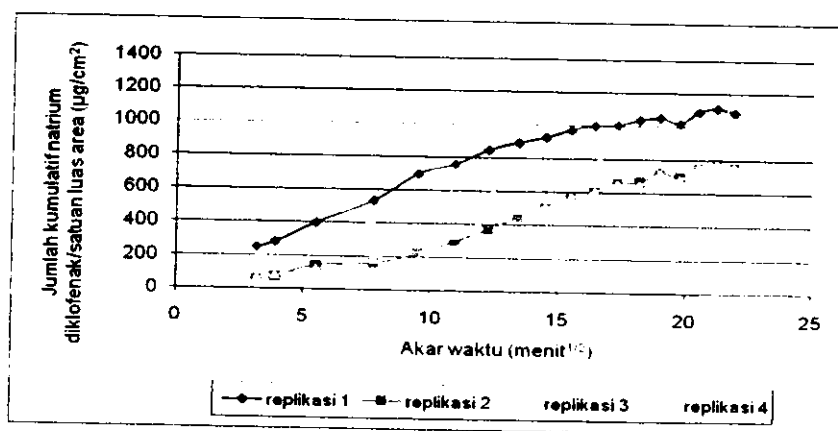
Hasil uji pelepasan dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 8:2 dengan *plasticizer* PEG 20% berupa data kumulatif natrium yang terlepas dapat dilihat pada gambar 3.4.



Gambar 3.4 Kurva hubungan antara akar waktu(menit^{1/2})dan jumlah kumulatif yang terlepas persatuan luas (µg/cm²) pelepasan Natrium Diklofenak dari basis EC N20: PVP K30 9:1 dengan konsentrasi PEG 20%.K30 8:2 dengan konsentrasi PEG 20%.

3.2.3 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 7:3 dengan *plasticizer* PEG 20%

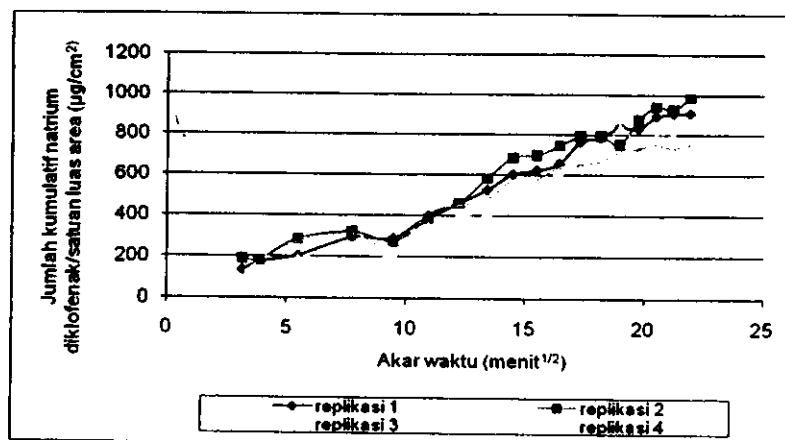
Hasil uji pelepasan dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 7:3 dengan *plasticizer* PEG 20% berupa data kumulatif natrium yang terlepas dapat dilihat pada gambar 3.5.



Gambar 3.5 Kurva hubungan antara akar waktu(menit^{1/2})dan jumlah kumulatif yang terlepas persatuan luas (µg/cm²) pelepasan Natrium Diklofenak dari basis EC N20: PVP K30 9:1 dengan konsentrasi PEG 20%.K30 7:3 dengan konsentrasi PEG 20%

3.2.4 Hasil Penentuan Jumlah Kumulatif Natrium Diklofenak yang lepas dari Patch Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 6:4 dengan *plasticizer* PEG 20%

Hasil uji pelepasan dari *Patch* Matriks dengan Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon 6:4 dengan *plasticizer* PEG 20% berupa data kumulatif natrium yang terlepas dapat dilihat pada gambar 3.6.



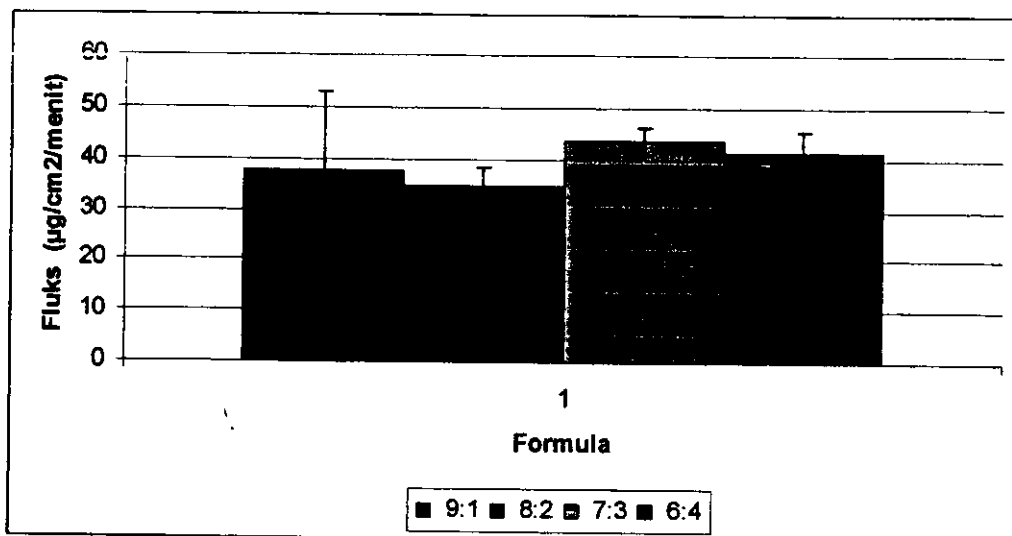
Gambar 3.6 Kurva hubungan antara akar waktu (menit^{1/2}) dan jumlah kumulatif yang terlepas persatuan luas (µg/cm²) pelepasan Natrium Diklofenak dari basis EC N20: PVP K30 9:1 dengan konsentrasi PEG 20%. K30 7:3 dengan konsentrasi PEG 20%

3.3 Penentuan Kecepatan Pelepasan (Fluks) Natrium Diklofenak yang lepas dari Patch Matriks dengan Masing – masing Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada Konsentrasi PEG 20%

Dari data hasil pelepasan di atas, dibuat persamaan regresi linier antara jumlah kumulatif natrium diklofenak (µg/cm²) versus akar waktu (menit^{1/2}) yang terlepas mulai dari menit ke 10 – 480. Nilai fluks merupakan slope dari persamaan regresi tersebut. Nilai fluks dari berbagai formula dapat dilihat pada tabel 3.3 dan gambar 3.7.

Tabel 3.3 Harga Fluks Natrium Diklofenak (µg/cm²/menit) yang Terlepas pada Masing – masing Kombinasi polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada konsentrasi PEG 20%

Formula	Fluks (µg/cm ² /menit)				Rerata±SD
	Repiikasi 1	Repiikasi 2	Repiikasi 3	Repiikasi 4	
9:1	25,01	36,19	25,66	63,15	37,50±15,46
8:2	33,89	40,25	35,09	29,24	34,62± 3,92
7:3	45,49	41,69	40,31	46,44	43,48± 2,55
6:4	44,71	44,50	41,95	35,04	41,55± 3,91



Gambar 3.7 Histogram Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$) dari Sediaan Patch Natrium Diklofenak pada masing – masing Kombinasi Polimer Etil Selulosa – Polivinil Pyrolidon pada konsentrasi PEG 20%

Berdasarkan dari nilai fluks yang didapatkan ternyata bahwa untuk komposisi 9:1 terhadap 8:2; 7:3 dan 6:4 tidak berbeda bermakna. Sedangkan komposisi 8:2 terhadap 7:3 berbeda bermakna. Sedangkan komposisi 7:3 dan 6:4 tidak berbeda bermakna. Bila dilihat dari besarnya variasi hasil pada replikasi semua sediaan maka komposisi 7:3 adalah yang paling kecil.

IV KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 pada perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4 dan PEG 400 sebesar 20% serta mentol 1% sebagai *enhancer* yang mempunyai karakteristik yang baik adalah pada perbandingan 7:3
2. Fluks pelepasan natrium diklofenak yang tinggi didapat dari sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 pada perbandingan 9:1, 8:2, 7:3 dan 6:4 dan PEG 400 sebesar 20% serta mentol 1% sebagai *enhancer* adalah pada perbandingan 7:3 dan 6:4.
3. Sediaan transdermal *patch* tipe matriks yang optimal adalah sediaan transdermal *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer etil selulosa (EC) N-20 dan polivinilpirolidon (PVP) K-30 dan PEG 400 sebesar 20% serta mentol 1% sebagai *enhancer* adalah pada perbandingan 7:3.

DAFTAR PUSTAKA

- Barry, B.W., Williams, A.C., 2004. Penetration Enhancers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 56, p. 603– 618.
- Bagyalaksmi, J., Vamsikrishna, R.P., Manavalan, R., Ravi, T.K., and Manna, P.K., 2007. Formulation Development And In Vitro And In Vivo Evaluation Of Membrane Moderated Transdermal System Of Ampicillin Sodium In Ethanol: pH 4,7 Buffer Solvent System. **AAPS PharmaSciTech**, 8(1).
- The Departement of Health, 2002, **British Pharmacopoeia**, Vol. 2, London : The Stationery Office, p.1003, A241-3
- Chuasawan, B., Binjoesch, V., Polli, J.E., Zhang, H., Amidon, C.L., Junginger, H.E., Midha, K.K., Shah, V.P., Stavchansky, S., Dressman, J.B., Barends, D.M., 2008. Biowaiver Monographs For Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Diclofenac Sodium And Diclofenac Potassium. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**.
- Florey, K., 1986. **Analytical Profiles of Drug Substance**. Vol 3, New York: Academic Press.
- Godin, B., and Touitou, E., 2007. Transdermal Skin Delivery: Predictions for Humans from In Vivo, Ex Vivo and Animals Models. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 59, p.1152-1161.
- Hendradi, E., Obata, Y., Takayama, K., Nagai, T. Effect of Bile Salts-Lecithin Mixed Micelles on the Skin Permeation of Diclofenac in rats. **STP Pharma Sciences**, 13, 2003, 247-251.
- Hendradi, E., Obata., Y., Isowa, K., Nagai, T, Takayama, K. Effect of Mixed Micelle Formulations including Terpenes on the Transdermal Delivery of Diclofenac. **Biol. Pharm. Bull.**, 26, 2003, 1739-1743.
- Hendradi, E., Purwanti, T., I.G.N. Jimmy, A.P. The Influence of Polymer Combination Polyvinylpyrrolidone (PVP) K-30 and Ethylcellulose (EC) N-22 to Accelerating Released of Piroxicam from Patch Base. **The International Seminar on Pharmaceutics. Updated on Pharmaceutical Innovation and New Drug Delivery System**, (Poster Presentation) Bandung, October 31 – November 1, 2007
- Hendradi, E., Purwanti, T., 2007. Optimasi Efektivitas Piroksikam dalam Sediaan Gel dan Patch (The Effectivity Optimization of Piroxicam in Gel and Patch preparation), **Laporan Project Grant Fakultas Farmasi**.
- Kandavilli, S., Nair, V., and Panchagnula, R., 2002. Polimer In Transdermal Drug Delivery Systems. **Pharmaceutical Technology**, p.62-80.
- Kumar, R., and Philip, A., 2007. Modified Transdermal Technologies: Breaking the Barriers of Drug Permeation via the Skin. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 6 (1), p 633-644

- Kweon, J.H., Cui, S.C., and Park, E.S., 2004. Transdermal Delivery of Diclofenac Using Microemulsions. *Arch Pharm Res* Vol 27, No 3, 351-356
- Liu, Y., Fang, L., Zheng, H., Zhao, L., Ge, X., and He, Z., 2007. Development and *In Vitro* Evaluation of a Topical Use Patch Containing Diclofenac Diethanolamine Salt. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2 (3): p.100-113
- Lund, W., 1994., *The Pharmaceutical Codex Principles and Practice of Pharmaceutics*, 12th edition, London: The Pharmaceutical Press, . 134-135, 835-836.
- McEvoy,G.K.J., 1999. *American Hospital Formulary Service Drug Information American, Society of Health System Pharmacist Inc.*, p.2016-2020.
- Mehta, R., 2004. *Topical And Transdermal Drug Delivery: What A Pharmacist Needs To Know*, [http:// www.inetCE.com](http://www.inetCE.com), diakses tanggal 24 mei 2009.
- Mukherjee, B., Kanupriya, Mahapatra, S., Das, S., and Patra, B., 2005. Sorbitan Monolaurate 20 as a Potential Skin Permeation Enhancer in Transdermal Patches. *The Journal of Applied Research*, Vol.5, No.1, p.96-108
- Naik, A., Kalia, Y.N., Guy, R.H., 2000. Transdermal Drug Delivery: Overcoming The Skin's Barrier Function. *PTTS*, 3(9), p.318-326.
- Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Robert, M.S., 2002. *Modified Release Drug Delivery Technology*. New York: Marcel Dekker, p 471-512.
- SDBS, Spectral Database for organic compound, <http://www.aist.go.jp>, diakses pada tanggal 20 Juli 2009.
- Singh, P.B., and Kumar, C.P., 2007. Penetration Enhancer for Transdermal Drug Delivery of Systemic Agents. *Journal of Pharmaceutical Research*, Vol.6, p.44-50
- United States Pharmacopoeia Convention, 2002, *The United State Pharmacopoeia XXV and The National Formulary XIX*, The United State Pharmacopoeia Convention Inc., Philadelphia, p. 432; 1342-3
- Wurster D.E., Taylor, P.W., 1965. Dissolution Kinetics Of Certain Crystalline Forms Of Prednisolone. *Journal Of Pharmaceutical Sciences.*, 54(5), p. 169.

LAMPIRAN

Lampiran 1 Mahasiswa Pasca Sarjana yang terlibat

Mahasiswa Pasca Sarjana (S2) yang terlibat:

1. Nama : Efrin Pujianti.
NIM : 090810436
Judul Tesis : Pengaruh Mentol Terhadap Uji Penetrasi Natrium Diklofenak Dalam Sediaan Transdermal Patch Tipe Membran Secara In Vitro
2. Nama : Aditya Fridayanti.
NIM : 090810240
Judul Tesis : Optimasi kombinasi Etil Selulosa dan Polivinilpirolidon untuk Pelepasan dan Penetrasi Natrium Diklofenak dari Sediaan Transdermal *Patch* Tipe Matriks Melalui Membran Kulit Tikus

Lampiran 2. Sertifikat Analisa bahan.

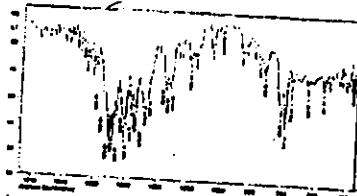
2.1 Sertifikat Pengujian Natrium diklofenak dari Badan POM RI

BADAN POM RI
SERTIFIKAT PENGUJIAN
 No. Sertifikat: PO.05.06.7.7.06.110
DICLOFENACUM NATRICUM
 No. Kontrol: 205117

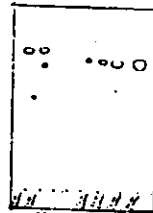
Tujuan penggunaan :
 Baku Pembanding *Diclofenacum Natricum* no. kontrol 205117 dapat digunakan sebagai baku pembanding dalam identifikasi menggunakan spektrofotometer inframerah; uji kemurnian secara kromatografi lapis tipis dan kromatografi cair kinerja tinggi; serta penetapan kadar secara kromatografi cair kinerja tinggi.

Pemerian : Putih atau agak kekuningan, serbuk kristal, agak higroskopis.

Identifikasi :
Secara spektrofotometri inframerah : Dispersi ± 2 mg zat dalam cakram kalium bromida (±200 mg) seperti yang tercantum dalam gambar 1

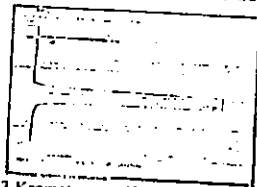


Gambar 1. Spektrum IR *Diclofenacum Natricum*

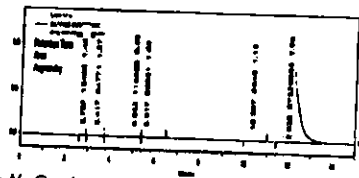


Gambar 2. Kromatogram KLT *Diclofenacum Natricum*

Susut pengeringan : 0,37% (n=3; RSD=6,30%) pengeringan pada 105°C selama 3 jam.
pH larutan : larutan 1 dalam 100 adalah 7,48 (n=2; RSD= 0,01 %).



Gambar 3. Kromatogram KCKT Uji Kemurnian *Diclofenacum Na*



Gambar 4. Kromatogram KCKT *Diclofenacum Na*

Kemurnian :
Secara kromatografi lapis tipis : Berecak utama larutan uji sesuai dengan larutan baku, tidak terdeteksi adanya bercak lain selain bercak utama larutan uji, seperti tercantum dalam gambar 2.
Secara kromatografi cair kinerja tinggi : Tidak terdeteksi adanya cemaran, seperti tercantum dalam gambar 3.
Penetapan kadar :
Secara titrimetrik : 99,75 % $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (n=6; RSD=0,12 %) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.
Secara kromatografi cair kinerja tinggi : 100,24 % $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (n=3; RSD=0,32%) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Kromatogram tercantum pada gambar 4.
Kesimpulan : *Diclofenacum Natricum* no. kontrol 205117 dapat digunakan sebagai Baku Pembanding sesuai dengan tujuan penggunaan.
Wadah dan penyimpanan : Dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya.

Koordinator Laboratorium Baku Pembanding

[Signature]
 Dra. Anny Sulistiyanti

2.2 Sertifikat Analisa Natrium diklofenak dari Aarti Drugs Limited



CORPORATE OFFICE : Plot No.109-D, Mahendra Industrial Estate
 Ground Floor, Road No.29, Sion (East), Mumbai - 400 022, (India)
 Tel : 91 22 2407 2249 • Fax : 91 22 2407 0144 / 2407 3462
 Email:sales@aaridrugs.com • Website : www.aaridrugs.com
 REGD. OFFICE : Plot No. N-196, MIDC, Tarapur, Tal-Palghar,
 Dist. Thane - 401 506 (M.H.) INDIA Tel. : 91-2525 270259/271699
 Fax : 91 2525 273368

**QUALITY CONTROL
 CERTIFICATE OF ANALYSIS**

PRODUCT NAME		DICLOFENAC SODIUM USP	
BATCH NO.		DFS/18100185	
MFG. DATE		Oct 2008	A.R. NO.
EXP. DATE		Sept 2013	RELEASE DATE
			DFS.0185
			: 20/10/2008
SR. NO.	TESTS	SPECIFICATION	RESULTS
1	Description	White to off white, hygroscopic, crystalline powder. Melts at about 284 °C	White, hygroscopic, crystalline powder. Melts at 282 °C
2	Solubility	Freely soluble in methanol; soluble in ethanol; sparingly soluble in water; practically insoluble in chloroform and in ether	Freely soluble in methanol; soluble in ethanol; sparingly soluble in water; practically insoluble in chloroform and in ether
3	Identification		
	A. I. R Spectrum	The infrared absorption spectrum of sample is concordant with infrared absorption spectrum of diclofenac sodium WS.	Concordant with IR absorption spectrum of diclofenac sodium WS.
	B. By HPLC	Retention time of the test substance matches with the std substance in the chromatography test.	Retention time matches.
	C. Sodium salt test	Residue obtained by the ignition gives the test for sodium.	Gives test for sodium
4	Colour of the solution	A 5% solution in methanol is Colourless to faintly yellow, and absorbance measured at 440 nm, is not more than 0.05.	Absorbance at 440 nm is 0.0155
5	Clarity of solution	A 5% solution in methanol is not significantly less clear than equal volume of methanol	5% solution is clear
6	pH	Between 7.0 and 8.5, determined on a 1% w/v solution.	7.33
7	Loss on drying	Not more than 0.5%, determined on 1.0 g by drying in an oven at 105 °C for 3 hrs.	0.14%
8	Heavy metals	Not more than 0.001%	Less than 0.001%
9	Related substances (By HPLC)		
	• Related compound A	Not more than 0.2%	Not Detected
	• Individual impurity	Not more than 0.1%	Not Detected
	• Total impurities	Not more than 0.5%	Not Detected
10	Assay	Not less than 99% and not more than 101% of C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₁ O ₂ , calculated with reference to the dried basis	100.22%
Opinion		The above material passes as per USP Specification.	
Analyzed By	<i>[Signature]</i>	Checked By	<i>[Signature]</i>
Date	: 20/10/2008	Date	: 20/10/2008
Approved By	<i>[Signature]</i>	Date	: 20/10/2008

Factory Address - Plot No. - C-40, MIDC, Tarapur, Beisar - 401 506, Dist - Thane, Maharashtra, INDIA.
 Tel. No. - 02525 271241, 271924 Fax - 271001 Email - sales@aaridrugs.com

2.3 Sertifikat Analisa Sodium Alginate dari Sigma-Aldrich

Certificate of Analysis

Product Name	Sodium alginate	SIGMA-ALDRICH
Product Number	W801982	
Product Brand	ALDRICH	
DAS Number	925-26-3	

TEST	SPECIFICATION	LOT MKAAD67 RESULTS
Appearance (Color)	Tan to Light Brown	Tan
Appearance (Form)	Solid	Solid
Infrared spectrum	Conforms to Structure	Conforms
Loss on Drying	618.0 %	12.3 %
Viscosity	20.0 - 40.0 cps	38.7 cps
pH	5 - 9	7
Arsenic (As)	65 ppm	< 1 ppm
Cadmium (Cd)	61 ppm	< 1 ppm
Mercury (Hg)	61 ppm	< 1 ppm
Lead (Pb)	61 ppm	< 1 ppm
Specification Date:		MAY 2006

Barbara Pitzer

Barbara Pitzer, Supervisor
Quality Control
St. Louis, Missouri, USA

2.4 Sertifikat Analisa PVP K-30 dari SP (Singapore) Pte Ltd



SP (Singapore) Pte Ltd

Richard Flores
QA Manager

PT. NARDA TITA
KOMPLEX PURI KENCANA NIAGA 3,
BLOK M8 NO.3C, JL PURI KENCANA
JAKARTA BARAT 11610
INDONESIA

PVP K-30 PI 49.9 KG
11725310635
CERTIFICATE OF ANALYSIS
Lot: 05800208206

PO Number: INDENT NO. 148.04.09
Date: April 20, 2009
Customer: ID107515 000
Fax Number:
Order: 0009187 00
Supply Order: 00
Responsible Manufacturing Facility
4501 Attwater Ave
Texas City, TX 77590

Quantity: 2145.700 KG

Date of Manufacture: August 03, 2008
Re-test Date: August 01, 2011

PROPERTY	SPECIFICATION	ANALYSIS
66 Appearance @ 25 deg. C	White/crmy white	WHITE/CRMY WHITE
Identification Tests (Q237 and W1125)	Meet all ID tests	MEET ALL ID TESTS
Appearance (5% as is aq. soln. TC190463)	FREE OF HAZE	FREE OF HAZE
% Moisture (Karl Fischer, W1525)	<= 5.0	3.2
pH (5% as is aqueous solution, Q231)	>= 3.0 <= 7.0	3.0
% Ash (residue on ignition or sulphated, W1381)	<= 0.1	0.0
ppm Vinyl Pyrrolidone (HPLC, W1245)	<= 10.0	2.6
ppm Heavy Metals (as Lead, W1491)	<= 10	1.
% Aldehydes (Calculated as acetaldehyde, W1411)	<= 0.05	< 0.03
% Nitrogen (Solids Basis, W1118)	>= 11.5 <= 12.8	12.3
K-Value (1% Solids w/v aqueous solution, W625)	>= 27 <= 32	30.
ppm Hydrazine (W493)	< 1.0	< 0.5

2.5 Sertifikat Analisa HPMC (E-15) dari ILE Pharmaceutical Materials Co. Ltd

天津爱勒易医药材料科技有限公司 ILE
TIANJIN ILE PHARMACEUTICAL MATERIALS SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.



Certificate of Analysis

Product Name: HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (E-15)
Product Number: HPMC E15 - HD
Material Description: White to Slightly off White Powder
Lot Number: 070501
Quantity Supplied: 1kg

Compliance Statement: This produce meets all agreed upon specifications.

TEST	SPECIFICATION	RESULT
Appearance	White or slight off-white fibrous or granular powder	Conforms
Identification A to C	Conform	Conforms
pH (25°C)	4.0 - 8.0	6.3
Viscosity (CP)	12.0 - 18.0 mPa.s	17.0 mPa.s
Loss on drying	Not More Than 5.0%	4.2%
Residue on ignition	Not More Than 3.0%	0.2%
Heavy Metal	Not More Than 0.001%	<0.001%
Arsenic	Not More Than 0.0002%	<0.0002%
Methoxy	28.0% to 30.0% CH ₃ O Calculated on the anhydrous basis	28%
Hydroxypropoxy	7.0% to 12.0% C ₃ H ₇ O ₂ Calculated on the anhydrous basis	7.8%
Substance		
Total Microbial Count	Not More Than 1000CFU/gram	Conforms
Total Mold and Yeast	Not More Than 100CFU/gram	Conforms

Supplied By: ILE Pharmaceutical Materials Co., Ltd.
Address: No.9 Rongyuan Road, Huanyuan Industrial Area, Tianjin, China
Approved By: [Signature]
Title: Quality Manager

Date of Manufacture: 30 Jan. 2009
Re-evaluation Date: 29 Jan. 2012
Date: 12 Feb. 2009

No.9 Rongyuan Road, Huanyuan Industrial Park, Tianjin, China P +86 22-83716596 F +86-22-83716565 www.ile.com.cn

2.6 Sertifikat Analisa EC N-20 dari Dow Chemical Company

410329



Page 1 of 2

Certificate of Analysis

Product Name: ETHOCEL STANDARD 20 PREMIUM ETHYLCELLULOSE (DOW) ✓
 Product Number: ID48271
 Material Description: White to Tan Powder
 Lot No: B0234475
 VBN: WD01013701
 Quantity Supplied: 90.8 KG
 Ship To: PT Menjangan Sakti ID
 Bill To: PT Menjangan Sakti ID
 Sales Order No: CCS505143
 Customer PO NO: PH-2161

Compliance Statement: this Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
ACETALDEHYDE, PPM	USP/NF	0	100	GM	Manufacturer
ACIDITY/ ALKALINITY	USP/NF	PASS		GM	Manufacturer
APPEARANCE	White to Tan Powder	PASS		GM	Manufacturer
ARSENIC, PPM	JPE	0	2	GM	Manufacturer
CHLORIDES, %	USP/NF	0.00	0.05	0.02 %	Manufacturer
ETHOXYL, %	USP/NF	48.0	49.5	48.8 %	Manufacturer
ETHOXYL/ ANHYDROGLUCOSE	21 CFR	0.0	2.6	GM	Manufacturer
HEAVY METALS, PPM	USP/NF	0	10	GM	Manufacturer
IDENTIFICATION	USP/NF	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 2	PhEur (B)	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 3	FCC	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 4	JPE (1)	PASS		GM	Manufacturer
IDENTIFICATION 5	JPE (2)	PASS		GM	Manufacturer
LEAD, PPM	FCC	0	3	GM	Manufacturer
LOSS ON DRYING, %	USP/NF	0.0	2.0	0.4 %	Manufacturer
MICRO AEROBIC TPC, CFU	DOW	0	100	GM	Manufacturer
MICRO E. COLI	DOW	ABSENT		GM	Manufacturer
MICRO MLY, CFU	DOW	0	100	GM	Manufacturer
MICRO P. AERUGINOSA	DOW	ABSENT		GM	Manufacturer

This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Bioterrorism Preparedness and Response Act.

The information contained in this document is proprietary to Colorcon, Inc. and may not be used or disseminated inappropriately.

Manufactured By: Dow Chemical Company
 Manufacturing Site: Midland, MI, USA
 Approved By: _____
 Title: _____

Date Of Manufacture: 01-APR-2008
 Re-evaluation Date: 01-APR-2011
 Date: 05-DEC-2008



Certificate of Analysis

Product Name: ETHOCEL STANDARD 20 PREMIUM ETHYLCELLULOSE (DOW)
 Product Number: IP48271
 Material Description: White to Tan Powder
 Lot No: 8G234475
 VBN: WD01013T01
 Quantity Supplied: 90.8 KG
 Ship To: PT Menjangan Sakti ID
 Bill To: PT Menjangan Sakti ID
 Sales Order No: CCF505143
 Customer PO NO: PH-2161

Compliance Statement: This Product meets all agreed upon specifications

Test	Method	Specifications		Result	Analyst
		Minimum	Maximum		
MICRO SALMONELLA IN 25GM	DOM	ABSENT		OK	Manufacturer
MICRO STAPH AUREUS	DOM	PASS		OK	Manufacturer
RESIDUE ON IGNITION, %	USP/NF	0.0	0.4	0.2 %	Manufacturer
VISCOSITY USP, CPS	USP/NF	18.0	22.0	20.0 CPS	Manufacturer
VISCOSITY USP % SOLUTION	USP/NF	5	5	5 %	Manufacturer

GM: Manufacturer guarantees compliance based on process knowledge and audit testing.

This Product was manufactured in a facility that is registered with the United States FDA under the provisions of the Bioterrorism Preparedness and Response Act.

The information contained in this document is proprietary to Colorcon, Inc. and may not be used or disseminated inappropriately.

Manufactured By: Dow Chemical Company
 Manufacturing Site: Midland, MI, USA
 Approved By: _____
 Title: _____

Date Of Manufacture: 01-APR-2008
 Re-evaluation Date: 01-APR-2011
 Date: 05-DEC-2008

Lampiran 3. Sertifikat Ethical Clearence



**KOMISI ETIK PENELITIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
*Animal Care and Use Committee (ACUC)***

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
" ETHICAL CLEARENCE "**

No : 100-KE

**KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE)
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA,
TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA :**

PENELITIAN BERJUDUL : Optimasi Kombinasi Etil Selulosa dan Polivinilpiridon
Untuk Pelepasan Dan Penetrasi Natrium Diklofenak
Dari Sediaan Transdermal Patch Tipe Matriks Melalui
Membran Kulit Tikus

PENELITI UTAMA : Aditya Fridayanti

**UNIT/LEMBAGA/TEMPAT
PENELITIAN** : Program Magister Ilmu Farmasi
Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga

DINYATAKAN : LAIK ETIK

Surabaya, 31 Agustus 2010

Mengstahul,
Dekan FKH-Unair,

Prof. Romziah Sidik, Ph.D.,drh.
NIP. 130687305

Ketua,

Dr. E. Bimo Aksono, M.Kes.,Drh.
NIP. 132014464

SINOPSIS PENELITIAN LANJUTAN

Suatu sediaan farmasi harus memenuhi persyaratan efektif, stabil, aman dan aseptabel. Pada penelitian Hibah Pasca tahun I didapatkan formula sediaan patch tipe membrane dan tipe matrik yang memiliki *appearance* yang bagus dan secara *in Vitro* efektif.

Untuk bisa memenuhi persyaratan stabil maka diperlukan uji stabilitas untuk sediaan tersebut. Stabilitas sediaan farmasi meliputi stabilitas fisika, kimia dan mikrobiologi. Uji stabilitas sediaan patch yang dilakukan adalah meliputi stabilitas fisik, kimia dan mikrobiologis. Uji stabilitas fisik dilakukan dengan melihat organoleptis sediaan selama penyimpanan pada suhu kamar untuk melihat *appearance* dari sediaan selama jangka waktu tertentu. Uji stabilitas kimia diperlukan untuk menjamin efektivitas sediaan patch dan dilakukan uji penetapan kadar natrium diklofenak selama waktu tertentu. Uji ini bisa dipercepat waktunya dengan melakukan peningkatan suhu penyimpanan. Uji stabilitas mikrobiologi dilakukan untuk menjamin bahwa sediaan patch stabil secara mikrobiologi artinya tidak ditumbuhi oleh bakteri.

Apabila suatu sediaan sudah dinyatakan stabil maka perlu dilakukan uji efektivitasnya secara *in Vivo*. Uji *in vivo* dapat ditentukan dengan beberapa cara antara lain melihat kadar bahan obatnya dalam darah, sisa obat yang ada pada eksresinya atau efek farmakologi yang ditimbulkannya. Untuk sediaan obat yang berbahan aktif diklofenak maka uji yang dilakukan untuk *in Vivo* adalah dengan mengamati efekfarmakologi yang ditimbulkannya, yaitu sebagai antiinflamasi. Uji antiinflamasi sediaan patch dilakukan dengan cara sebagai berikut: Tikus putih (Wistar Rat) usia 6-8 Minggu dengan berat 170-180 gram dibius dengan menggunakan pentotal kemudian dibersihkan abdominalnya dan diukur ketebalan telapak kakinya. Selanjutnya sediaan patch ditempelkan pada kulit abdominal yang telah dicukur tadi. Satu jam kemudian disuntikkan larutan Caragen pada telapak kaki tikus tersebut melalui sela2 jari. Satu jam kemudian diukur lagi telapak kaki tikus tersebut, untuk mengetahui terjadinya perubahan ketebalan setelah diinjeksi Caragen. Sebagai kontrol adalah tikus yang tidak diberi sediaan patch. Penurunan ketebalan telapak kaki tikus mengindikasikan bahwa sediaan patch mempunyai efek secara *in Vivo*.

Untuk menjamin keamanan pemakaian sediaan patch maka dilakukan uji iritasi pada kulit dan uji kerusakan sel kulit. Uji iritasi dilakukan dengan cara mengamati kondisi kulit setelah diaplikasikan sediaan patch dengan menggunakan Scanning Electron Microscope. Uji kerusakan sel kuli dilakukan terhadap kulit tikus setelah diaplikasi dengan sediaan selama waktu percobaan. Kemudian potongan kulit diwarnai dengan hematoxylin dan eosin. Potongan-potongan kulit diamati dengan menggunakan *opticphoto light microscopy* untuk melihat adanya efek pada sel kulit yang ditimbulkan akibat pemakaian sediaan patch

diklofenak. Apabila tahapan-tahapan ini sudah dilewati dan menghasilkan sediaan patch natrium diklofenak yang stabil, efektif, aman dan aseptabel maka bisa ditingkatkan untuk penelitian dalam rangka pembuatan skala industri.